

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11 mai 2023  
Par MACKEY JEROME**

---

**Récupération de l'odorat après avoir contracté la COVID-19**

---

**Membres du jury :**

**Président :** (Goffard Anne, PU-PH, Bactériologie, Virologie)

**Directeur, conseiller de thèse :** (Goffard Anne, PU-PH, Bactériologie, Virologie)

**Assesseur(s) :** (Denoyelle Bertrand, Docteur en pharmacie, Pharmacie du soleil Villeneuve d'ascq)

(Bertin Benjamin, MCU, Immunologie)

(Standaert Annie, MCU, Parasitologie, Biologie animale)

**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Christel BEAUCOURT  
Olivier COLOT  
Kathleen O'CONNOR  
Jérôme FONCEL  
Marie-Dominique SAVINA

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen  
Vice-Doyen Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoires-Partenariats  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen International et Communication  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Guillaume PENEL  
Éric BOULANGER  
Damien CUNY  
Sébastien D'HARANCY  
Hervé HUBERT  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Claire PINÇON  
Vincent SOBANSKI  
Dorian QUINZAIN

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté  
Responsable des Services  
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE  
Benjamin BERTIN  
Stéphanie DELBAERE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85

M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
------	-----	--------	------------------------



M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
----	-------------	---------	---

## Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2022/2023

**Nom : MACKEY**  
**Prénom : JEROME**

**Titre de la thèse : Récupération de l'odorat après avoir contracté la COVID-19**

**Mots-clés : COVID-19, Odorat, Anosmie, Entraînement, Rééducation**

---

**Résumé :** L'anosmie a été un des premiers symptômes décrit lors de la pandémie de COVID-19. Cette perte d'odorat a été résolutive spontanément chez de nombreux patients au bout de quelques semaines. Mais chez certains, elle a persisté partiellement voire totalement avec des répercussions sur la vie personnelle et professionnelle. De nombreux traitements ont été testés, mais les études menées dans différents pays n'ont pas permis de valider un protocole reconnu par la communauté scientifique. Dès lors, l'entraînement olfactif, de par sa simplicité, son absence d'effet secondaire et les conseils rassurants des professionnels de santé proches des patients (pharmacien, médecin généraliste) s'est avéré comme le traitement de première intention de l'anosmie liée au COVID-19.

---

**Membres du jury :**

**Président :** (Goffard, Anne, PU-PH, Bactériologie, Virologie)

**Assesseur(s) :** (Bertin Benjamin, MCU, Immunologie)

(Standaert Annie, MCU, Parasitologie, Biologie animale)

**Membre(s) extérieur(s) :** (Denoyelle Bertrand, Docteur en pharmacie, Pharmacie du soleil, Villeneuve d'Ascq)

## Remerciements

A Madame Anne Goffard, merci d'avoir accepté de réaliser cette thèse avec moi, merci de m'avoir aiguillé sur la précision du sujet et d'avoir suivi l'évolution de cette thèse. Merci également de présider ma soutenance. Je vous remercie fortement.

A Madame Annie Standaert, merci de vous être libérée pour assister à cette soutenance et merci pour votre implication dans la filière officine.

A Monsieur Benjamin Bertin, merci pour vos enseignements pendant ces années d'étude et merci de vous être rendu disponible pour cette soutenance de thèse.

A Monsieur Bertrand Denoyelle, merci de m'avoir accueilli pour mes stages de 3ème et 6ème année qui m'ont permis de m'aguerrir au comptoir.

A mes parents, ma belle-mère et l'ensemble de ma famille, merci pour votre soutien et vos encouragements au cours de mes études et plus largement au cours de toute ma scolarité. Vous avez toujours été présents pour moi, merci.

A mes amis, merci pour votre soutien et votre présence tout au long de ces études et pour tous les bons moments partagés ensemble.

A mes collègues et amis de pharmacie, merci pour votre soutien et pour tout ce que vous m'avez appris.

## Table des matières

Remerciements.....	12
LISTE DES ABREVIATIONS : .....	15
I Introduction.....	17
A) Découverte du SARS-CoV-2 et de la maladie COVID-19.....	17
A1) Apparition de l’alerte en Chine en 2019 .....	17
A2) Apparition des premiers cas dans le reste de l’Asie début 2020.....	17
A3) Alerte de l’OMS.....	18
A4) Apparition des premiers cas hors Asie.....	18
B) Emergence des variants : .....	19
II Structure et classification des coronavirus.....	20
A) Classification.....	20
B) Structure.....	21
III Infection par le SARS-CoV-2.....	21
A) Modes de contamination .....	21
B) Incubation.....	21
C) Formes cliniques .....	22
C1) Asymptomatique.....	22
C2) Symptomatique.....	22
C3) COVID long et perte de l’odorat .....	22
D) Diagnostic .....	23
D1) Stratégie de dépistage .....	23
D2) Confirmation de l’infection .....	24
D3) Intérêt des tests sérologiques : .....	24
IV Physiologie de l’odorat .....	25
A) Aéroportage .....	25
B) Evènements péri-récepteurs .....	26
C Neuroépithélium et bulbe olfactif .....	26
- Neuroépithélium olfactif .....	26
- Bulbe olfactif.....	27
D) Physiologie olfactive centrale .....	27
V Modifications de l’odorat dans le cadre du COVID-19 .....	27
A) Anosmie liée à d’autres pathologies .....	27
B) Modifications de l’odorat observées au cours de l’infection .....	28
C) Evolution de l’anosmie post-COVID-19 .....	29
D) Impact de l’anosmie post-COVID-19.....	30

D1) Impact sur la qualité de vie .....	30
D2) Impact sur la sécurité.....	30
D3) Impact sur la vie professionnelle.....	31
D4) Impact sur la santé.....	31
VI) Evaluation des modifications de l'odorat .....	31
A) The Connecticut Chemosensory Clinical Research Centre Test (CCCRC) .....	31
B) Sniffin Stick Test .....	32
C) Test de l'université de Pennsylvanie .....	33
VII) Traitements de l'anosmie .....	34
A) Molécules testées chez l'animal .....	34
A1) Statines.....	34
A2) Minocycline .....	34
B) Molécules testées chez l'Homme .....	35
B1) Pentoxifylline .....	35
B2) Palmitoyléthanolamide et lutéoline.....	35
B3) Théophylline .....	36
B4) Caféine.....	37
B5) Citrate de sodium.....	37
B6) Insuline intranasale .....	37
B7) Fluticasone.....	38
B8) Mométasone.....	38
B9) Budésonide .....	39
B10) Vitamine A .....	39
C) Stratégie de prise en charge .....	40
D) Évaluation de l'évolution .....	43
VIII Place du pharmacien.....	44
A) Premier intervenant de la chaîne de soin .....	44
B) Informer et re-diriger le patient .....	44
C) Prévention de l'infection .....	45
C1) Rôle des masques.....	45
C2) Rôle de la solution hydro-alcoolique (SHA) .....	46
C3) Rôle de l'aération des locaux.....	46
C4) Rôle de la vaccination.....	46
IX Discussion.....	47
X Conclusion .....	48
XI Bibliographie : .....	50

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

**Å** Angstrom

**ACE2** Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

**AMM** Autorisation de mise sur le marché

**AMP** Adénosine-monophosphate cyclique

**ANSES** Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**ARN** Acide ribonucléique

**ASMR** Amélioration de service médical rendu

**ARS** Agence régionale de santé

**CNAM** Caisse nationale d'assurance maladie

**CCCRC** Connecticut Chemosensory Clinical Research Centre

**COV** Coronavirus

**HAS** Haute autorité de santé

**ICTV** International Committee on taxonomy of viruses

**IL-1** Interleukine-1

**MERS** Syndrome respiratoire du Moyen-Orient

**NOP** Neurones olfactifs primaires

**OMS** Organisation mondiale de la santé

**OBP** Olfactory binding protein : Protéine de transport des molécules odorantes

**OE** Epithélium olfactif

**RT-PCR** Reverse transcriptase polymerase chain reaction

**SARS** Syndrome aigu respiratoire sévère

**SMR** Service médical rendu

**TDI** Threshold discrimination identification

**TDR** Test de diagnostic rapide

**TNF alpha** Facteur de nécrose tumorale alpha

**TROD** Test rapide d'orientation diagnostic

**XME** Xenobiotic metabolising enzymes



## **I Introduction**

### **A) Découverte du SARS-CoV-2 et de la maladie COVID-19**

#### **A1) Apparition de l'alerte en Chine en 2019**

Les premiers cas de COVID-19 ont été recensés à Wuhan, ville du centre de la Chine, chez des personnes ayant fréquenté le marché aux animaux et aux fruits de mer. Cela laisse à penser qu'il y aurait une origine zoonotique. Rapidement, d'autres cas sans lien avec ce marché ont été décrits et l'OMS a été informé de cas de pneumopathies de causes inconnues (1,2).

La date exacte de début de pandémie n'est pas bien connue. L'étude clinique à *posteriori* de patients militaires de toutes nationalités ayant participé aux jeux militaires de Wuhan se tenant en octobre 2019 a révélé des symptômes décrits par la suite lors de l'infection au SARS-CoV-2. Ils présentaient de la fièvre, des difficultés respiratoires, étaient cloués au lit et les radiographies pulmonaires réalisées à l'époque sont identiques à celles des patients COVID-19. Cependant, compte tenu de l'absence de test de RT-PCR et l'absence de sérologie, aucun argument scientifique ne peut confirmer la présence de SARS-CoV-2 à cette date (3,4).

Aujourd'hui, la date du 17 novembre 2019 est la date officielle donnée par le gouvernement chinois du premier patient diagnostiqué du SARS-CoV-2 et donc du début de la pandémie (5).

Au 31 décembre, l'OMS est informée de cas de pneumonies virales émanant de la région de Wuhan et au 11 janvier 2020, l'OMS est informé par le gouvernement chinois d'un premier décès lié à cette maladie (6).

Ce n'est pas le premier virus de la famille des Coronavirus à provoquer une épidémie. Avant lui, le SARS-CoV en 2002 avait causé une première épidémie respiratoire et par la suite le MERS-CoV en 2012 avait fait de même au Moyen Orient. Des chercheurs de l'université de Pennsylvanie ont réalisé des travaux pour comprendre l'origine de ce virus et essayer d'établir un lien avec ces précédents coronavirus, cependant encore aujourd'hui, l'origine du SARS-CoV-2 reste inconnue (7,8).

#### **A2) Apparition des premiers cas dans le reste de l'Asie début 2020**

Dès le mois de janvier 2020, le virus s'est rapidement répandu en Asie, surtout en Thaïlande, en Corée du sud, à Singapour et en Iran avant de s'étendre au reste de la planète (2). Ainsi, le premier cas détecté hors de Chine a été identifié le 13 janvier 2020 en Thaïlande : il s'agissait d'une voyageuse chinoise infectée. Quelques jours plus tard, le 19 janvier 2020 la Corée du sud annonce à son tour la détection d'un premier cas de COVID-19 sur son territoire : il s'agirait d'une femme chinoise résidente

du Wuhan. Derrière la Chine, la Corée du sud a été le principal foyer de la maladie sur le continent asiatique. Ces contaminations à de nouveaux pays d'une manière assez rapide sont dues à un important flux de voyageurs chinois contaminés sans le savoir et se rendant dans ces pays. De plus, la période correspond aux fêtes du nouvel an chinois, période d'exode massif de cette population augmentant donc le risque qu'un d'eux soit contaminé et diffuse le virus. Enfin, l'Iran sera très fortement touché par le SARS-CoV-2, à ce jour, il s'agit du principal foyer de la pandémie au Moyen-Orient (9).

### **A3) Alerte de l'OMS**

Le 30 Janvier 2020, le directeur général de l'OMS, le docteur Tedros Adhanom Ghebreyesus déclencha le plus haut niveau d'alarme de l'OMS expliquant que le nouveau coronavirus était devenu une menace internationale et qu'il s'était déjà répandu dans au moins dix-huit pays différents en ne causant pour l'instant aucun décès en dehors du territoire Chinois. Au 11 mars 2020, il y avait déjà 114 pays touchés par le virus COVID-19 et les décès commençaient à s'accumuler, ce qui amena Tedros Adhanom Ghebreyesus à déclarer que l'épidémie était maintenant devenue une pandémie (10).

### **A4) Apparition des premiers cas hors Asie**

Du fait de la mondialisation, les échanges sont nombreux et quotidiens entre tous les pays de la planète et le brassage de population est important. Cela a grandement contribué à la diffusion du virus COVID-19 à travers le monde. Ainsi, la seconde zone géographique touchée fut l'Amérique du nord. C'est aux Etats-Unis, le 22 janvier 2020 qu'une personne a été identifiée comme positive au virus SARS-CoV-2, puis le virus s'est répandu sur tout le continent (9).

Le premier patient officiellement diagnostiqué COVID-19 en France a été déclaré le 24 Janvier 2020 aux autorités de santé chez une personne revenant de Chine. C'est également le premier patient hors continent asiatique à être diagnostiqué. Le premier décès attribué au COVID-19 sur le sol français a été déclaré le 15 février 2020, chez un touriste Chinois (11,12).

Face à une crise sans précédent, les établissements de santé ont dû s'adapter tant dans la prise en charge des patients que dans la gestion du personnel. Le grand nombre de cas sévères de la maladie, qui nécessitaient des soins de soutien et des soins intensifs importants et parfois pendant plusieurs semaines ont représenté un immense défi pour le système de santé français. Le déclenchement des plans Blanc en mars 2020 a permis de gérer au mieux cette période.

Le 12 mars 2020, le Président de la République annonce la fermeture des établissements scolaires afin d'enrayer l'épidémie qui circule activement (12), dans la

foulée les lieux de culture, les commerces non essentiels sont fermés et le confinement est déclaré le 17 mars 2020(13).

Comme nous l'avons vu, le SARS-CoV-2 est arrivé en Europe dès la fin janvier en France par le biais d'un touriste chinois. Quelques jours plus tard, le virus est retrouvé en Italie le 31 janvier 2020 et frappera de plein fouet le pays avant de toucher petit à petit le reste de l'Europe (9).

Par la suite, le virus a continué à être diffusé à d'autres régions du monde, ainsi, le continent africain bien que relativement épargné fut touché dès le mois de février 2020 par l'arrivée du virus en Egypte (14).

Finalement, vers la mi-mai 2020, l'Amérique latine est devenue l'épicentre de l'infection et l'ensemble de la planète était alors infectée (15).

A la date du 08 août 2022, au travers de l'ensemble des chiffres communiqués par les pays, il est recensé un total de 580 661 113 personnes ayant été testées positives au virus COVID-19 pour un total de 6 411 042 décès (9).

## **B) Emergence des variants :**

Le SARS-CoV-2 a présenté de nombreuses mutations. Les mutations consistent en la substitution d'une base de l'ARN par une autre base au cours d'une erreur de réplication liée à l'ARN polymérase. Un groupe de virus présentant un même ensemble de mutations est appelé variant. Certaines mutations peuvent passer inaperçues quand d'autres peuvent modifier la virulence, la transmissibilité de la maladie ou l'efficacité des vaccins. Nous allons ici voir quels ont été les variants du SARS-CoV-2.

