

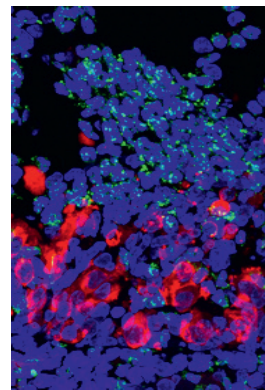
► L'odorat, sens pendant longtemps sous-estimé chez l'homme, a été mis sur le devant de la scène par sa soudaine disparition, survenue pendant la pandémie de Covid-19, dont l'anosmie est un des symptômes majeurs. Pourtant, depuis longtemps, les virus respiratoires ont été associés aux troubles de l'odorat, dont 25 % seraient liés à une infection virale. L'olfaction débute dans le nez, au sein d'un épithélium olfactif qui a la particularité de contenir des neurones en contact direct avec l'environnement. Plusieurs virus respiratoires sont connus pour leur capacité répliquative au sein de cet épithélium. C'est notamment le cas du virus de la grippe (*influenza*) et du virus de la bronchiolite (VRS, pour virus respiratoire syncytial), mais leur tropisme pour ce tissu est bien moindre que celui du SARS-CoV-2. La physiopathologie de ce virus dans la cavité nasale a permis de commencer à comprendre les liens existant entre une infection virale et les troubles de l'olfaction. ◀

Le sens de l'odorat et les origines potentielles de son altération

La perception des odeurs (l'odorat) a une importance chez l'homme qui a longtemps été sous-estimée, non seulement parce que nos capacités olfactives sont supposées être médiocres, mais aussi parce que nos relations sociales favorisent l'utilisation d'autres sens, la vision et l'audition. Pourtant, de nombreuses études montrent que notre odorat peut rivaliser avec celui d'autres mammifères : nous sommes notamment capables de détecter certaines odeurs mieux que le chien [1]. L'odorat a avant tout un rôle majeur dans la perception de la saveur des aliments. Ainsi, le « goût » des aliments provient essentiellement des molécules qui sont extraites lors de la mastication et qui sont

Odorat et virus respiratoires : une relation révélée par la Covid-19

Nicolas Meunier



Unité de virologie et immunologie moléculaires (UR892), INRAE, Université Paris-Saclay, Jouy-en-Josas, France.
nicolas.meunier@inrae.fr

perçues par notre nez (Figure 1A). L'odorat a donc un rôle fondamental dans l'hédonisme¹ de la prise alimentaire, et sa perte est très souvent corrélée à une baisse de l'appétit et à une perte de masse pondérale. L'odorat est également essentiel pour la perception de dangers (l'odeur de feu, de gaz, d'aliments brûlés ou périmés) ainsi que pour les relations sociales et sexuelles (utilisation de parfums, craintes de sentir mauvais). Il a aussi, plus récemment, été montré qu'il a un rôle actif pour synchroniser les activités cérébrales avec notre rythme respiratoire. En effet, les neurones olfactifs qui perçoivent les odeurs dans notre nez sont aussi sensibles au flux mécanique d'air et envoient donc un signal rythmique à notre cerveau. Cette synchronisation aurait un impact sur l'ensemble de notre fonctionnement cérébral, en particulier sur le traitement de nos émotions [2]. La pandémie de Covid-19 (*coronavirus disease 2019*) a mis ce sens sur le devant de la scène car plus de 50 % des personnes infectées ont présenté une perte complète de l'odorat². Cette altération a permis de réaliser à quel point l'odorat pouvait impacter notre qualité de vie. La perte de l'odorat révèle ainsi toutes les informations que ce sens nous apporte, expliquant la baisse de la qualité de vie, voire des épisodes de dépression, qu'elle entraîne souvent [3]. Les pertes d'odorat sont pourtant très fréquentes au sein de la population et sont associées, comme pour les autres sens, au vieillissement. Elles sont généralement partielles (hyposmie) mais peuvent être complètes (anosmie). Elles affectent globalement environ 20 % de la population et augmentent avec l'âge, atteignant 60 %

¹ La recherche du plaisir.

² Une étude réalisée sur plus de 2 000 patients présentant une Covid-19 légère à modérée a évalué à 87 % le nombre de personnes atteintes d'anosmie (Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, et al. *Ann Intern Med* 2020 ; 173 : 672-5).