Le 31 mai 2021 l'OMS a décidé de nommer les variants principaux du SARS-CoV-2 avec des lettres grecques plus accessibles à un public non scientifique. Ces appellations ne remplacent pas les noms scientifiques qui véhiculent des informations scientifiques.

Le premier variant est apparu en Afrique du sud, il a été nommé variant bêta (B.1.351) et a été classé comme préoccupant en décembre 2020 mais n'a jamais été majoritaire en Europe. Le second variant est apparu en Grande-Bretagne en septembre 2020 et a été nommé variant alpha (B.1.1.7). Il a été préoccupant dès décembre 2020 et majoritaire jusqu'en mars 2021. Un troisième variant est apparu au Brésil en novembre 2020, appelé variant gamma (P1) ce variant a été considéré comme préoccupant dès janvier 2021 mais n'a jamais été majoritaire et que très peu vu en Europe. Le variant Delta (B.1.617.2), apparu en Inde en octobre 2020 est devenu majoritaire dès le mois de mai 2021 et cela jusqu'à l'arrivée d'un nouveau variant dans plusieurs pays.



## B) Structure

Les coronavirus tiennent leur nom du latin *corona* signifiant couronne en raison de son aspect en couronne en microscopie électronique (17). Le virion est formé d'un ARN génomique protégé par la capsidie protéique formant la nucléocapside (figure 2). Cette nucléocapside est entourée d'une enveloppe constituée d'une bicouche

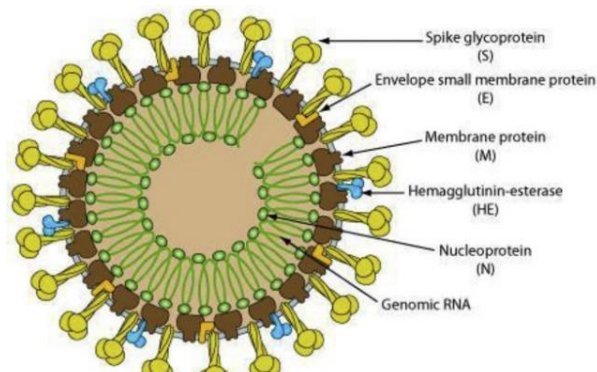


Figure 2 Schematic of a coronavirus - this new virus probably looks a lot like this. From Biowiki

phospholipidique dans laquelle est enchâssée la glycoprotéine de spicule Spike ou S (18,19) qui permet la fixation aux récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 humaine de la cellule hôte.

## III Infection par le SARS-CoV-2

### A) Modes de contamination

La transmission du SARS-CoV-2 se fait par transmission interhumaine directe, par manuportage via des aérosols contaminés émis lors d'éternuements, d'une toux ou de l'émission de postillons. Le contact avec une muqueuse contaminée (oculaire, nasale et buccale) est un autre mode de contamination beaucoup moins fréquent (2).

L'excrétion virale se faisant par les voies respiratoires, la salive, les matières fécales, les urines, cela représente tout autant de voies de contamination pour les personnes en contact avec ces sécrétions, notamment en milieu de soins (2).

### B) Incubation

Lorsque les variants alpha et delta du SARS-CoV-2 circulaient grandement en France, la période moyenne d'incubation était de 7,8 jours avec une médiane de 5,01 jours (20). Aujourd'hui, le variant majoritaire circulant est le variant omicron, sa période d'incubation est raccourcie. Elle n'est plus que de 3,03 jours (21), ce qui explique que ce variant a progressivement remplacé les précédents.

## **C) Formes cliniques**

### **C1) Asymptomatique**

La forme asymptomatique de l'infection est caractérisée par l'absence de symptôme. Bien que n'ayant pas de symptôme, la charge virale détectée de ces personnes était parfois similaire à celle de patients symptomatiques (22). Le dépistage de masse a donc été l'un des facteurs importants de cette épidémie qui a permis de détecter les personnes asymptomatiques pour les isoler et briser les chaînes de contamination.

### **C2) Symptomatique**

Chez la plupart des personnes souffrant du COVID-19, il y a des manifestations cliniques les conduisant à se faire dépister. Les symptômes de cette maladie sont dits non spécifiques car ils sont observés au cours de nombreuses infections virales respiratoires. Les signes les plus souvent observés sont l'hyperthermie, la toux et les myalgies ainsi que des problèmes respiratoires allant de la dyspnée à la détresse respiratoire sévère. D'autres symptômes plus légers étaient retrouvés tels que l'anosmie, l'agueusie, des troubles digestifs, des maux de gorge et des céphalées. D'après un article publié en décembre 2020 (2), la maladie a été décomposée en 3 stades. Le premier stade correspondant à une forme de maladie légère à modérée (sans pneumonie ou avec une pneumonie légère) : la maladie s'arrête à ce stade chez la grande majorité des personnes infectées. Les deux stades suivants sont moins fréquemment rencontrés mais beaucoup plus préoccupants : Ainsi le deuxième stade est celui de la maladie grave, où le patient présente une dyspnée avec une fréquence respiratoire supérieure à 30 cycles par minute et une saturation en oxygène inférieure à 93%, nécessitant une oxygénothérapie. Le troisième et dernier stade est celui de la maladie critique, avec une insuffisance respiratoire, et/ ou un choc septique et/ ou un dysfonctionnement de plusieurs organes le conduisant dans les services de réanimation voire au décès (2).

### **C3) COVID long et perte de l'odorat**

Indépendamment de la sévérité du stade de la maladie de la personne, la perte d'odorat a été l'un des premiers symptômes de l'infection au SARS-CoV-2 et a suscité de nombreuses questions sur son mécanisme et sa récupération. C'est un symptôme qui apparaît toujours au début de la maladie, pouvant orienter les patients vers un centre de dépistage afin de caractériser ou non une infection à COVID-19. Chez certains, la récupération est spontanée, chez d'autres l'anosmie persiste des semaines voire des mois. Il convient alors de mettre en place un entraînement olfactif ainsi que des traitements pour faciliter sa récupération et limiter les séquelles.

## **D) Diagnostic**

### **D1) Stratégie de dépistage**

La stratégie de dépistage qui a été mise en place par le gouvernement à la sortie du confinement en mai 2020 était « tester-tracer-isoler ». Cette appellation sera revue pour devenir « tester-alerter-protéger ». Le dépistage de masse consiste en la détection du plus de personnes possibles et est très performante dès qu'il est possible d'y joindre des mesures pour ralentir la pandémie. C'est là tout l'intérêt du contact-tracing et de l'isolement qui visent à couper les chaînes de contamination. De plus, cette stratégie de tester à grande échelle permet d'obtenir un rapport quotidien sur l'évolution des contaminations (23).

Le contact-tracing réalisé conjointement par la personne infectée et la CNAM (caisse nationale d'assurance maladie) (SiDEP et TousantiCovid) consiste à identifier les personnes côtoyées peu de temps avant le résultat positif du test et d'avertir au plus vite ces personnes. Ainsi elles pouvaient prendre leur précaution avec le port d'un masque, faire d'autant plus attention aux gestes barrières et limiter les contacts avant d'aller se faire dépister. Dans le même temps cette stratégie de dépistage de masse permettait à la personne qui venait d'être testée de réagir immédiatement en conséquence en s'isolant et en prévenant les personnes côtoyées. Cette stratégie de dépistage, contact-tracing, isolement, permettait donc de couper au plus vite les chaînes de contamination et de limiter la propagation du virus (24).

Dès qu'une personne présentait des signes de la maladie ou était cas-contact un test était conseillé. Plusieurs tests ont rapidement été accessibles à tous. Le test RT-PCR est le premier à avoir été développé et accessible au public. C'est le test de référence dans l'infection au COVID-19 et le plus fiable des tests. En effet, deux critères permettent d'évaluer la performance d'un test : il s'agit de la sensibilité (détecter l'ensemble des individus malades parmi une population de malades) et de la spécificité (détecter l'ensemble des individus non malades parmi une population de non malades). Via la voie nasopharyngée la sensibilité du test RT-PCR peut aller jusqu'à 97,2% tandis que sa spécificité varie selon la voie empruntée (nasopharyngée ou salivaire) mais est toujours située entre 90% et 100% (25,26). Le test RT-PCR, qui consiste en la détection du génome viral se réalisait en laboratoire de biologie et permettait d'obtenir des résultats en quelques heures et d'identifier l'apparition des variants (24).

Vu le grand nombre de dépistages à réaliser, d'autres tests ont vu le jour. Le test antigénique réalisé en pharmacie depuis l'arrêté du 26 octobre 2020 (27) est devenu le test le plus réalisé en France. Son utilisation repose sur la détection de l'une des protéines du virus de la COVID-19 à partir d'un prélèvement nasopharyngé. Une fois le prélèvement réalisé, il faut le mettre en contact avec un liquide afin de mettre en solution les protéines dans le prélèvement. Puis il faut homogénéiser le mélange et

déposer quelques gouttes (environ quatre) au niveau de l'extrémité de la plaquette du test. Le liquide monte alors par capillarité le long de la bandelette et rencontre des anticorps spécifiques mobiles et marqués d'un colorant. Ces anticorps poursuivent la migration par capillarité en ayant fixé les antigènes jusqu'à rencontrer une deuxième ligne d'anticorps dirigés contre la protéine virale. Cette deuxième ligne d'anticorps est cette fois-ci immobile et contribue à l'apparition de la première bande sur le test dans la situation où celui-ci se révèle positif. Les anticorps qui ne se seront pas fixés à cet endroit poursuivent la migration vers une troisième ligne d'anticorps correspondant à la deuxième bande du test. Il s'agit de la bande de contrôle où les anticorps sont immobiles et dirigés contre les anticorps spécifiques contenant le marqueur coloré et ayant ou non fixé l'antigène de départ. L'apparition de cette deuxième bande certifie la bonne migration par capillarité du prélèvement et donc la validité du test (28,29). Les limites de ce test sont une moins bonne sensibilité (60% chez les personnes symptomatiques) (26) car la sensibilité du test antigénique dépend de la quantité de protéine de Sars-Cov-2 initiale chez l'individu testé, la deuxième limite est l'absence d'étape d'amplification comme dans le RT-PCR. Ainsi, une personne ayant une charge virale très faible peut ne pas être détectée positive avec cette méthode de diagnostic. Au niveau des avantages, ce test peut se réaliser à l'officine et dans divers structures médicales offrant un large panel de lieux où se faire dépister. De plus le résultat est rendu beaucoup plus rapidement : en seulement quinze minutes, la personne peut savoir si elle est infectée ou non. Le dernier avantage est que ce test représente un moindre coup pour la sécurité sociale par rapport au test RT-PCR. (24).

Dans cette stratégie de dépistage de masse, la mise à disposition d'autotests permettait s'ils étaient réalisés plusieurs fois par semaine de détecter des personnes sans symptôme et non cas contact. L'intérêt est à nouveau de détecter au plus vite une infection et de réagir en conséquence (30).

## **D2) Confirmation de l'infection**

Comme dit précédemment, le test RT-PCR est le test de référence dans le dépistage du virus. Ainsi, après tout résultat d'autotest positif il faut toujours faire confirmer ce résultat via un test RT-PCR. Lors du lancement des tests antigéniques, il fallait également faire confirmer tout résultat positif mais ce n'est plus obligatoire aujourd'hui. L'autre intérêt du système de confirmation via test RT-PCR est la possibilité de déterminer le variant responsable. A l'échelle nationale la détermination du variant en cause permet de suivre le nombre de variants circulant sur le territoire, de déterminer celui majoritaire et de prendre des mesures en conséquence (24).

## **D3) Intérêt des tests sérologiques :**

La sérologie COVID-19 consiste en la mise en évidence d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. Selon leur type, ils apparaissent dans les jours ou les semaines suivant l'infection. Il faut savoir que ce n'est pas un test de dépistage, il ne donne pas



d'indication sur la contagiosité d'une personne. De même, il est impossible de dater une éventuelle contamination si le test s'avère être positif.

Il y a deux catégories de tests sérologiques :

Tout d'abord les tests ELISA, disponibles et réalisés en laboratoire de biologie depuis le 02 mai 2020 par prise de sang (31). Il s'agit d'un test quantitatif qui selon les kits met en évidence la présence d'IgM, IgA ou IgG. Ainsi, le résultat rendu sera une valeur numérique précise correspondant à une concentration d'anticorps. La spécificité de ces tests est comprise entre 96% et 100% ; la sensibilité est autour des 86% (32).

Puis on retrouve les tests de dosage d'anticorps à flux latéral. Il y en a deux sortes : les TROD (test rapide d'orientation diagnostic) réalisés en pharmacie depuis l'autorisation donnée par la HAS pour la période du 11 juillet 2020 au 30 octobre 2020 (33) et les TDR (test de diagnostic rapide) réalisés en laboratoire. Ces deux tests se font par prélèvement d'une goutte de sang au bout du doigt. Cette fois-ci il s'agit d'un test qualitatif, ne donnant donc pas une valeur numérique mais un résultat positif ou négatif à la présence d'anticorps sans valeur numérique. La sensibilité de ces tests est de 78% alors que la spécificité est à nouveau comprise entre 96% et 100% (32).

Ces 2 catégories de tests peuvent être réalisés dès 7 jours suivant l'apparition de symptômes pour les patients symptomatiques graves hospitalisés et à partir du 14<sup>ème</sup> jour pour les patients sans signe de gravité.

Trois principales indications sont retrouvées pour ces tests : Tout d'abord dans le cas d'un diagnostic initial de patient symptomatique en cas de tableau clinique évocateur d'infection par le SARS-CoV-2 avec un test RT-PCR négatif. Deuxièmement ces tests peuvent être utilisés pour un diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques graves hospitalisés mais n'ayant fait de test RT-PCR sous 7 jours (32). Depuis février 2021, la dernière indication de ces tests est de connaître son statut immunologique dans le cadre d'une primo vaccination COVID-19 afin de ne recevoir qu'une seule dose et donc de permettre d'économiser une dose afin qu'une autre personne puisse en bénéficier (34)

#### **IV Physiologie de l'odorat**

Une odeur se définit comme une émanation volatile perçue par les organes de l'odorat. On peut donc qualifier une odeur d'un mélange de plusieurs molécules à des dosages très précis (35,36). Nous allons maintenant étudier les 4 phases mises en jeu dans le processus olfactif afin de mieux appréhender la physiopathologie au cours du SARS-COV-2.

##### **A) Aéroportage**

L'aéroportage se définit comme le transport mécanique des molécules odorantes jusqu'à leur dépôt sur le mucus du neuroépithélium olfactif. L'aéroportage dépend de la solubilité et de la taille de la molécule afin que celle-ci soit absorbée par le mucus (35,36).

## **B) Evènements péri-récepteurs**

Le mucus nasal sécrété par les glandes de Bowman est une interface entre l'air contenant les molécules odorantes et les récepteurs couplés aux protéines G situés sur les dendrites des neurones olfactifs. Le mucus est essentiellement composé d'eau mais aussi d'enzymes XME (enzyme métabolisant les xénobiotiques), d'anticorps et des OBP (protéine de transport des molécules olfactives).

Les OBP sont des protéines de très petite taille et fortement solubles. Elles sont présentes en grande concentration dans le mucus et se lient avec de nombreuses molécules odorantes (lipides, stéroïdes...) dans une cavité de 500 à 750 Å. Leur second rôle est l'élimination des odeurs en excès.

Les XME sont des enzymes permettant d'éliminer les xénobiotiques. Elles sont notamment retrouvées au niveau des cils des neurones sensoriels. Les molécules odorantes sont de petites molécules hydrophobes et donc des substrats adéquats pour les XME. Si on inhibe ces XME au niveau des cavités nasales, alors les petites molécules hydrophobes ne sont plus dégradées. (36,37).

## **C Neuroépithélium et bulbe olfactif**

### **- Neuroépithélium olfactif**

C'est l'élément central du système olfactif chez l'Homme. Il est constitué par trois types de cellules qui sont les neurones olfactifs primaires (NOP), des cellules de soutien (cellules sustentaculaires) et plusieurs types de cellules basales (35).

Ces NOP sont des neurones qui sont renouvelés grâce aux cellules souches olfactives. Les NOP ont à leur pôle apical des dendrites au bout desquelles se trouvent les cils baignant dans le mucus et comportant les récepteurs olfactifs. De l'autre côté du neurone, au pôle basal se trouve l'axone qui se terminera au niveau du bulbe olfactif (figure 3). Leur première fonction est une fonction réceptrice, la deuxième est la transduction du message chimique en un message électrique : les NOP convergent vers les glomérules des bulbes où l'information sera codée et relayée (36).

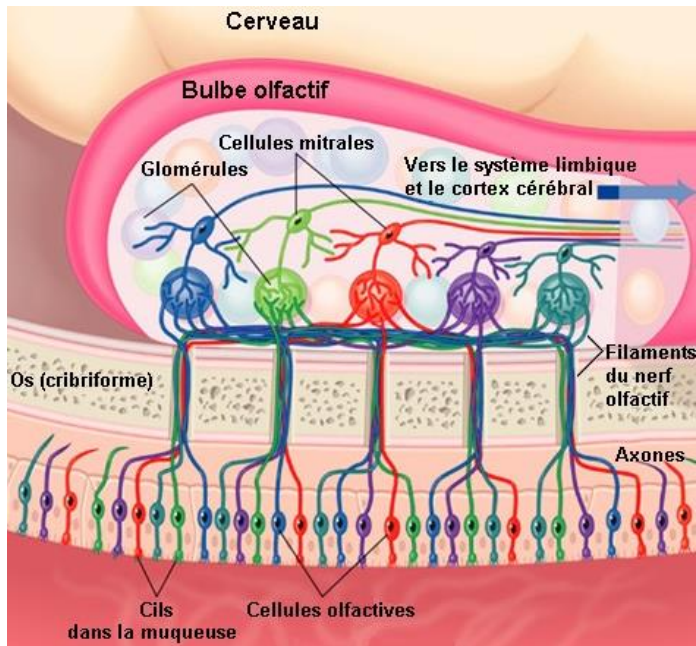


Figure 3 Schéma du système olfactif- Le fonctionnement de l'odorat

## - Bulbe olfactif

Le premier relais du système olfactif est l'un des deux bulbes olfactifs comprenant les glomérules : lieu où les NOP transmettent les informations aux cellules mitrales afin qu'elles les transmettent vers le cortex olfactif (36).

### D) Physiologie olfactive centrale

Les neurones qui proviennent des glomérules se projettent en direction du cortex olfactif primaire, composé de sept aires formant un réseau. Par la suite, les neurones provenant de ces sept aires du cortex olfactif primaire se projettent sur l'hippocampe et le thalamus mais aussi sur le cortex olfactif secondaire (cortex orbitofrontal et cortex insulaire) (36).

## V Modifications de l'odorat dans le cadre du COVID-19

Le dysfonctionnement olfactif est caractérisé comme la capacité réduite ou déformée à sentir une odeur en reniflant (olfaction ortho nasale) ou en mangeant (olfaction rétro nasale) (38).

### A) Anosmie liée à d'autres pathologies

Le SARS-CoV-2 a mis en lumière les troubles de l'odorat dans la population générale. En effet, en 2001 un institut révélait que près de 2,7 millions d'adultes américains souffraient d'un trouble de l'odorat chronique lié à une infection des voies respiratoires supérieures ou des néoplasies : c'est notamment le cas d'une personne atteinte d'un sarcome d'Ewing dont l'anosmie a été l'un des symptômes qui a conduit au diagnostic (39,40). Malheureusement, le traitement de cancers peut également provoquer des problèmes d'odorat, c'est notamment le cas de la radiothérapie, utilisée pour traiter un

carcinome nasopharyngé ; cela a induit une anosmie chez la personne traitée en provoquant une sténose choanale réversible par résection (41).

Une autre étude révèle qu'en 2015, environ 15% de la population générale souffrait d'un trouble de l'odorat secondaire à une affection inflammatoire type rhinosinusite chronique ou à une infection virale courante telle que la grippe (42).

De la même manière, la rhinite allergique est responsable de troubles olfactifs, ainsi plus l'allergie est sévère et longue, plus le trouble olfactif sera important (43). Aujourd'hui, les troubles olfactifs sont d'autant plus présents dans la population et suscitent encore d'avantages d'intérêts du fait de la fréquence à laquelle est retrouvé ce symptôme dans l'infection au COVID-19.

## **B) Modifications de l'odorat observées au cours de l'infection**

Le rôle direct du virus dans l'anosmie est resté longtemps incertain. Tout d'abord, un œdème transitoire dans la fente olfactive a été incriminé comme cause de l'anosmie. Cet œdème était censé empêcher le passage de l'air contenant les molécules odorantes jusqu'aux récepteurs des cellules nerveuses olfactives. Cependant cette hypothèse a très vite été écartée compte tenu du fait que peu de patients déclaraient avoir une obstruction nasale (44).

Le phénomène provoquant l'anosmie à court terme est une destruction de l'OE. Il y a d'abord une dégradation des cils situés au bout des dendrites des NOP. Ces cils baignent dans le mucus et comportent les récepteurs des molécules odorantes. Ainsi, s'il n'y a plus de cils, il n'y a plus de fixation des molécules odorantes et donc plus de transmission de message. De plus, il y a présence dans les cellules sustentaculaires d'un grand nombre de récepteurs ACE2, récepteur du SARS-CoV-2 dans l'organisme. Le virus entre par cette voie pour provoquer l'apoptose dans l'OE (épithélium olfactif). L'activité caspase-3 clivée montre que l'apoptose a lieu aussi bien dans les cellules infectées par le SARS-CoV-2 que dans les cellules non infectées contribuant à déstabiliser l'ensemble de l'OE (NOP matures, NOP immatures, cellules de soutien) (45). Cette voie d'entrée est également responsable d'une inflammation contribuant au dysfonctionnement de l'OE comme en témoigne la présence de cellules myéloïdes et cytokines pro inflammatoires (TNF- $\alpha$ ) dans la muqueuse olfactive de patients infectés (45,46). Les NOP ne sont donc plus utilisables par les molécules olfactives et plus aucun message nerveux n'est transmis. Cela a notamment été confirmé lors des autopsies de patients COVID-19 où la présence du SARS-CoV-2 a été retrouvé dans les NOP (47).

La perte d'odorat à court terme est donc causée par une dégradation des cils mais également une destruction de l'OE causée par l'apoptose et l'inflammation. Chez la plupart des personnes ces phénomènes sont transitoires et il a été remarqué qu'après une durée de 21 jours l'OE se régénère, ce qui explique la récupération spontanée de la fonction olfactive dans la majorité des cas.

En revanche, chez les personnes n'ayant pas récupéré leur fonction olfactive, un autre phénomène peut expliquer cela. En effet, le mécanisme au long terme de la perte d'odorat est différent. L'inflammation locale présente au début de la perte d'odorat se prolonge et la personne souffre alors d'une neuro inflammation persistante au niveau

des nerfs olfactifs. Cette inflammation est causée par une tempête cytokinique avec notamment une forte expression d'IL-6 (45). Cette inflammation contribue à endommager les NOP immatures ainsi que les cellules progénitrices, retardant donc le renouvellement d'un OE fonctionnel. Mais les chercheurs se sont aussi rendu compte que le virus pénètre le système nerveux jusqu'au niveau de la jonction du nerf olfactif et du bulbe olfactif perturbant son bon fonctionnement. Le virus était en outre retrouvé au niveau de la couche glomérulaire du bulbe et infectait des cellules neuronales et gliales (45) entraînant un dysfonctionnement du bulbe dans la transmission des messages au cortex olfactif. Finalement de l'ARN viral a été retrouvé dans plusieurs régions du cerveau. Cela a notamment été confirmé lors des autopsies de patients COVID-19 où la présence du SARS-CoV-2 a été retrouvé dans les NOP. De plus, via la réalisation de tests RT-PCR et de prélèvement cytologique à la brosse dans la muqueuse olfactive, il a été montré que même si les patients ne sont plus positifs au RT-PCR, il était retrouvé du SARS-CoV-2 dans leurs échantillons cytologiques de muqueuse olfactive. Ce qui signifie qu'il y a une présence persistante de SARS-CoV-2 dans l'OE (45).

Le mécanisme de la dysosmie de longue durée est donc une neuro inflammation permanente couplée à la présence du SARS-CoV-2 dans le bulbe olfactif entraînant une modification de son fonctionnement ainsi qu'à la persistance d'ARN viral dans des régions du cerveau.

### **C) Evolution de l'anosmie post-COVID-19**

Les premiers résultats d'études portant sur la récupération de l'odorat constatent une amélioration significative de la fonction olfactive principalement entre la deuxième et la troisième semaine. Une semaine après l'infection, 13% des patients déclarent ressentir une amélioration de leur capacités olfactives, ce pourcentage grimpe à 67% à la fin de la troisième semaine (48).

Cette constatation de récupération rapide a été confirmée par une étude transversale menée à l'hôpital de Nancy. Au cours de cette étude le temps moyen entre le début de la perte de l'odorat et le début de l'amélioration des symptômes était d'environ 11,6 jours (49).

Une autre étude menée par des chercheurs italiens a permis de confirmer une récupération rapide de l'odorat mais cette fois ci au vingtième jour (50).

La récupération spontanée semble donc avoir lieu assez rapidement sous un délai de deux à trois semaines.

En ce qui concerne la récupération des capacités olfactives à l'identique d'avant l'infection, cela dépend déjà de la sévérité de la perte d'odorat. En effet, l'intensité de l'hyposmie tient un rôle important dans la récupération des capacités olfactive. Plus l'hyposmie est légère, plus la récupération sera rapide (51).

Passé trois semaines après le début de l'infection, un peu plus de la moitié des patients suivis avaient totalement récupéré leur odorat. Après une période d'un mois ils étaient 77% à avoir totalement récupéré et après deux mois ils étaient 88% (51). Cela permet de constater que bien qu'il y ait une récupération spontanée importante, la

récupération complète des capacités olfactives est un processus qui prend plus de temps.

La suite de l'étude menée sur les patients de l'hôpital de Nancy montre à nouveau qu'après un délai d'un mois suivant le début de l'infection par le SARS-CoV-2, seul 50% des malades suivis déclaraient avoir complètement récupéré leur fonction olfactive à l'identique (49).

Les chiffres de l'enquête italienne semblent confirmer ces résultats : au bout d'un mois, 50% des patients suivis déclaraient avoir totalement récupéré leur fonction olfactive et environ 80% après deux mois (50).

Dans la population ayant présenté un trouble olfactif suite au COVID-19, les différentes études citées précédemment permettent de dire qu'après un mois la moitié des patients avait totalement récupéré l'odorat et qu'après deux mois ils sont environ 80% à avoir totalement récupéré (48,51,52).

Au travers de ces études, nous nous apercevons que la récupération olfactive complète est un processus long mais pouvant se résoudre naturellement. En revanche, la persistance d'un trouble olfactif partiel ou complet au-delà du deuxième mois, nécessite une prise en charge pour éviter que ce problème ne devienne encore plus gênant au quotidien pour ces patients.

## **D) Impact de l'anosmie post-COVID-19**

### **D1) Impact sur la qualité de vie**

Il faut tenir compte de cette plainte exprimée par les patients pour plusieurs raisons. Tout d'abord l'odorat est associé au plaisir, ainsi il a été constaté au travers différentes études qu'avoir l'odorat modifié entraînait un manque de plaisir et un risque accru de dépression (53). Certaines études montrent qu'un quart des personnes présentant des troubles olfactifs apprécie moins la vie que des personnes ayant une fonction olfactive normale (39). Des actes de la vie quotidienne se retrouvent impactés, l'achat d'un cosmétique ou l'utilisation de celui-ci peut se révéler être difficile pour une personne ne sentant plus correctement et avoir un impact important sur le moral. Dans le même genre, le fait de voir son odorat perturbé peut entraîner un manque de confiance en soi suite à des problèmes d'haleine ou d'odeur corporelle en ayant en permanence la crainte de sentir mauvais et au long terme entraîner une peur de se retrouver en société (39). De même, acheter, consommer ou cuisiner des aliments frais peut devenir une tâche compliquée et entraîner une baisse de moral et un manque d'intérêt à s'alimenter alors qu'il s'agit d'une action tout à fait classique.

### **D2) Impact sur la sécurité**

Cette plainte est également à prendre en compte du fait des problèmes de sécurité que peut causer une perte partielle ou totale de l'odorat. Il existe un questionnaire basé sur quatre questions pour se rendre compte de cela : Avez-vous déjà eu des incidents de cuisson suite à un manque d'odorat ? Avez-vous déjà été incapable de sentir le feu ? Avez-vous eu des accidents au cours duquel le gaz fuyait sans que vous ne le

sentiez ? Avez-vous déjà ingéré des aliments avariés ou une substance toxique ? Il s'est avéré que parmi la population générale, 19% déclarent avoir déjà subi l'un de ces événements tout en présentant une fonction olfactive normale. En revanche, parmi un groupe de personnes sélectionnées pour présenter un déficit olfactif, 37% d'entre elles déclarent avoir subi un des événements précédents. On est dans une proportion qui varie du simple au double mettant en avant qu'une perte olfactive n'est pas sans danger sur la sécurité des personnes. De plus on pouvait retrouver un lien entre la sévérité du dysfonctionnement olfactif et la survenue d'événements indésirables (54).

### **D3) Impact sur la vie professionnelle**

La perte de l'odorat peut également entraîner des problèmes dans la vie professionnelle. Une infirmière ayant perdu l'odorat explique ne plus pouvoir se fier à l'odeur pour estimer la cicatrisation d'une plaie mais plus qu'à son sens visuel. De même que ne plus sentir l'odeur du patient ou de la maison du patient représente une perte de chance pour ce dernier car les odeurs du domicile fournissent à l'infirmière des informations essentielles sur l'état du patient. Un autre métier impacté est celui de cuisinier, la personne dépourvue d'odorat est alors incapable de préparer correctement sa recette et de goûter ou sentir les odeurs qui s'en échappent. Cela représente une gêne pour le client mais également pour le cuisinier qui peut voir son poste menacé si celui-ci n'effectue plus correctement son métier. Les personnes travaillant dans les métiers en rapport au vin tel que caviste, vigneron ou œnologue et qui voient leur fonction olfactive modifiée se retrouvent incapable de sentir les saveurs et donc de juger de la consommation impropre ou non du vin ainsi que la qualité de celui-ci. Un autre type de métier touché est le « nez » ou vendeur de parfums ou cosmétiques qui se retrouve incapable de sentir les nuances d'odeurs et donc de conseiller au mieux les clients (55).