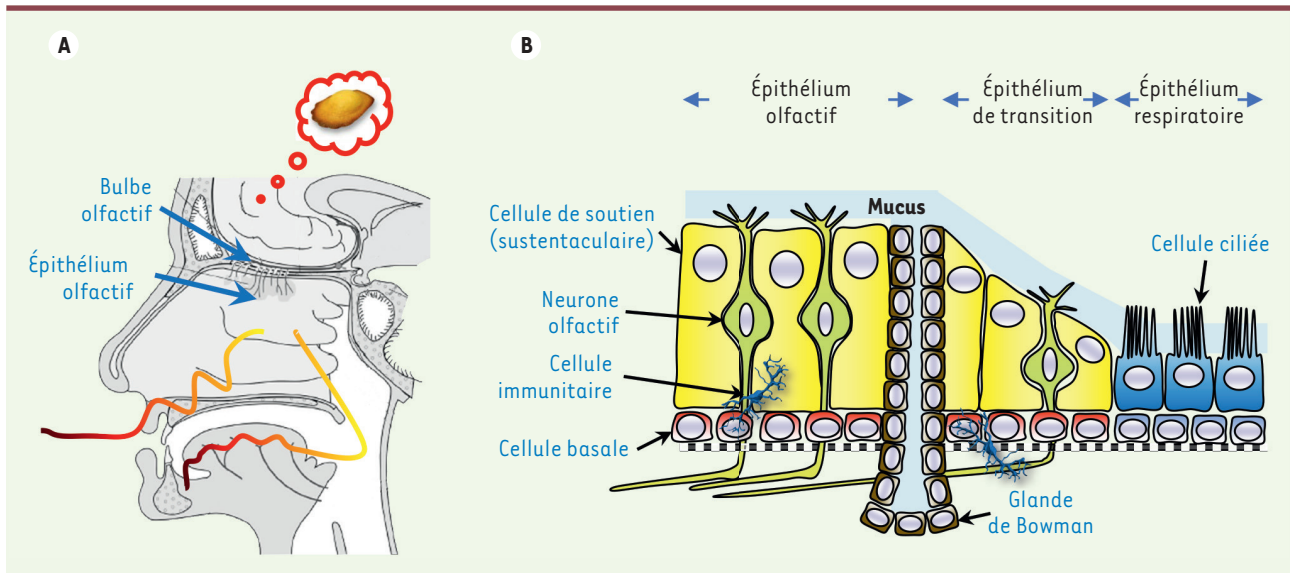


Figure 1. Épithélium olfactif et première étape de détection des odeurs. **A.** Les odeurs de notre environnement sont perçues par notre muqueuse olfactive située au fond de la cavité nasale. Elles proviennent de l'extérieur, lors de notre respiration par le nez, ou lors de la mastication des aliments qui libère des arômes. Ces informations odorantes, sous forme de cocktail de molécules volatiles, sont transformées au niveau des neurones olfactifs puis transmises au système nerveux central en passant, tout d'abord, par le bulbe olfactif. **B.** L'épithélium de la cavité nasale est principalement de type respiratoire chez l'homme. Cet épithélium est constitué de cellules ciliées assurant la clairance muco-ciliaire. Il diffère de l'épithélium olfactif qui est essentiellement constitué de neurones entourés de cellules sustentaculaires. Cet épithélium olfactif contient les glandes de Bowman spécialisées dans la sécrétion de mucines composant une partie du mucus. Ces deux épithéliums sont séparés par des zones de transition ayant une plus faible densité en neurones olfactifs. L'ensemble se régénère à partir de cellules basales et est sous la surveillance de cellules immunitaires.

chez les sujets de plus de 80 ans [4,5]. Elles peuvent avoir de multiples causes :

- Congénitales : le bulbe olfactif, qui est la première structure centrale de traitement de l'information olfactive, ne se développe pas chez une très faible partie de la population,
- Liées à un vieillissement cérébral et, notamment, associées aux maladies neurodégénératives (Alzheimer et Parkinson) pour lesquelles elles sont généralement l'un des premiers signes,
- En lien avec un accident cérébral, notamment suite à un choc frontal à la suite duquel les connexions entre le bulbe olfactif et l'épithélium olfactif sont rompues,
- Une inflammation persistante des sinus (rhinosinusite chronique) pouvant être associée ou non à la présence de polypes. D'origine multifactorielle, ces inflammations persistantes seraient liées à des prédispositions génétiques, des dysfonctionnements du système immunitaire et/ou du microbiote,
- Une infection par des virus respiratoires se multipliant dans la cavité nasale (virus de la grippe, de la bronchiolite et, plus récemment, de la Covid-19).