### **D4) Impact sur la santé**

Le fait de ne plus sentir l'odeur des aliments ou alors de sentir une odeur désagréable associée à un ou plusieurs aliments peut entraîner une sous-alimentation voire un refus de s'alimenter conduisant à la dénutrition et de graves problèmes de santé. Un groupe de travail prévention dénutrition post COVID-19 a été mis en place en île de France par l'ARS pour prendre en charge au mieux ces personnes et éviter que leur état ne se dégrade (56).

## **VI) Evaluation des modifications de l'odorat**

### **A) The Connecticut Chemosensory Clinical Research Centre Test (CCCRC)**

Le test olfactif du CCCRC consiste en deux tests : cela comprend le test de seuil au n-butanol et un test d'identification des odeurs.

En ce qui concerne le test de seuil au butanol, le sujet bouche une narine et présente devant l'autre une bouteille contenant soit de l'eau soit une certaine concentration de butanol. Le sujet doit alors déterminer dans laquelle est le butanol et dans laquelle est l'eau. Si le sujet réussit 5 fois de suite l'épreuve alors le score est enregistré pour la narine et le sujet passe à l'autre narine. En cas d'échec, une concentration plus forte de butanol est proposée. Le score final est une moyenne du score obtenu par chaque narine. La bouteille zéro contient la plus forte concentration de butanol soit une concentration 4%. Chacune des dilutions suivantes était diluée dans un rapport d'un pour trois avec de l'eau déminéralisée. La bouteille neuf contient la concentration la plus faible. Les scores allaient de 0 à 9 selon la valeur du seuil détecté, mais tous les scores supérieurs à sept sont enregistrés comme 7.

Le deuxième test du CCCRC est le test d'identification des odeurs. Ainsi 9 odeurs sont présentées : du beurre de cacahuète, du savon, des boules de naphthaline, du Vicks, du chocolat, du café, de la cannelle et de la poudre pour bébé. L'identification de ces odeurs passe par un choix forcé contenant chacune des odeurs plus autant d'éléments distrayeurs : papier brûlé, copeaux de bois, menthe verte, confiture de raisin, ketchup, poivre noir et caoutchouc. Les scores possibles vont de zéro à sept selon le nombre d'items correctement identifiés. Les deux narines sont testées séparément puis le score moyenné.

Une fois que les scores moyennés des deux épreuves pour un individu sont obtenus, il faut à nouveau les moyenner pour obtenir un score reflétant la capacité olfactive nasale. Un score compris entre 6 et 7 indique une normosmie, entre 5 et 5,75 une légère hyposmie, entre 4 et 4,75 une hyposmie modérée, entre 2 et 3,75 une hyposmie sévère et entre 0 et 1,75 une anosmie. (57)

Ce test présente plusieurs avantages, le premier est d'étudier les deux narines de l'individu individuellement, choses que l'on ne retrouve pas dans le test du Sniffin Stick. Son faible coût est également quelque chose d'avantageux. De plus il est plus fiable que le test de l'UPSIT qui ne comprend que l'épreuve d'identification. Le dernier avantage est le fait de pouvoir réutiliser le test dans un délai de quatre-vingt-dix jours après ouverture.

L'inconvénient de ce test est l'absence d'épreuve de discrimination. De même, selon la population à laquelle le test est proposé, il faut adapter les odeurs car toutes les cultures à travers le monde ne sont pas familières aux mêmes odeurs. Le dernier point est qu'il n'est pas possible de le réaliser soi-même, il nécessite la présence d'un professionnel de santé. De ce fait le test met environ quinze minutes à réaliser (58).

## **B) Sniffin Stick Test**

Le Sniffin'Stick est un test permettant d'évaluer la fonction olfactive : Il s'agit de feutres que l'on approche à deux centimètres de la narine pendant deux secondes. Il se décompose en trois tests différents permettant d'évaluer le seuil olfactif, les capacités de discrimination des odeurs et l'identification des odeurs. Il faut être situé dans une pièce calme et bien aérée.



Pour le test de seuil, c'est un test qui fonctionne sous forme d'escalier à trois alternatives permettant de fixer des seuils : c'est-à-dire que le patient a le choix entre trois stylos dont deux contiennent une odeur neutre et le troisième l'odeur à identifier. Si le patient identifie correctement deux fois de suite le stylo odorant alors on passe à un stylo de concentration moindre. Si le patient se trompe on passe à un stylo de concentration plus élevée. Selon ses réponses, le patient obtenait alors un score allant d'un à seize.

En ce qui concerne les capacités de discrimination des odeurs, le patient se voit présenter seize fois de suite une paire d'odorant accompagné d'un troisième stylo d'odeur différente. Le patient doit alors identifier l'odeur différente les seize fois et son score varie de zéro à seize selon le nombre de réussites qu'il a eu. Pour ces deux épreuves là, le patient a les yeux bandés.

Pour l'épreuve d'identification des odeurs, seize stylos contenant des odeurs communes ont été présentés au patient et celui-ci avait à chaque fois le choix entre quatre descriptions d'odeurs. Il devait relier l'odeur qu'il venait de sentir à l'une d'elles. Le score qu'il obtenait variait de zéro à seize selon le nombre de réponses correctes. En combinant les trois scores, le patient obtient un score TDI qui reflète sa fonction olfactive actuelle. Les quatre odeurs utilisées sont la rose, l'eucalyptus, le citron et le girofle. En comparaison des performances du Sniffin'Stick versus le CCCRC (mesure établie de performances olfactives), il est conclu que les Sniffin'Sticks peuvent être utilisés pour l'évaluation clinique des performances olfactives (59,60).

Il présente l'avantage d'être plus complet par rapport aux tests du CCCRC et de l'UPSIT de par son épreuve de discrimination des odeurs. Ce test présente également l'avantage d'être validé pour la population pédiatrique.

L'inconvénient du Sniffin Stick test est sa durée de réalisation. Cela prend environ une heure à réaliser compte tenu des trois sous épreuves. De même, le test doit absolument se tenir dans une pièce calme et aérée, ce qui peut se révéler contraignant pour le patient. C'est un test coûteux, qui freine son utilisation (58).

### **C) Test de l'université de Pennsylvanie**

L'UPSIT est un test basé sur des odeurs enfermées dans des capsules. Lorsque la capsule est grattée, l'odeur se révèle. Il y a un total de quarante odeurs à identifier, et à chaque capsule grattée la personne doit identifier l'odeur parmi un panel de quatre propositions. Chaque bonne identification rapporte un point au patient, cela lui permet d'obtenir un score sur quarante points. Un score entre dix-neuf et vingt-cinq points révèle une microsmie sévère, entre vingt-six et trente points une microsmie modérée, entre trente et un et trente-quatre points la microsmie est légère. Un score inférieur à dix points est considéré comme une anosmie alors qu'un score supérieur à trente-cinq points est considéré comme reflétant une fonction olfactive normale (61).

Ce test présente comme avantages d'être simple d'utilisation et réalisable par soi-même simplement en grattant pour révéler l'odeur. De plus, il n'est pas très chronophage.

Au niveau des désavantages, ce test est très peu abordable financièrement ce qui limite son utilisation. De plus il n'est composé que d'une seule épreuve consistant en l'identification des odeurs (58).

## **VII) Traitements de l'anosmie**

### **A) Molécules testées chez l'animal**

#### **A1) Statines**

Dans le cadre du traitement de la récupération de l'odorat, la propriété anti inflammatoire des statines est intéressante à prendre en compte (62).

Une étude a été menée sur des rats, à raison de 10mg d'atorvastatine par kilogramme quotidiennement et cela pendant 4 semaines (63). Dans une deuxième étude, des souris ont également reçu 10mg d'atorvastatine par kilogramme quotidiennement pendant 3 semaines (64). Grâce à ces deux études, l'efficacité de ce traitement a été démontrée, en effet chez les rats recevant le traitement par statine le volume du bulbe olfactif a subi une augmentation plus rapide (dès 7 jours) que chez les autres groupes de rats indiquant une meilleure régénération de l'OE (63). Il en va de même chez les souris, celles ayant reçues le traitement par statines ont eu de meilleurs résultats aux épreuves de recherche de nourriture que les souris non traitées. Cela montre l'efficacité du traitement par atorvastatine pour la récupération des capacités olfactives chez la souris et le rat. La limite de cette classe de molécule est son application à l'Homme aux doses proportionnelles à celles utilisées chez les souris. En effet, cela entraînerait beaucoup trop d'effets indésirables du type douleurs musculaires, rhabdomyolyse.

#### **A2) Minocycline**

En plus d'être un antibiotique, la minocycline possède des propriétés anti-inflammatoires et anti apoptotiques qui pourraient être utiles dans le cadre de la perte d'odorat (65).

Des souris se sont vues administrer de la minocycline à raison de 45mg par kilogramme, elles ont ensuite été suivies jusqu'à 108 heures après l'ablation de leurs bulbes olfactifs. Cette molécule a montré des résultats probants puisqu'à 24 heures puis 48 heures après l'ablation du bulbe, les souris ayant reçu de la minocycline subissaient moins d'apoptose et avaient un volume d'OE plus conséquent que les souris non traitées. Ces souris présentaient également plus de neurones matures. La grosse limite de la minocycline est son adaptabilité à l'Humain en raison des effets indésirables que la molécule engendrerait. La seconde limite est que même sur le modèle de souris, l'effet semble s'estomper car après 108 heures les épaisseurs d'OE étaient les mêmes chez les souris traitées et non traitées.

Le principal problème rencontré avec ces deux molécules est l'adaptabilité à l'humain. En ce qui concerne les statines, bien que les résultats soient positifs chez le rat et la souris, l'adaptation du dosage chez l'humain engendrerait de nombreux effets

secondaires (myalgies, troubles hépatique et anomalies congénitales chez la femme enceinte). La dose maximale par jour des statines étant de 80mg par jour. Transposer le dosage de 10mg par kilogrammes des souris à l'humain est tout simplement impossible (66). Concernant la minocycline, le dosage pose également problème. La dose maximale pour un humain est de 200mg par jour. Or la dose utilisée chez les souris est de 45mg par kilogramme. Utiliser cette dose chez l'Homme pourrait conduire à de graves problèmes hépatiques ou d'hypertension intracrânienne (67). L'usage traditionnel de ces molécules aux dosages décrits dans leur AMM n'apporte pas l'efficacité recherchée dans le traitement de la récupération de l'odorat. Le seul moyen d'obtenir les effets recherchés serait l'augmentation de la dose mais cela apporterait plus de complications que de bénéfices.

## **B) Molécules testées chez l'Homme**

### **B1) Pentoxifylline**

Le rôle de la pentoxifylline dans l'anosmie est d'inhiber les phosphodiésterases de type 1C2 pour empêcher la dégradation des facteurs de croissance tel l'AMPc (68). De plus, chez les patients anosmiques, il a été constaté un déficit des facteurs de croissance du mucus nasal y compris l'AMPc (69). Grâce à cette action, la pentoxifylline permet d'augmenter la transmission du message nerveux. Cette molécule permet d'abaisser les concentrations de TNF- $\alpha$  et IL-1, ce qui permet de diminuer l'environnement pro inflammatoire.

Ainsi, deux voies d'administration ont été testées : D'abord en intraveineux, les patients recevaient pendant deux heures 200mg de pentoxifylline et cela 2 fois par jour. Les autres recevaient 200mg de pentoxifylline per os 3 fois par jour. En moyenne, chaque patient a vu sa fonction olfactive testée 2,4 jours après le début du traitement et les résultats ont montré que ce traitement permet dès 2 jours d'obtenir une amélioration du seuil olfactif d'autant plus importante que la personne est jeune. L'avantage de cette molécule est la disponibilité de 2 formes galéniques ainsi qu'un rapide résultat. Au niveau des inconvénients on notera une certaine limite d'efficacité chez les patients âgés, la possible arrivée d'effets secondaires au long terme ainsi qu'une absence de réelle indication de durée de traitement ou de rémanence de l'effet de cette molécule (70).

### **B2) Palmitoléthanolamide et lutéoline**

Ces deux molécules vont cibler la neuro-inflammation persistante et responsable de l'anosmie à long terme grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires et neuroprotecteurs.

Deux études ont été menées, la première sur 30 jours pendant lesquels les patients recevaient un entraînement olfactif hebdomadaire plus une supplémentation orale quotidienne en PEA 700mg et lutéoline 70mg (71,72). La deuxième étude menée sur 90 jours associait également un entraînement olfactif couplé à la prise quotidienne de PEA 700mg et lutéoline 70mg. Grâce à ces 2 études, nous pouvons montrer qu'après 30 jours il y a déjà des améliorations dans les scores olfactifs par rapport aux groupes

témoins mais qu'elles ne sont pas significatives, alors qu'après 90 jours il y a une amélioration significative des scores seuil, discrimination et identification. Cette association de molécules a donc l'avantage de présenter de réels résultats concluants sur une période de 90 jours. Aucun effet indésirable n'a été noté chez les participants et la forme galénique gélule n'est pas contraignante. Les limites sont une courte durée de prise de ce traitement, le suivi à la maison tous les jours avec des patients qui peuvent oublier de prendre leur traitement mais aussi le fait que dans ces 2 études, le PEA associé à la lutéoline est toujours couplé à de l'entraînement. Il est donc raisonnable de s'interroger sur son efficacité seul sans entraînement.

### **B3) Théophylline**

L'intérêt de l'utilisation de la théophylline dans la récupération de l'odorat repose dans sa capacité à inhiber la phosphodiesterase 1C2 et donc d'augmenter les taux d'AMPc ou GMPc pour augmenter la transmission du message nerveux (73).

Plusieurs formes galéniques ont été essayées. Ainsi, sous forme de comprimés par voie orale des patients ont reçu entre 200mg et 800mg sur des périodes de 2 à 8 mois. D'autres patients ont reçu de la théophylline intranasale sous forme de spray à raison de 25µg par jour via un pulvérisateur pendant un mois. Dernièrement, de la théophylline à 12mg/ 240mL de solution par irrigation intranasale à volume élevé 2 fois par jour pendant une période de 6 semaines a été essayé. Pour la forme galénique comprimé, les résultats ont été plus probants aux doses de 600mg et 800mg avec des patients qui présentaient des améliorations de plus de 5% de leur fonction olfactive et cela persistait tant que le traitement était maintenu (73). En ce qui concerne la forme spray nasal, les résultats obtenus aux scores olfactifs sont meilleurs par rapport à ceux obtenus *per os*. De plus, avec cette forme galénique il n'y a pas d'effet systémique ou secondaire (74). Pour ce qui concerne la technique d'irrigation intranasale, elle présente l'avantage d'être réalisable à la maison, de ne pas présenter d'effet indésirable et les taux sériques de théophylline sont nuls. Les résultats montrent une amélioration de la fonction olfactive chez 33% des patients mais ce n'est pas significatif par rapport aux patients témoins (75). La théophylline *per os* peut présenter des limites, notamment le besoin d'un contrôle sanguin régulier afin de vérifier l'absorption de la molécule. De plus, en augmentant la dose il faut prendre en compte l'apparition des effets indésirables comme la tachycardie ou les tremblements. Mais la principale limite est surtout l'absence de persistance de l'effet bénéfique obtenu dès lors que le traitement est arrêté (73). Au niveau de la forme spray nasal, la principale contrainte de ce traitement est de se rendre à l'hôpital toutes les semaines pour les évaluations d'efficacité. Il y a également des questions sur la permanence de l'effet thérapeutique, certains patients déclarent perdre l'effet après une ou deux semaines d'arrêt quand d'autres ne constatent aucune perte ou modification des capacités olfactives et cela même un mois après l'arrêt du traitement. Bien que cela n'ait pas été reconnu comme lié au traitement, certains patients ont vu leur poids augmenter : ils lieraient ça au fait que récupérer l'odorat leur redonne l'appétit (74). L'efficacité réelle de la forme irrigation intranasale par rapport au groupe placebo peut être liée à l'observance des patients à la maison (75).

#### **B4) Caféine**

L'intérêt de la caféine dans la récupération de l'odorat repose dans sa propriété inhibitrice de la phosphodiesterase 1C2 (76). Le but ici est donc de rehausser les niveaux d'AMPc et de GMPc nécessaires pour la transmission du message nerveux.

Deux études se sont intéressées aux effets de la caféine à court terme. Ainsi un groupe de patients a reçu 100mg de caféine dans gélule puis s'est vu tester sa fonction olfactive 30 minutes après (77). Dans une autre étude, les patients ont reçu 65mg de caféine via un expresso et 45 minutes après cela leur fonction olfactive a été testée (76). Le seul avantage de la caféine est que c'est une molécule facilement accessible à tous. En revanche, sur ces deux études, la prise de caféine à court terme n'a montré aucune amélioration de la fonction olfactive par rapport au score obtenu avant de prendre la gélule ou la tasse. Il serait intéressant d'étudier un éventuel effet positif par des prises au long terme mais il faudrait alors prendre en compte les effets indésirables que la caféine induirait.

#### **B5) Citrate de sodium**

Il s'agit d'une autre molécule disponible dans le traitement de l'anosmie post COVID-19. Le but de cette molécule est de réduire la concentration en excès de calcium libre afin de diminuer la rétro-inhibition olfactive liée à la concentration des ions calcium.

Pour ce faire, deux études ont permis d'évaluer l'efficacité d'une unique pulvérisation d'1mL de citrate de sodium dans une des deux narines du patient versus un placebo et d'en observer le résultat 25 minutes après (78,79). Il a alors été constaté que la narine ayant reçu le citrate de sodium obtenait de meilleurs scores de seuil et d'identification des odeurs. Les patients de ces deux études ont présenté une bonne tolérance au médicament et aucun effet indésirable. L'utilisation d'une voie locale permet de réduire le risque d'effet indésirable. En revanche, il faut s'interroger sur la rémanence de ce traitement et la reproductibilité à la maison afin d'obtenir une guérison au long terme.

#### **B6) Insuline intranasale**

L'insuline intranasale est une des molécules disponibles dans le traitement de l'anosmie persistante provoquée par le SARS-CoV-2. Elle se fixe au niveau des récepteurs du bulbe olfactif après avoir passé la barrière hémato-encéphalique. Son action en tant qu'inhibiteur de phosphodiesterase permet d'augmenter les taux des facteurs de croissance (GMPc et l'AMPc) et ainsi de stimuler la régénération de l'OE (80,81).

Les deux études utilisées (80,81) montrent une durée de traitement de quatre semaines. Lors de la première étude, les participants recevaient 40UI deux fois par semaine sur une mousse de gel placée entre le cornet moyen et la cloison nasale. Les participants de la deuxième étude recevaient deux fois par semaine un film intranasal d'insuline à dissolution rapide de 100UI.

Le principal avantage de l'utilisation de cette molécule est la nette amélioration de la fonction olfactive chez les personnes étudiées et cela peu importe la galénique utilisée. En effet, il y a une amélioration significative des scores olfactifs CCCRC. Ainsi, 4 mois après le début du traitement le score du groupe insuline est de 5,01 contre 3,90 avant le début du traitement et pour le groupe témoin, le score de 3,83 reste identique avant et après (80). Les autres avantages de l'utilisation de cette molécule sont l'absence d'effets indésirables aux doses utilisées, l'absence de variation de la glycémie et du taux d'insuline sérique. En ce qui concerne la forme film à dissolution rapide, le film est très facile à poser et la libération est très rapide (moins de cinq minutes). Pour les deux formes galéniques, la durée et la fréquence de ce traitement semblent être efficace malgré l'aspect contraignant du geste chirurgical.

La clairance des cils, qui diminue l'absorption de l'insuline lors d'une pulvérisation nasale est une contrainte à l'utilisation de la forme galénique spray mais la forme film à dissolution rapide permet d'éviter ce problème. Compte tenu de ces deux seules études, les résultats obtenus sur un petit groupe de population peuvent être une limite à l'exploitation des résultats.

### **B7) Fluticasone**

Comme tout corticoïde, la fluticasone possède des propriétés anti-inflammatoires. Le but ici est de voir si elles sont suffisantes pour contrer l'inflammation permanente responsable de l'anosmie au long terme (82).

La molécule a été étudiée à raison de 2 bouffées par jour pendant 5 jours chez des patients. L'essai a donné de bons résultats avec une amélioration de perception d'une odeur allant jusqu'à 93%. Cela semble affirmer l'efficacité de cette molécule qui a l'avantage d'être connue et bien tolérée dès lors que les posologies de son AMM sont respectées. En revanche, certaines questions sur cette étude peuvent se poser : tout d'abord l'étude a eu lieu pendant la période de récupération spontanée, ce qui laisse à penser que les résultats ne sont pas uniquement liés au fluticasone. Deuxièmement l'absence de placebo pour contrôler les scores obtenus. Certains patients peuvent ressentir un effet placebo alors qu'ils n'ont guère d'amélioration de leur fonction olfactive.

### **B8) Mométasone**

Ici le mométasone est essayé dans le traitement de l'anosmie du fait de sa propriété anti-inflammatoire (83).

L'étude a duré 3 semaines à raison de 2 bouffées de mométasone dans chaque narine soit 100µg par jour. Les patients recevaient en plus un entraînement olfactif. Cette molécule n'a pas apporté les résultats escomptés, il n'y avait pas de différence dans les scores obtenus après traitement par rapport au groupe témoin. Cependant, la méthode d'évaluation par échelle visuelle analogique n'est peut-être pas la plus fiable et peut être remise en compte. Peut-être que sur une plus longue durée cette molécule apporterait de meilleurs résultats (83).

## **B9) Budésonide**

Le budésonide a été essayé dans le traitement de l'anosmie en raison de ses propriétés anti-inflammatoires (84).

Sur une durée de 6 mois, des patients ont reçu une irrigation intranasale de budésonide bi quotidiennement couplé à un entraînement olfactif bi quotidien également. D'autres patients ont simplement reçu l'entraînement olfactif.

Il en résulte que le groupe de patients recevant l'irrigation en plus de l'entraînement a obtenu des scores olfactifs au bout de 6 mois supérieurs de 2 fois à ceux du groupe entraînement seul. Aucun patient n'a signalé d'effet indésirable. La forme irrigation permet de passer la fente olfactive et donc d'être plus efficace qu'un simple spray à base de budésonide. L'étude a aussi mis en lumière une efficacité supérieure chez les personnes plus jeunes.

En revanche, cette étude n'était pas randomisée ni mise en aveugle, il faut donc prendre les résultats avec recul en attendant d'avoir de nouvelles preuves d'efficacité ou non. De même, il serait intéressant de voir si le budésonide seul, sans entraînement serait également efficace ou si les résultats obtenus seraient inférieurs à ceux-ci (84).

## **B10) Vitamine A**

La vitamine A tient un rôle dans l'embryogénèse ainsi que la croissance et la différenciation cellulaire. Grâce à ses propriétés il est légitime de penser qu'elle pourrait aider à reconstruire l'OE (85).

Des patients se sont vus appliquer de la vitamine A intranasale à raison de 10 000UI chaque jour et pendant 8 semaines. Parmi les avantages de cette thérapie, les patients étaient parfaitement autonomes dans l'application de la vitamine A. Par les tests, il a été constaté des améliorations significatives dans le groupe vitamine A (1,4 points) par rapport au groupe témoin montrant donc l'efficacité de cette thérapie. De plus l'amélioration des scores persistait chez les patients près de 10 mois après le début du traitement : il y a donc permanence des effets, ce n'est pas transitoire. En revanche, aucune donnée sur l'innocuité de la molécule n'est disponible, il n'y avait pas de molécule placebo dans l'étude pour étayer au mieux le résultat. De plus, il serait intéressant de voir si la vitamine A est également utile sans entraînement ou si elle perd de son efficacité (85).

Après avoir passé en revue tous ces traitements, il semble se dégager des pistes intéressantes. Cependant aucun traitement n'a montré de réelles preuves dans le traitement de l'anosmie post covid-19. Aux vues des résultats obtenus dans les études, l'insuline intranasale semble être le traitement le plus prometteur. L'association palmitoyléthanolamide et lutéoline est également très prometteuse mais uniquement associée à de l'entraînement olfactif. Les tampons calciques dont on pense qu'ils régulent les cascades de transduction des récepteurs olfactifs ou encore la vitamine A semblent également assez efficaces. Les autres traitements comme le palmitoyléthanolamide associé à la lutéoline et la pentoxifylline semblent un petit peu moins prometteurs. En attendant de meilleurs résultats, les études sur la théophylline

ainsi que sur la caféine semblent beaucoup moins prometteuses que les études réalisées sur les autres médicaments. Quant aux corticoïdes par voie inhalée, il a été démontré qu'ils n'ont aucun intérêt dans la prise en charge de la rééducation de l'odorat seul mais que le budésonide pourrait avoir un rôle s'il est associé à un entraînement olfactif. Ces résultats ne sont encore qu'à l'état d'essai clinique. Ils sont réservés à des personnes qui entrent dans des protocoles et l'utilisation de ces molécules n'est pas encore autorisée pour le grand public.

### **C) Stratégie de prise en charge**

Il n'a pas fallu attendre la pandémie de COVID-19 pour que des chercheurs s'intéressent à la perte de l'odorat et décrivent des protocoles d'entraînement olfactif favorisant la récupération de l'odorat.

Plusieurs études ont montré des résultats concluants de l'entraînement olfactif pendant une période de 12 semaines chez des personnes présentant un trouble de l'odorat. Les troubles pouvaient être de causes idiopathiques, post-traumatiques ou suite à une infection virale (60,86,87). Ces entraînements étaient basés sur une épreuve bi quotidienne lors de laquelle le patient sentait 4 odeurs familières que sont la rose, l'eucalyptus, le citron et le girofle. La pratique répétée de cet entraînement couplée à une bonne observance, un enregistrement personnel du ressenti et une évaluation des résultats notamment par la méthode du Sniffin Stick mettait en évidence qu'après ces 12 semaines d'entraînement, il y avait une amélioration significative des capacités olfactives des patients suivant l'entraînement versus des patients témoins. En effet, les participants du groupe entraînement ont eu une amélioration moyenne du score TDI de 10,3 points, alors qu'un seul participant du groupe témoin a vu son score augmenter de 6 points (60).

Dans la deuxième étude, alors que les scores olfactifs ne présentaient pas de différence significative entre les deux groupes au moment de la mise en place du protocole, à la fin de l'étude il est apparu une amélioration significative des scores totaux, de seuils et d'identifications des odeurs du groupe entraînement (amélioration de 4,6 points) par rapport aux scores obtenus au début du protocole d'entraînement. Chez le groupe témoin, l'augmentation était moindre (2,5 points) (86). Il faut également souligner qu'il n'y a pas eu d'effet indésirable au cours de ces études.

Ces résultats encourageants ont amené à la réalisation d'autres protocoles d'entraînement dont un qui s'intéresse à la concentration des odeurs utilisées pour la rééducation olfactive sur des patients présentant un trouble de l'odorat d'origine post infectieux. Il y avait deux types d'entraînement : un dit fort avec des concentrations d'odeurs pures et un dit faible avec des concentrations d'odeurs utilisées à 0,0001% de la solution pure. Cette étude a permis de montrer qu'une concentration d'odeur plus importante permettait d'obtenir des résultats plus rapidement et durables dans le temps par rapport à ceux obtenus avec l'utilisation de la solution diluée. Il a été constaté une diminution du nombre de patients anosmiques par rapport au début de l'entraînement (36,3% à 15,3%) et alors qu'aucun des participants n'était normosmique au début de l'étude, ils étaient à la fin du programme 8% à avoir



récupéré une fonction olfactive normale selon les scores Sniffin Stick. Les résultats étaient obtenus sans différence significative entre les deux groupes d'entraînement. L'autre élément à retenir est que plus cet entraînement est réalisé tôt, plus il est efficace : Du fait du recrutement espacé dans le temps des participants, il a été démontré au travers de cette étude que plus la perte d'odorat était récente plus l'entraînement olfactif sera efficace. Encore une fois, aucun effet indésirable n'a été noté, ce qui confirme cette méthode d'entraînement comme sécurisée (88).

Dans une étude observationnelle menée en vie réelle, ne s'intéressant qu'à des patients testés positifs pour le SARS-CoV-2 et présentant depuis un trouble de l'odorat : il a été mis en évidence que plus le trouble olfactif initial était important, plus la personne mettait de temps à récupérer. L'étude utilisait un entraînement olfactif couplé à une stimulation visuelle, il fallait sentir 4 odeurs (rose, citron, eucalyptus et girofle) contenues dans des flacons indifférenciables à l'œil nu. L'individu devait sentir un des flacons pendant quinze secondes, essayer d'identifier l'odeur et noter ce qu'il pensait avoir reconnu comme odeur, il devait répéter pour les quatre flacons. Puis, via l'application, une odeur était affichée à l'écran et l'individu devait alors sentir le flacon correspondant à cette odeur pendant quinze secondes et à nouveau noter ses impressions. Une fois que l'application avait affiché les quatre odeurs et que le participant avait reniflé ses flacons, l'épreuve d'entraînement était terminée. Chaque individu devait répéter ce protocole matin et soir, ce qui le faisait sentir quotidiennement quatre fois chaque odeur et cela pendant seize semaines. Les résultats ont montré que chez les personnes présentant une anosmie et non une hyposmie, il fallait insister sur l'observance du protocole d'entraînement ainsi que son prolongement dans le temps pour obtenir des résultats similaires à ceux des individus hyposmiques. L'étude a permis de révéler qu'un patient présentant une anosmie et donc un score initial de zéro sur l'échelle analogique visuelle prenait plus de temps à récupérer ses capacités olfactives qu'un patient ayant une hyposmie : en moyenne huit jours de plus. Il a aussi été constaté que l'amélioration olfactive était plus importante chez les patients s'entraînant plus longtemps : ceux qui se sont entraînés plus de 28 jours ont vu leur score s'améliorer en moyenne de 4,4 points alors que ceux qui se sont entraînés moins de 28 jours ont vu leur score s'améliorer de 3,8 points. Il s'agit de la première étude à évaluer de manière prospective l'efficacité réelle de l'entraînement olfactif chez les patients ayant un trouble de l'odorat post infection à la COVID-19. Dans cette étude, l'entraînement olfactif associé à une stimulation visuelle a été décidé car des données passées ont émis l'hypothèse que la perception olfactive peut bénéficier de repères visuels (87).