La rhinosinusite chronique est la première cause de troubles de l'odorat (Figure 2), suivie des perturbations post-virales [4,6]. Celles-ci surviennent lorsque l'infection aiguë est résolue. En effet, au cours de l'infection, due à l'inflammation qui y est associée, la cavité nasale est souvent obstruée temporairement (« le nez est bouché »). D'ailleurs, pendant ces périodes, on se rend compte de l'importance de l'ol-

faction pour la saveur des aliments ! Cependant, dans certains cas, le sens de l'odorat reste perturbé. On parle alors de dysfonctionnement olfactif post-viral (PVOD).

Fonctionnement de l'épithélium olfactif et perturbations liées aux infections virales

Mais comment une infection virale peut-elle altérer notre sens de l'odorat ?

Notre cavité nasale est couverte d'un épithélium essentiellement respiratoire³, mais une petite partie, nichée dans la partie haute de la cavité est olfactive. De nombreux virus respiratoires infectent l'épithélium de la cavité nasale. Il a été montré dans des modèles animaux, avec le virus de la grippe, que cette cavité est non seulement la première à être infectée, mais qu'elle sert aussi de réservoir pour la dissémination du virus [7]. Cependant, le lien entre un virus particulier et les PVOD s'est avéré beaucoup plus complexe à démontrer. En dehors du SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), responsable de la Covid-19, plusieurs virus ont été suspectés d'être à l'origine de

³ Des fosses nasales aux bronchioles, la surface interne du conduit respiratoire est revêtue d'un épithélium cilié et recouverte de mucus.

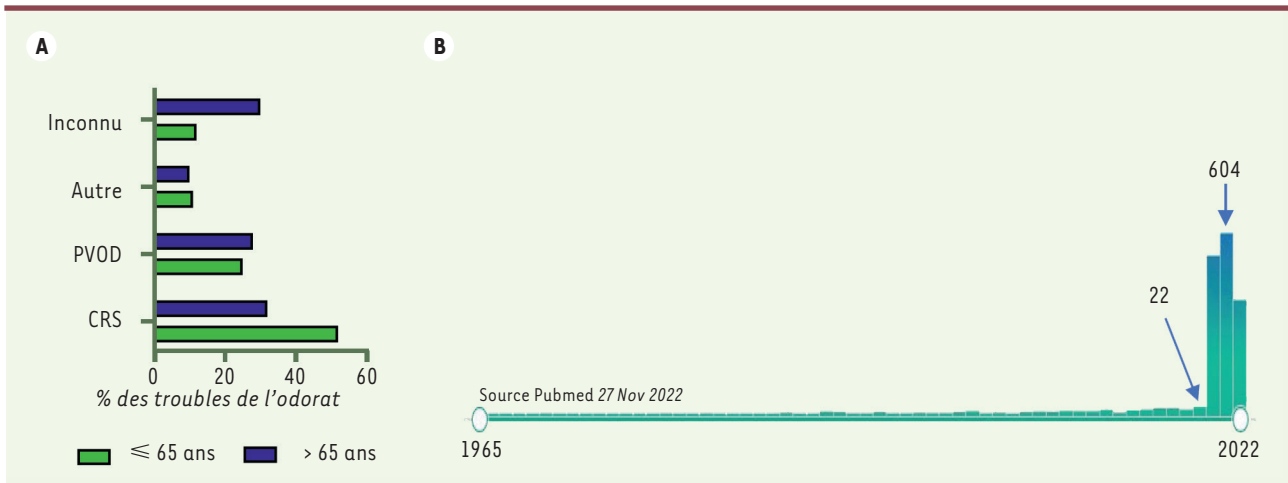


Figure 2. Origine des troubles de l'odorat et recherche sur « virus et olfaction ». **A.** La cause majeure des perturbations du sens de l'odorat sont les rhinosinusites chroniques (CRS), en particulier au sein de la population la plus jeune. Une seconde cause est liée à des perturbations associées à des infections virales (PVOD pour *post-viral olfactory dysfunction*) (adapté de [6]). **B.** Évolution du nombre de publications scientifiques annuel portant sur « virus et olfaction » depuis 1965.