Par la suite, des protocoles d'entraînement comprenant les traitements en cours d'études ont été développés. Compte tenu des résultats prometteurs de certaines molécules dans le traitement de l'anosmie et des résultats positifs de l'entraînement sur la récupération olfactive, ces deux protocoles de rééducation olfactive ont été associés de manière à potentialiser les chances de récupération. Ainsi, parmi les différents groupes de patients, celui recevant uniquement l'entraînement est celui dont le score seuil a le moins augmenté (2,9 points). Le groupe entraînement plus corticoïde topique a vu son score seuil s'améliorer 4 points. Le groupe entraînement plus

corticoïde topique plus vitamine B a vu son score seuil s'améliorer de 4,4 points et le groupe entraînement plus vitamine A et E intranasal a vu son score seuil s'améliorer de 4,4 points aussi. Une nouvelle fois, les résultats obtenus montrent l'efficacité de l'entraînement. De plus, l'association de certaines molécules montre que ces résultats sont encore améliorés. Néanmoins, il manque encore de preuves ainsi que d'études plus sérieuses, randomisées et en double aveugle pour affirmer les résultats obtenus à grande échelle (89).

L'ensemble de ces résultats laisse présager qu'à la suite d'une perte d'odorat prolongée au-delà de 14 jours et liée à la COVID-19, il faut mettre en place une rééducation olfactive. Celle-ci est optimale lorsqu'elle est pratiquée matin et soir à partir de 4 odeurs citées précédemment. Chaque odeur doit être en concentration suffisante dans un flacon en verre clairement identifié et l'odeur doit être sentie pendant 10 à 15 secondes. Un intervalle de temps d'environ 30 secondes doit ensuite être respecté avant de sentir une nouvelle odeur. La réalisation de cet entraînement pendant 12 semaines permet d'arriver à des résultats positifs pour les participants. Nous avons vu que le stade de la perte de l'odorat du participant peut influencer les résultats, c'est pourquoi il ne faut pas hésiter à commencer dès le quatorzième jour suivant la perte de l'odorat et poursuivre au-delà des 12 semaines : le Professeur Rémi Salomon de l'AP-HP préconise même un entraînement de 3 mois jusqu'à 6 mois (90). Aujourd'hui, dans le but d'améliorer encore cet entraînement, des essais sont réalisés en associant d'autres molécules et en variant les concentrations d'odeurs ou en associant une stimulation visuelle. Si les résultats sont concluants alors peut être que des protocoles plus spécifiques seront établis. En attendant les résultats de nouveaux protocoles et en l'absence d'effet secondaire, l'entraînement olfactif s'en tient à ce principe.

Compte tenu des premières études sur les différents traitements reçus, il en résulte que la rééducation olfactive soit celui validé en première intention : simple d'usage, peu contraignant, accessible financièrement à tout le monde et surtout dénué d'effets secondaires.

Chez les personnes pour lesquelles l'entraînement n'a pas donné de résultats, ou si ces derniers sont insuffisants, le médecin traitant peut adresser son patient à des centres hospitaliers au sein desquels des consultations spécialisées ont été créées. La prescription de médicaments précités peut être ajoutée au protocole d'entraînement olfactif : soit dans le cadre d'essais cliniques soit dans des protocoles à chaque service. Bien que les résultats soient encourageants, aucune étude n'a montré une efficacité réelle et par conséquent, aucune de ces molécules n'a donc son AMM dans le traitement de l'anosmie. « Grâce » à la crise du COVID-19, les recherches sur les molécules pouvant être utilisées dans le traitement de l'anosmie post COVID-19 ou suite à d'autres pathologies se sont accélérées. Ainsi, toutes ces molécules ne sont pas encore intégrées dans la stratégie de prise en charge de la rééducation de l'odorat mais en sont encore au stade de médicament candidat pour ce traitement. A l'avenir, seuls des résultats concluants lors d'essais cliniques à grande échelle et validés par les autorités scientifiques permettront l'intégration de certaines molécules dans des

protocoles associés à l'entraînement olfactif. Aujourd'hui il est trop tôt et seul le fait de mener des études cliniques sur des patients anosmiques permet d'en apprendre davantage.

## **D) Évaluation de l'évolution**

Différentes modalités de suivi existent. La première façon d'évaluer l'évolution de l'anosmie d'un patient est l'amélioration de la qualité de vie quotidienne du patient. Certains participants aux études déclarent ressentir une amélioration de leur qualité de vie au bout de quelques semaines par le fait qu'ils sentent à nouveau ce qu'ils cuisinent, qu'ils perçoivent de nouveau normalement des odeurs qui étaient déformés pour eux auparavant (88). Ce ressenti reste très subjectif car il est propre à chacun et le patient n'a peut-être pas conscience des capacités olfactives qu'il avait vraiment avant de perdre l'odorat.

La tenue d'un carnet de suivi ou d'un journal de bord est un élément permettant de recueillir les ressentis jour après jour d'un participant. C'est notamment le cas dans l'étude qui couple l'entraînement olfactif à la stimulation visuelle (87). Cela permet de mieux suivre et comprendre le patient dans son parcours de récupération olfactive bien que ces informations soient subjectives et propres à chacun.

Ensuite, il existe des échelles analogiques visuelles avec des scores chiffrés correspondant à des niveaux de perception d'odeur. Grâce à cette échelle le patient peut estimer son score olfactif avant le début du processus d'entraînement ou de traitement qu'il s'apprête à suivre. Cette valeur reflète ainsi sa perception olfactive à un instant « t » et pendant tout le long de l'étude, le patient se référera à cette échelle suivant de ce fait ses progrès ou au contraire sa stagnation. Bien qu'encore une fois la méthode soit propre à la perception du patient, le fait que cette échelle soit graduée permet de cibler numériquement les progrès d'un participant tout au long d'un programme.

Le moyen de suivi le plus scientifique et le plus précis reste l'utilisation au cours des études des tests validés scientifiquement. Ces tests sont ceux cités précédemment : le test de l'UPSIT, le CCCRC et le Sniffin Stick test. Ils permettent d'estimer grâce aux différentes épreuves les valeurs de seuil, de discrimination et d'identification des odeurs. Pour chaque test, il existe des intervalles de résultats correspondant à des stades de capacités olfactives. Grâce à ça, le patient peut se situer selon le score qu'il a obtenu pour caractériser sa perte d'odorat(57,59–61).

Qu'importe la méthode de suivi employée, sa réalisation au début du parcours et pendant tout le protocole permet un suivi optimal et régulier. Grâce à cela, le patient voit que son entraînement ou son traitement lui procure des résultats aussi faibles soient ils et l'encourage à poursuivre.

## **VIII Place du pharmacien**

### **A) Premier intervenant de la chaîne de soin**

La disponibilité du pharmacien d'officine pendant cette crise sanitaire a fait de lui le premier maillon de la chaîne patient professionnel de santé. En effet, disponible sans rendez-vous du lundi matin au samedi soir, nombre de patients sont venus nous consulter en premier recours. Grâce à sa formation, le pharmacien est en mesure d'apprécier l'urgence de la situation et d'orienter éventuellement vers une consultation médicale. Durant cette période anxiogène, il a fallu accompagner les patients, les rassurer, leur expliquer les gestes barrières, les modes de transmission du virus, la conduite à tenir en cas de test positif ainsi que la durée de l'isolement. Au début de l'épidémie, de nombreux patients se présentaient dans les officines avec comme seul symptôme une anosmie avant même la réalisation du test de diagnostic : il fallait les rassurer sur le fait que l'anosmie était souvent associée à des formes paucisymptomatiques et de bon pronostic (91). Ces questions revenaient quotidiennement, aussi bien pendant la première période de confinement strict que pendant tout le reste de cette crise. De la même manière, c'est au pharmacien d'officine qu'est revenu le rôle de la distribution des masques de protection et des solutions hydro-alcooliques, dont le rôle dans la lutte contre la pandémie était majeur (92).

### **B) Informer et re-diriger le patient**

En tant que professionnel de santé au contact de la population, le pharmacien a été et est toujours en première ligne pour renseigner, aider et soulager des patients cherchant des renseignements sur leur perte d'odorat. L'interrogatoire des patients se présentant en pharmacie avec une perte de l'odorat est primordial. En cas de négativité du test antigénique ou du test RT-PCR, il fallait expliquer au patient qu'il souffrait certainement d'une autre pathologie hivernale type rhinopharyngite, rhume ou grippe. En effet, l'anosmie au cours de ces différentes pathologies virales a souvent été ignorée. Devant la persistance de cette perte d'odorat, le pharmacien doit diriger le patient vers son médecin traitant ou vers une consultation dans un service spécialisé (51). La notion de test antigénique ou test RT-PCR positif récent et de symptômes associés permet de rattacher cette anosmie à la COVID-19. C'est à partir de là que le pharmacien tient un rôle important : la datation du début des symptômes est primordiale. Si l'infection date de moins de 14 jours, le pharmacien est en mesure de rassurer son patient et de l'informer que dans 85% des cas, l'odorat revient spontanément dans les 2 mois suivant l'infection. Cependant, durant cette période de stress pour le patient, le pharmacien doit rester en contact et peut proposer de le revoir dans les 15 jours. Le patient sera alors dans les délais pour commencer une rééducation. Il est important pour le pharmacien d'évaluer la motivation du patient à commencer un entraînement car les résultats ne sont pas immédiats. Si le patient est motivé, il revient au pharmacien de lui expliquer le déroulement de l'entraînement et d'insister sur l'observance qui est primordiale pour l'obtention de bons résultats. Le pharmacien peut alors proposer un kit d'aide à la récupération disponible sur « covidanosmia.eu ». Ce kit est récupérable en pharmacie sur commande et permet au patient de pratiquer un entraînement olfactif couplé à une stimulation visuelle au domicile (87).

Pour suivre la rééducation du patient, le pharmacien peut proposer un suivi toutes les deux semaines. La réalisation d'une séance d'entraînement avec le patient permet de vérifier la bonne réalisation du protocole et faire le point sur l'évolution de la pathologie. Dans le cas où le patient présente des résultats stagnants voire nuls, le rendez-vous de suivi peut permettre de corriger une anomalie dans la réalisation de l'entraînement et aussi de motiver le patient à poursuivre le protocole. Lui expliquer que plus la perte d'odorat est profonde, plus les résultats seront longs à être obtenus permet de maintenir la motivation et l'observance du patient. Pour les patients pour lesquels les résultats sont encourageants, le rendez-vous de suivi permet encore une fois d'insister sur l'observance et d'évaluer précisément le degré de récupération. Un autre rôle du pharmacien dans le suivi du patient au cours de sa rééducation est de fournir des outils de suivi aux patients : leur dire que leur ressenti quotidien, leurs impressions personnelles sont importantes et qu'il faut en tenir compte dans la progression. Le pharmacien peut suggérer l'utilisation d'échelles analogiques visuelles pour quantifier les impressions du patient et lui proposer de tenir un carnet de bord. Le pharmacien tient donc une place importante dans le suivi de la rééducation olfactive du patient. Son rôle n'est pas uniquement de mettre à disposition le kit de rééducation ou de vendre les huiles essentielles nécessaires à l'entraînement mais bien d'être au côté du patient du début à la fin de son entraînement afin de lui fournir une aide psychologique et médicale.

En revanche, en cas d'inefficacité de l'entraînement olfactif et d'anosmie persistante passé un mois d'entraînement, le pharmacien doit conseiller au patient de voir son médecin traitant. Ce dernier pourra l'orienter vers des centres hospitaliers O.R.L adéquats où il sera peut-être inclus dans des protocoles avec les molécules précitées.

## **C) Prévention de l'infection**

### **C1) Rôle des masques**

Le virus se transmettant via des aérosols contaminés émis lors d'éternuements, d'une toux ou de l'émission de postillons, il est utile de s'en protéger en portant un masque. Force est de constater que notre réponse à la pandémie COVID19 fût d'abord initiée par un arsenal modeste de solutions « home made ». Nous pouvons citer par exemple les masques en tissus fait maison, également appelés « masques grand public ». Il est évident que ces masques ont été confectionnés dans l'urgence et sont nettement moins efficaces que des masques chirurgicaux ou FFP2. En effet, un masque considéré comme efficace dans la lutte contre le COVID 19 nécessite une filtration d'au moins 90% des particules de 3µm. Cependant, pour se protéger, il vaut mieux porter un masque de ce type plutôt qu'aucun car ils protègent tout de même un minimum (93).

Le masque chirurgical, lui, permet d'éviter la projection de gouttelettes par le porteur aux personnes environnantes. En revanche, il ne permet que moyennement la protection par celui qui le porte des projections d'une personne en face. Il s'agit non seulement d'un masque qui ne filtre que moyennement l'air inspiré, mais il peut également laisser passer de l'air par le dessus ou les côtés du masque si celui-ci est mal positionné (94). Le masque chirurgical est le type de masque dont le port est recommandé dans les lieux publics clos (Bus, salle de réunion), car il sert surtout à éviter d'expirer le virus dans l'air ambiant et donc à protéger les autres.

Concernant le masque FFP2, il s'agit d'un masque permettant de protéger celui qui le porte de l'inhalation de gouttelettes et de particules présentes dans l'air mais surtout d'être protégé face à une personne n'en portant pas. La raison est que ce masque filtre au moins 94% des aérosols de taille moyenne 0,6µm se trouvant dans l'air. Cependant, ce masque est contraignant au niveau de l'aisance respiratoire et de la chaleur qu'il confère (93). Du fait de son bon niveau de protection contre les aérosols et les bactéries, le masque FFP2 est réservé aux professionnels de santé pour se protéger des malades qu'ils soignent.

## **C2) Rôle de la solution hydro-alcoolique (SHA)**

Le virus pouvant se transmettre de manière indirecte par manuportage, il est essentiel de se laver régulièrement les mains afin d'éviter d'éventuelles contaminations en se touchant les yeux, le nez ou la bouche. Ainsi, toute personne dans son quotidien doit être assidue dans le lavage des mains au savon et à l'eau chaude pour minimiser les risques de contamination. En effet, il s'agit de la méthode la plus efficace visant à se protéger de la contamination par le virus du COVID-19.

Lorsque la personne est en déplacement, l'utilisation de gels ou solutions hydro-alcooliques est, dans ce cas, la méthode de désinfection la plus pratique, dans un contexte où l'accès à un lavage des mains à l'eau n'est pas toujours évident. Pour que ce lavage à l'aide de solution hydro-alcoolique soit efficace il faut que le temps de friction soit d'au moins 20 à 30 secondes « *Un soin propre est un soin plus sûr : OMS* » et qu'il se fasse sur une peau sèche. A noter que pour qu'un gel hydro-alcoolique possède une action virucide, et soit donc efficace sur le SARS-CoV-2, il doit comporter au moins 65% d'alcool d'après la norme EN14476 de l'Anses (95).

Enfin, il est utile de préciser que l'utilisation de solution hydro-alcoolique ne fait que désinfecter, et représente donc une méthode de nettoyage moins efficace que le lavage des mains, qu'il faut privilégier dès que la personne rentre chez elle.

## **C3) Rôle de l'aération des locaux**

L'aération des locaux représente également un moyen de prévention contre la COVID-19 efficace et facile à mettre en place. En effet, le virus se transmettant essentiellement par aérosols, il est primordial de ventiler les espaces de vie. Si l'espace n'est pas ventilé, le virus stagne et s'accumule alors dans l'air d'une pièce, augmentant alors le risque de contamination. Ainsi, le fait d'aérer permet de disperser et d'évacuer les aérosols réduisant les risques de contamination par le SARS-CoV-2. La recommandation de l'état français est d'aérer chaque pièce pendant dix minutes toutes les heures pour minimiser au maximum le risque de contamination (96).

## **C4) Rôle de la vaccination**

Pour contrôler au mieux la pandémie, la vaccination est un outil efficace qui a fait ses preuves. A titre individuel, se vacciner permet de grandement minimiser le risque d'être

contaminé par ce virus. De plus, il a été constaté que la vaccination entraînerait une diminution de la production du virus (jusqu'à 100 fois moins) et permettrait donc de porter une charge virale bien moins importante (97). Une corrélation a été établie entre l'importance de la charge virale et la diminution des symptômes des formes sévères et donc des hospitalisations et décès. Les vaccins auraient jusqu'à 95 à 100% d'efficacité sur les formes sévères (98). La diminution de la charge virale permet de limiter la diffusion du virus et donc d'éviter les pics de contamination et clusters familiaux. Ainsi, si le nombre de patients contaminés diminue grâce à la vaccination alors il paraît évident que le nombre de personnes perdant l'odorat diminue aussi.

La vaccination contribue à atteindre l'objectif d'immunité collective (pourcentage d'une population qui est protégée contre le virus et dans laquelle un individu contaminé transmettrait le virus à moins d'une personne (99)). La circulation du virus étant ralentie par la vaccination, l'épidémie tendra à disparaître progressivement. De plus, plus le nombre de personnes vaccinées est élevé, plus le risque de contamination des patients à risque et non vaccinés est faible. Comme la vaccination diminue le nombre de personnes contaminées et de ce fait diminue la circulation du virus, alors la probabilité d'apparition par mutation d'un nouveau variant plus dangereux est de ce fait restreinte. Encore une fois, ceci n'est possible que si un nombre important de personnes se vaccine pour diminuer au maximum la transmission du virus. D'un point de vue économique et social, le fait que l'ensemble de la population soit vacciné permet d'éviter la fermeture des commerces et des lieux de cultures et loisirs mais aussi de ne pas mettre en place de couvre-feu ou de confinement et surtout de ne pas saturer les hôpitaux et services de santé. Pendant la pandémie, cette couverture vaccinale n'était pas atteinte, le virus circulait très largement et il fallait donc prendre des mesures jusqu'à ce que l'immunité collective soit atteinte.

La vaccination, même si elle a été rejetée par une partie de la population, a été d'une importance capitale dans la protection des patients à risque et dans la régulation des entrées en réanimation. Finalement, il faut rappeler à ces personnes réticentes que les effets à court terme du COVID-19 peuvent potentiellement être mortels et que les effets au long terme ne s'observeront que dans quelques années.

L'ensemble de ces mesures permettent d'éviter au maximum la contamination d'une personne par le SARS-CoV-2 et de ce fait ces mesures participent à la prévention de l'anosmie.

## **IX Discussion**

Ce travail de recherche a permis de montrer qu'il reste encore énormément à faire dans le traitement de l'anosmie. L'anosmie est décrite par les patients comme le symptôme le plus rencontré lors d'une infection COVID-19 en dehors des formes graves. Malgré sa disparition spontanée au bout de 2 mois dans 85% des cas, sa persistance est perçue comme anxiogène et malaisante pour le patient. Aujourd'hui, le meilleur moyen de récupérer l'odorat semble être l'entraînement olfactif, cependant il n'y a aucun protocole officiel validé. Mes recherches m'ont permis de conclure que la durée optimale d'entraînement est d'au moins 12 semaines en utilisant un panel d'au minimum quatre odeurs différentes et familières au patient et cela est à mettre en

place dès le quatorzième jour suivant le début de l'infection. Le suivi est indispensable pour le patient, il permet d'effectuer régulièrement un bilan de son entraînement et de mesurer son évolution : cela passe par un carnet de suivi, l'utilisation d'échelles analogiques visuelles, son ressenti personnel et également par un rendez-vous de suivi avec le pharmacien. En ce qui concerne les traitements, il y a des molécules qui semblent intéressantes à utiliser mais compte tenu du faible recul ou d'études effectuées sur un nombre trop faible de participants, ces résultats ne sont pour l'instant pas utilisables. Il est pour l'instant difficile d'évaluer le SMR ou l'ASMR de ces dernières. L'anosmie avait déjà été décrite dans certaines pathologies avant cette pandémie mais n'avait jamais été considérée comme d'intérêt général. Peu de laboratoires s'étaient donc penchés sur le sujet et lancés dans des recherches de solution thérapeutique ce qui explique l'absence de traitement disponible pour traiter l'anosmie lors de la pandémie. Depuis 2020, début des premières déclarations de cas d'anosmie, de nombreuses informations ont été communiquées par les médecins via la télévision, les radios ou les réseaux sociaux et ont souvent été discordantes et évolutives. Ces prises de position sur les traitements, la vaccination et la récupération de l'odorat n'ont pas été de nature à rassurer les patients. La rééducation olfactive est apparue comme le premier traitement des cas de perte d'odorat de par son absence d'effet indésirable, sa simplicité de réalisation et la validation de cela par plusieurs médecins spécialistes. Cependant, aucun protocole officiel de rééducation olfactive n'a encore été validé par les autorités officielles, il en existe plusieurs se ressemblant dans la globalité mais présentant tout de même des discordances sur le nombre d'odeurs ou la manière de réaliser le protocole. En effet, valider un protocole officiel de rééducation semble être un prérequis à la bonne formation des professionnels de santé à ce sujet. Former les professionnels de santé serait non seulement un réel levier d'amélioration des conditions de vie des patients atteints d'anosmie, mais aussi une bonne manière de valoriser toute la chaîne de valeur du parcours de soin. Le pharmacien est un acteur majeur de ce traitement, par la délivrance des kits et par l'accompagnement des patients souffrant d'anosmie. Au cours de ma pratique officinale j'ai plusieurs fois été confronté au cas de patients présentant des troubles de l'odorat à la suite d'une infection COVID-19. Avant de me lancer dans cette thèse j'étais démuni et n'avait pas grand-chose à apporter comme réponse au patient, mais depuis la réalisation de celle-ci je me sens plus à même d'aider les patients, de les informer sur l'entraînement olfactif et de les accompagner dans leur chemin vers la récupération olfactive.

C'est dans ce contexte que la rééducation olfactive a été retenue comme le premier choix dans le traitement de l'anosmie suite au COVID-19.

## **X Conclusion**

L'émergence de la pandémie de COVID-19 a révélé divers impacts psychologiques et physiologiques sur les patients, et ce à court, moyen et long terme. Au fil du temps, les plaintes des personnes ayant perdu l'odorat se sont révélées de plus en plus importantes, et devinrent un réel enjeu pour l'ensemble du corps médical. Il est clair



que la perte d'odorat représente un handicap majeur au quotidien, et ce à différentes échelles. D'abord d'un point de vue sociétal, la perte d'odorat pourrait entraîner une incapacité totale de travailler. Mais l'impact est aussi visible en termes de sécurité, lorsqu'il est question de détecter un danger tel qu'un incendie par exemple. Enfin, l'impact peut être aussi et surtout en termes de santé mentale : le fait de percevoir son environnement quotidien d'une manière que l'on pourrait qualifier de partielle, compte tenu de la perte d'un des 5 sens, a un réel impact sur le moral et peut mener à des pathologies plus importantes telle que la dépression.

Les différentes études réalisées ont permis de mettre en évidence l'étiologie de cette perte d'odorat, et ainsi mieux suivre les sujets atteints de cette pathologie. En effet, l'anosmie observée chez les patients résulte de la destruction de l'épithélium olfactif, et notamment de la dégradation des cils. Cela est dû au fait de l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules sustentaculaires provoquant une inflammation et l'apoptose dans ces cellules et les cellules environnantes. Les cils et plus globalement l'OE finissant par se régénérer d'eux-mêmes, il est indiqué d'attendre quatorze jours suivant le début de l'infection avant de débiter tout traitement d'entraînement olfactif. Ce délai permet ainsi de laisser le temps au système olfactif de se régénérer de manière autonome.

En revanche, pour ce qui est des personnes qui ne récupéraient pas l'odorat, il a été constaté une neuro-inflammation persistante au niveau des nerfs olfactifs. Cette inflammation contribue ainsi à l'endommagement des NOP immatures ainsi que les cellules progénitrices, retardant donc le renouvellement d'un OE fonctionnel. Enfin, il a été mis en évidence que le virus pénètre le système nerveux jusqu'au niveau de la jonction du nerf olfactif et du bulbe olfactif. Cette neuro inflammation permanente couplée à la présence du SARS-CoV-2 dans le bulbe olfactif entraîne ainsi une modification de son fonctionnement et donc une altération de l'odorat. Chez ces personnes, la mise place d'une rééducation olfactive, consistant en un entraînement à réaliser matin et soir, représente le traitement de choix. Le protocole consiste en la présentation au patient de plusieurs odeurs, tour à tour, pendant une quinzaine de secondes et cela sur plusieurs semaines, afin de réactiver les circuits olfactifs. Les flacons contenant les odeurs peuvent être soit masqués, afin que seule la fonction olfactive du patient travaille, soit avec le nom de l'odeur visible de sorte que le patient associe sa mémoire visuelle à sa mémoire olfactive. L'entraînement olfactif est aujourd'hui la méthode la plus efficace, sécuritaire et abordable pour retrouver ses capacités olfactives. Beaucoup de recherches ont eu lieu sur des molécules pour essayer d'en trouver une avec un rapport bénéfice risque positif dans le traitement de l'anosmie mais aujourd'hui très peu d'entre elles sont prometteuses et aucune n'a encore officiellement d'AMM. Chez les patients chez qui l'entraînement ne fonctionne pas, l'inclusion dans un protocole hospitalier testant une molécule peut représenter une nouvelle solution afin d'essayer de récupérer sa fonction olfactive.

## XI Bibliographie :

1. Commission municipale de la santé de Wuhan [Internet]. 2020 [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <http://web.archive.org/web/20200430030406/http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>
2. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate Medical Journal*. 1 déc 2020;96(1142):753-8.
3. Des cas de Covid-19 dès les Jeux mondiaux militaires d'octobre 2019 ? [Internet]. France 24. 2020 [cité 9 août 2022]. Disponible sur: <https://www.france24.com/fr/20200506-covid-19-armee-jeux-militaires-wuhan-chine-temoignages-coronavirus>
4. Coronavirus : ce que l'on sait des Jeux mondiaux militaires de Wuhan, après lesquels plusieurs athlètes disent être tombés malades [Internet]. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/international/article/2020/05/12/les-mysteres-des-jeux-mondiaux-militaires-de-wuhan\\_6039365\\_3210.html](https://www.lemonde.fr/international/article/2020/05/12/les-mysteres-des-jeux-mondiaux-militaires-de-wuhan_6039365_3210.html)
5. China's first confirmed Covid-19 case traced back to November 17 [Internet]. *South China Morning Post*. 2020 [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.scmp.com/news/china/society/article/3074991/coronavirus-chinas-first-confirmed-covid-19-case-traced-back>
6. Chronologie de l'action de l'OMS face à la COVID-19 [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covid-timeline>
7. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. févr 2021;23(2):e3303.
8. Boni MF, Lemey P, Jiang X, Lam TTY, Perry B, Castoe T, et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic [Internet]. 2020 mars [cité 7 janv 2022] p. 2020.03.30.015008. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.015008v1>
9. Suivez la propagation de la COVID-19 à travers le monde | Le Devoir [Internet]. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: [https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03\\_covid19-carte-dynamique/index.html](https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03_covid19-carte-dynamique/index.html)
10. Le virus [Internet]. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>
11. Coronavirus : un troisième cas d'infection confirmé en France. *Le Monde.fr* [Internet]. 24 janv 2020 [cité 7 janv 2022]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/01/24/coronavirus-deux-premiers-cas-confirmes-en-france-a-bordeaux-et-paris\\_6027158\\_3244.html](https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/01/24/coronavirus-deux-premiers-cas-confirmes-en-france-a-bordeaux-et-paris_6027158_3244.html)
12. La France face à l'épidémie de Covid-19 [Internet]. *Les Echos*. 2021 [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/politique-societe/societe/coronavirus-confinement-et-deconfinement-mode-demploi-1193846>

13. Adresse aux Français, 16 mars 2020 [Internet]. elysee.fr. 2020 [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2020/03/16/adresse-aux-francais-covid19>
14. Coronavirus en Afrique : quels sont les pays impactés ? [Internet]. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://information.tv5monde.com/afrique/coronavirus-en-afrique-quels-sont-les-pays-impactes-350968>
15. Coronavirus : l'Amérique du Sud, nouveau front de l'épidémie ? [Internet]. TV5MONDE. 2020 [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://information.tv5monde.com/info/coronavirus-l-amerique-du-sud-nouveau-front-de-l-epidemie-360519>
16. Suivi des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
17. Tratner I. SRAS : 1. Le virus. *Med Sci (Paris)*. 1 août 2003;19(8-9):885-91.
18. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. déc 2020;551:1-9.
19. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. avr 2021;54(2):159-63.
20. Zaki N, Mohamed EA. The estimations of the COVID-19 incubation period: A scoping reviews of the literature. *J Infect Public Health*. mai 2021;14(5):638-46.
21. Tanaka H, Ogata T, Shibata T, Nagai H, Takahashi Y, Kinoshita M, et al. Shorter Incubation Period among COVID-19 Cases with the BA.1 Omicron Variant. *Int J Environ Res Public Health*. 23 mai 2022;19(10):6330.
22. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. févr 2021;54(1):12-6.
23. CHARLES M. Covid-19. Face à la décrue de l'épidémie, quatre questions sur la stratégie de dépistage massif [Internet]. Ouest-France.fr. 2022 [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/sante/virus/coronavirus/covid-19-face-a-la-decrue-de-l-epidemie-quatre-questions-sur-la-strategie-de-depistage-massif-dac09578-8f1a-11ec-91ef-c5100846ffb2>
24. Info Coronavirus Covid-19 - Tester - Alerter - Protéger [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/tests-et-depistage>
25. COVID-19 : sensibilité et spécificité des tests diagnostiques [Internet]. COVID-19 : sensibilité et spécificité des tests diagnostiques | Univadis. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/covid-19-sensibilite-et-specificite-des-tests-diagnostiques-728598>
26. adminbiodoc. Intérêts et limites des tests Antigéniques Covid 19 [Internet]. Laboratoire Biodoc. 2021 [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://biodoc.fr/actualites/interets-et-limites-des-tests-antigeniques-covid-19/>
27. Tests antigéniques à l'officine : toutes les informations nécessaires pour vous accompagner - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Tests-antigeniques-a-l-officine-toutes-les-informations-necessaires-pour-vous-accompagner>
28. Suzie D. Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus SARS-CoV-2. 2020;42.