PVOD. Parmi eux, le virus de la grippe (*influenza*), le virus de la bronchiolite (VRS) et le virus parainfluenza de type 3 (HPIV-3), également à l'origine de pneumonies chez l'enfant, sont les candidats les plus sérieux, car responsables de la majorité des infections virales respiratoires. Pendant la phase aiguë de l'infection, de nombreux virus, dont ceux responsables de la grippe et de la bronchiolite, se multiplient au niveau de l'épithélium respiratoire. Cette infection aboutit à une hypersécrétion de mucus qui encombre les voies aériennes supérieures et empêche les odeurs d'atteindre l'épithélium olfactif. Lorsque cette phase aiguë de « nez bouché » est résolue, l'odorat est alors retrouvé, sauf dans les cas de PVOD.

Ces PVOD sont-ils liés à un virus respiratoire en particulier, en dehors du SARS-CoV-2 ? Une étude pionnière, réalisée en 1998, a révélé une corrélation entre la présence du HPIV-3 et les troubles de l'odorat liés à des infections virales, qui sont très prévalents en été, alors que les virus *influenza* et VRS sévissent essentiellement en hiver [8]. Une étude plus récente, intégrant un nombre plus important de patients, a cependant remis en cause ces résultats en concluant plutôt à une origine multi-virale de ces PVOD [9]. Une des difficultés pour identifier l'origine virale des PVOD provient du délai qui existe entre le moment de l'infection par le virus et la prise en charge du patient. Le patient ne se manifeste en effet que lorsque les symptômes de troubles olfactifs qui l'affectent persistent, et donc bien après l'infection initiale. Il est donc difficile de déterminer la nature du virus responsable. L'épidémiologie ne permettant pas de trancher sur l'origine virale de ces troubles, les modèles animaux de ces infections respiratoires sont un moyen pour questionner les mécanismes par lesquels des virus respiratoires peuvent affecter notre olfaction.

Pour bien comprendre comment des virus respiratoires peuvent altérer nos capacités olfactives, il est nécessaire de se pencher sur la structure particulière de l'épithélium olfactif. Cet épithélium est le seul épithélium de notre organisme à contenir des neurones (Figure 1B).

Ces neurones sont entourés de cellules de soutien, dites sustentaculaires, ainsi que de glandes, les glandes de Bowman qui sécrètent une mucine gélifiante à l'origine de la formation de mucus au contact de l'eau. C'est dans ce mucus que baignent les cils des neurones olfactifs et c'est par ces cils que sont perçues les odeurs, dont les molécules sont d'abord solubilisées dans le mucus. La composition du mucus est ainsi essentielle afin d'assurer une bonne perception des odeurs [10].

Les cellules de l'épithélium, incluant les neurones olfactifs, se renouvellent tout le long de notre vie, à partir de cellules basales pluripotentes. Les neurones olfactifs, dont la durée de vie est estimée à un mois, sont donc les seuls neurones chez l'homme qui se renouvellent toute la vie. Autre particularité, ces neurones projettent leurs axones à travers la paroi crânienne pour atteindre le premier relais neuronal central, au sein du bulbe olfactif (Figure 1A). La boîte crânienne est amincie et la barrière hématoencéphalique plus limitée au niveau de la lame criblée afin de laisser passer les nerfs olfactifs. Certains pathogènes sont d'ailleurs connus pour utiliser ce passage privilégié pour atteindre le système nerveux central ; on parle de rail olfactif (Figure 3). Cet épithélium est également peuplé de cellules immunitaires, qui ont de fortes similitudes avec les cellules de la microglie du système nerveux central. Leur rôle dans la cavité nasale est encore très peu étudié.

Pour qu'une odeur soit perçue, plusieurs paramètres sont nécessaires : la lumière de la cavité nasale ne doit pas être encombrée ; le mucus doit permettre une bonne solubilisation des molécules odorantes (bonne intégrité des cellules de soutien et des glandes de