29. Principes du test antigénique anti SARS-CoV-2 | Virologie pour tous [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://viropourtous.ch/principes-du-test-antigenique-anti-sars-cov-2/>
30. M'Isole J. MON AUTOTEST EST POSITIF, QUE DOIS-JE FAIRE ? :2.
31. Tests sérologiques Covid-19 – Aux prescripteurs – DiagnoVie – Laboratoire de biologie médicale [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.diagnovie.fr/tests-serologiques-covid-19-aux-prescripteurs/>
32. Ong DSY, Fragkou PC, Schweitzer VA, Chemaly RF, Moschopoulos CD, Skevaki C. How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. *Clin Microbiol Infect.* juill 2021;27(7):981-6.
33. Les TROD sérologiques COVID à l'officine : rappel réglementaire - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Les-TROD-serologiques-COVID-a-l-officine-rappel-reglementaire>
34. Covid-19 : des TROD pour optimiser l'utilisation des doses de vaccins disponibles [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3269831/fr/covid-19-des-trod-pour-optimiser-l-utilisation-des-doses-de-vaccins-disponibles](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3269831/fr/covid-19-des-trod-pour-optimiser-l-utilisation-des-doses-de-vaccins-disponibles)
35. Nez et cerveau [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: [https://project.crnl.fr/odorat-info/docs/questions/nez\\_cerveau/](https://project.crnl.fr/odorat-info/docs/questions/nez_cerveau/)[https://docs/questions/nez\\_cerveau/](https://docs/questions/nez_cerveau/)
36. Bonfils P. Odorat : de l'aéroportage au cortex. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* juin 2014;198(6):1109-22.
37. Han AY, Mukdad L, Long JL, Lopez IA. Anosmia in COVID-19: Mechanisms and Significance. *Chem Senses.* 17 juin 2020;bjaa040.
38. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA.* 23 juin 2020;323(24):2512-4.
39. Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. Impact of Olfactory Impairment on Quality of Life and Disability. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery.* 1 mai 2001;127(5):497-503.
40. Velche-Haag B, Dehesdin D, Proust F, Marie JP, Andrieu-Guitrancourt J, Laquerriere A. [Ewing's sarcoma of the head and neck: a case report]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* déc 2002;119(6):363-8.
41. Bonfils P, de Preobrajenski N, Florent A, Bensimon JL. Sténose choanale post-radique: une complication rare de la radiothérapie des carcinomes nasopharyngés. *Cancer/Radiothérapie.* 1 mai 2007;11(3):143-5.
42. Pekala K, Chandra RK, Turner JH. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* mars 2016;6(3):299-307.
43. Stuck BA, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2015;136(6):1460-70.
44. Bilinska K, Butowt R. Anosmia in COVID-19: A Bumpy Road to Establishing a Cellular Mechanism. *ACS Chem Neurosci.* 16 juill 2020;11(15):2152-5.

45. de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F, et al. COVID-19–related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Science Translational Medicine*. 2 juin 2021;13(596):eabf8396.
46. Bryche B, St Albin A, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Ar Gouilh M, et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun*. oct 2020;89:579-86.
47. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. nov 2020;19(11):919-29.
48. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic – an observational cohort study. *J of Otolaryngol - Head & Neck Surg*. déc 2020;49(1):26.
49. Gorzkowski V, Bevilacqua S, Charmillon A, Jankowski R, Gallet P, Rumeau C, et al. Evolution of Olfactory Disorders in COVID-19 Patients. *Laryngoscope*. nov 2020;130(11):2667-73.
50. Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Salzano G, et al. Smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a 60-day objective and prospective study. *J Laryngol Otol*. :1-7.
51. Printza A, Katotomichelakis M, Valsamidis K, Metallidis S, Panagopoulos P, Panopoulou M, et al. Smell and Taste Loss Recovery Time in COVID-19 Patients and Disease Severity. *J Clin Med*. 2 mars 2021;10(5):966.
52. Niklassen AS, Drafi J, Huart C, Hintschich C, Bocksberger S, Trecca EMC, et al. COVID-19: Recovery from Chemosensory Dysfunction. A Multicentre study on Smell and Taste. *The Laryngoscope*. 2021;131(5):1095-100.
53. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. mai 1991;117(5):519-28.
54. Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. Hazardous Events Associated With Impaired Olfactory Function. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1 mars 2004;130(3):317-9.
55. TEMOIGNAGES. Vigneronne, cuisinier, ingénieure... En perdant l'odorat à cause du Covid-19, ils ont fait une croix sur leur outil de travail [Internet]. Franceinfo. 2021 [cité 16 août 2022]. Disponible sur: [https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/temoignages-covid-19-en-perdant-l-odorat-ils-ont-fait-une-croix-sur-leur-outil-de-travail\\_4283597.html](https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/temoignages-covid-19-en-perdant-l-odorat-ils-ont-fait-une-croix-sur-leur-outil-de-travail_4283597.html)
56. Covid long : qui contacter, quelle organisation des soins en Île-de-France ? | Agence régionale de santé Ile-de-France [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/covid-long-qui-contacter-quelle-organisation-des-soins-en-ile-de-france>
57. Veyseller B, Ozucer B, Karaaltin AB, Yildirim Y, Degirmenci N, Aksoy F, et al. Connecticut (CCCRC) Olfactory Test: Normative Values in 426 Healthy Volunteers. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. janv 2014;66(1):31-4.
58. Fenólio GHM, Anselmo-Lima WT, Tomazini GC, Compagnoni IM, Amaral MSA do, Fantucci MZ, et al. Validation of the Connecticut olfactory test (CCCRC) adapted to Brazil. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* [Internet]. 6 nov 2020 [cité 12 août 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869420301890>

59. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. « Sniffin » sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. févr 1997;22(1):39-52.
60. Hummel T, Rissom K, Reden J. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. 2009;4.
61. Altundag A, Tekeli H, Salihoglu M, Cayonu M, Yasar H, Kendirli MT, et al. Test d'identification des odeurs de l'Université de Pennsylvanie modifié de manière interculturelle pour une population turque. *Am J Rhinol Allergy*. 1 sept 2015;29(5):e138-41.
62. Saeedi Saravi SS, Saeedi Saravi SS, Arefidoust A, Dehpour AR. The beneficial effects of HMG-CoA reductase inhibitors in the processes of neurodegeneration. *Metab Brain Dis*. août 2017;32(4):949-65.
63. Effects of Statins on Regeneration of Olfactory Epithelium - Hyo Yeol Kim, Hun-Jong Dhong, Jin-Young Min, Young Gi Jung, Seung Kyu Chung, 2010 [Internet]. [cité 13 juill 2022]. Disponible sur: [https://journals-sagepub-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.2500/ajra.2010.24.3455?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals-sagepub-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.2500/ajra.2010.24.3455?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
64. Kim HY, Kim JH, Dhong HJ, Kim KR, Chung SK, Chung SC, et al. Effets des statines sur la récupération de la fonction olfactive dans un modèle murin d'anosmie induite par le 3-méthylindole. *Am J Rhinol Allergy*. 1 mars 2012;26(2):e81-4.
65. Kern RC, Conley DB, Haines III GK, Robinson AM. Treatment of Olfactory Dysfunction, II: Studies With Minocycline. *The Laryngoscope*. 2004;114(12):2200-4.
66. Résumé des caractéristiques du produit - ATORVASTATINE EG 40 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69514324&typedoc=R>
67. Résumé des caractéristiques du produit - MINOCYCLINE BIOGARAN 100 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62338254&typedoc=R>
68. Hassan I, Dorjay K, Anwar P. Pentoxifylline and its applications in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(4):510-6.
69. Henkin RI, Velicu I, Papathanassiou A. cAMP and cGMP in human parotid saliva: relationships to taste and smell dysfunction, gender, and age. *Am J Med Sci*. déc 2007;334(6):431-40.
70. Gudziol V, Hummel T. Effects of Pentoxifylline on Olfactory Sensitivity: A Postmarketing Surveillance Study. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. 1 mars 2009;135(3):291-5.
71. Randomized clinical trial "olfactory dysfunction after COVID-19: olfactory rehabilitation therapy vs. intervention treatment with Palmitoylethanolamide and Luteolin": preliminary results [Internet]. *European Review*. 2021 [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.europeanreview.org/article/26059>
72. Di Stadio A, D'Ascanio L, Vaira LA, Cantone E, De Luca P, Cingolani C, et al. Ultramicrozoned Palmitoylethanolamide and Luteolin Supplement Combined with Olfactory Training to Treat Post-COVID-19 Olfactory Impairment: A Multi-Center Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Curr Neuropharmacol*. 20 avr 2022;

73. Henkin RI, Velicu I, Schmidt L. An Open-Label Controlled Trial of Theophylline for Treatment of Patients With Hyposmia. *The American Journal of the Medical Sciences*. juin 2009;337(6):396-406.
74. Henkin RI, Schultz M, Minnick-Poppe L. Intranasal Theophylline Treatment of Hyposmia and Hypogeusia: A Pilot Study. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1 nov 2012;138(11):1064-70.
75. Lee JJ, Peterson AM, Kallogjeri D, Jiramongkolchai P, Kukuljan S, Schneider JS, et al. Smell Changes and Efficacy of Nasal Theophylline (SCENT) irrigation: A randomized controlled trial for treatment of post-viral olfactory dysfunction. *Am J Otolaryngol*. avr 2022;43(2):103299.
76. Meusel T, Albinus J, Welge-Luessen A, Hähner A, Hummel T. Short-term effect of caffeine on olfactory function in hyposmic patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1 août 2016;273(8):2091-5.
77. Stafford LD, Orgill K. The effects of caffeine on olfactory function and mood: an exploratory study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020;237(12):3511-7.
78. *Revue internationale de rhinologie* [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=1465>
79. Whitcroft K I., Ezzat M, Cuevas M, Andrews P, Hummel T. The effect of intranasal sodium citrate on olfaction in post-infectious loss: results from a prospective, placebo-controlled trial in 49 patients. *Clinical Otolaryngology*. 2017;42(3):557-63.
80. Effect of Intranasal Insulin on Olfactory Recovery in Patients with Hyposmia: A Randomized Clinical Trial - Ahmad Rezaeian, 2018 [Internet]. [cité 15 juill 2022]. Disponible sur: [https://journals-sagepub-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1177/0194599818764624?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals-sagepub-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1177/0194599818764624?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
81. Mohamad SA, Badawi AM, Mansour HF. Insulin fast-dissolving film for intranasal delivery via olfactory region, a promising approach for the treatment of anosmia in COVID-19 patients: Design, in-vitro characterization and clinical evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. mai 2021;601:120600.
82. Singh CV, Jain S, Parveen S. The outcome of fluticasone nasal spray on anosmia and triamcinolone oral paste in dysgeusia in COVID-19 patients. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(3):102892.
83. Abdelalim AA, Mohamady AA, Elsayed RA, Elawady MA, Ghallab AF. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(2):102884.
84. Nguyen TP, Patel ZM. Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss. *Int Forum Allergy Rhinol*. sept 2018;8(9):977-81.
85. Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G, Haehner A. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1 juill 2017;274(7):2819-25.
86. Choi BY, Jeong H, Noh H, Park JY, Cho JH, Kim JK. Effects of Olfactory Training in Patients With Postinfectious Olfactory Dysfunction. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. févr 2021;14(1):88-92.
87. Denis F, Septans AL, Periers L, Maillard JM, Legoff F, Gurden H, et al. Olfactory Training and Visual Stimulation Assisted by a Web Application for Patients With Persistent Olfactory

Dysfunction After SARS-CoV-2 Infection: Observational Study. Journal of Medical Internet Research. 27 mai 2021;23(5):e29583.

88. Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. Laryngoscope. avr 2014;124(4):826-31.
89. Sousa FA de, Machado AS, da Costa JC, Silva AC, Pinto AN, Coutinho MB, et al. Tailored Approach for Persistent Olfactory Dysfunction After SARS-CoV-2 Infection: A Pilot Study. Ann Otol Rhinol Laryngol. 12 juill 2022;34894221111093.
90. 1, 2, 3, SENTEZ-TROUSSE DE RÉÉDUCATION OLFACTIVE PROGRAMME 1 [Internet]. Pharmacie Saint-Martin. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmaciesaintmartin.fr/produit/1-2-3-sentez-trousse-de-reeducation-olfactive-programme-1>
91. à 18h58 PMPL 22 septembre 2020, À 07h50 ML 23 S 2020. Covid-19 : pourquoi la perte de l'odorat est un symptôme plutôt rassurant [Internet]. leparisien.fr. 2020 [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.leparisien.fr/societe/sante/covid-19-pourquoi-la-perte-de-l-odorat-est-un-symptome-plutot-rassurant-22-09-2020-8389590.php>
92. Le pharmacien, au cœur de la gestion de crise [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.unpf.eu/entretiens/le-pharmacien-au-coeur-de-la-gestion-de-crise/>
93. Risques biologiques. Masques de protection respiratoire et risques biologiques : foire aux questions - Risques - INRS [Internet]. [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/biologiques/faq-masque-protection-respiratoire.html>
94. Quelle différence entre un masque FFP2 et un masque chirurgical ? – ffp2.com [Internet]. [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: <https://ffp2.com/quelle-difference-entre-un-masque-ffp2-et-un-masque-chirurgical/>
95. Gels et solutions hydroalcooliques, les recommandations pour s'assurer de leur efficacité [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2020 [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/gels-et-solutions-hydroalcooliques-les-recommandations-pour-s%E2%80%99assurer-de-leur-efficacit%C3%A9>
96. Covid-19 : pourquoi il faut aérer 10 minutes toutes les heures [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/actualite/covid-19-pourquoi-il-faut-aerer-10-minutes-toutes-les-heures>
97. Bienaimé SL et J. Des chercheurs vous répondent: à quoi sert d'être vacciné si on peut transmettre le virus? [Internet]. La Voix du Nord. 2021 [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.lavoixdunord.fr/1049597/article/2021-07-26/des-chercheurs-vous-repondent-quoi-sert-d-etre-vaccine-si-peut-transmettre-le>
98. COUX DD. A quoi sert le vaccin anti-covid-19 ? Quelle est son efficacité ? [Internet]. CHU de Nantes. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-nantes.fr/a-quoi-sert-le-vaccin>
99. Qu'est-ce que l'immunité collective ? [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 7 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/qu-est-ce-que-immunite-collective>