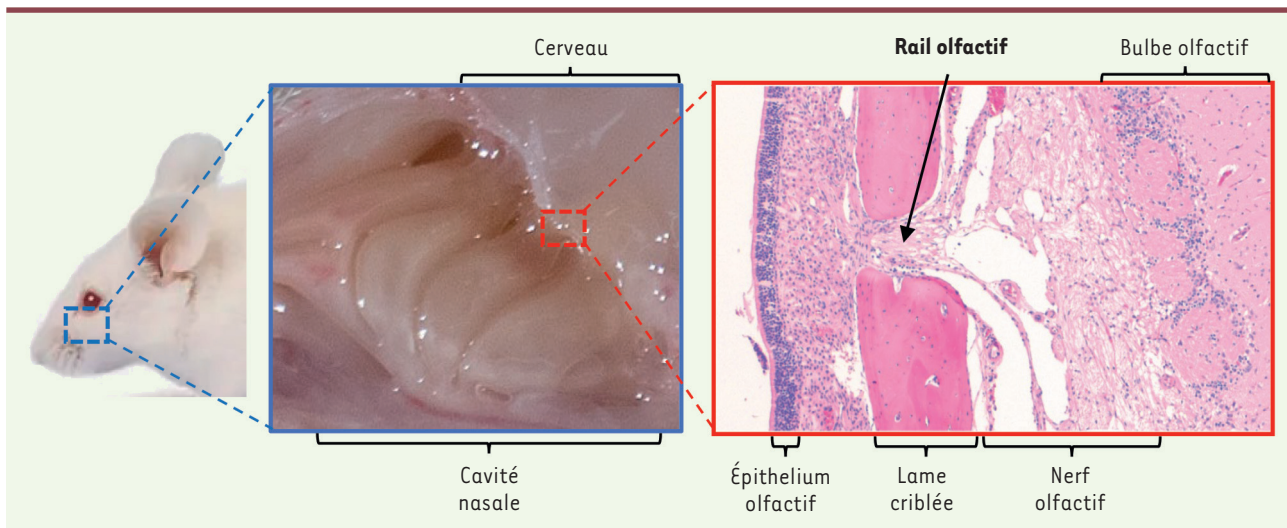


Figure 3. La voie d'infection virale du rail olfactif. Les neurones olfactifs projettent leur axone vers le bulbe olfactif, premier relai de l'information dans le système nerveux central à travers la lame criblée, zone amincie et ponctuée de la boîte crânienne, afin de laisser un passage pour les nerfs olfactifs. Certains agents pathogènes utilisent cette voie, dite « rail olfactif », pour infecter le cerveau après une infection localisée dans l'épithélium olfactif provoquant potentiellement des anosmies (adapté de [11]).

Bowman) ; les neurones olfactifs et les structures olfactives centrales (bulbe olfactif et cortex olfactif) doivent être fonctionnels. Plusieurs hypothèses, fondées sur des infections réalisées dans des modèles animaux, permettent d'expliquer comment les virus peuvent perturber notre odorat. Citons :

- une infection des neurones olfactifs perturbant directement leur capacité à détecter les odeurs,
 - une propagation virale de la cavité nasale vers le système nerveux central (via le rail olfactif, voir Figure 3), et une perturbation de la transmission olfactive,
 - une infection des cellules non neuronales, comme les cellules de soutien, ou les glandes de Bowman qui, respectivement, régulent et sont responsable de la formation du mucus,
 - une infection des cellules non neuronales de l'épithélium (respiratoire ou olfactif) provoquant une inflammation qui, indirectement, perturbe le fonctionnement de l'épithélium olfactif, en obstruant la lumière de la cavité nasale, en induisant une destruction de l'épithélium par les cellules immunitaires, ou encore en perturbant la régénération de l'épithélium par un afflux de cytokines pro-inflammatoires.
- Ces questions n'ont suscité qu'un faible intérêt de la communauté scientifique avant la pandémie de Covid-19. Mais le nombre d'articles scientifiques publiés sur le thème « virus et olfaction » qui était de 180 avant 2020, a quasiment été multiplié par 10 depuis... (Figure 2B). La plupart des données ont été obtenues sur des modèles d'infection de mammifères et essentiellement chez les rongeurs. Ces modèles ont une organisation de la cavité nasale très proche de celle de l'homme, avec quelques différences notables. La différence la plus importante réside dans la répartition entre l'épithélium olfactif et l'épithélium respiratoire : environ 5 % / 95 % chez l'homme, et 50 % / 50 % chez la souris ou le hamster. L'organisation est bien distincte entre ces

épithéliums chez les rongeurs avec une nette transition entre les deux épithéliums (Figure 1B). Chez l'homme, l'épithélium olfactif, qui est restreint dans le haut de la cavité nasale au niveau de la fente olfactive, est en fait mixte, avec de nombreuses zones contenant de l'épithélium respiratoire [11]. D'un point de vue quantitatif, le nombre de neurones olfactifs sensoriels (environ dix millions) est similaire parmi les mammifères. Ces similitudes se retrouvent notamment en termes de taille de la lame criblée ainsi qu'en ce qui concerne le nombre de neurones présents dans le bulbe olfactif, qui reçoit l'information des neurones olfactifs [1, 12].

Les données physiopathologiques obtenues ont, dans un premier temps, essentiellement concernées le virus de la grippe. Certaines souches virales sont en effet connues pour provoquer des encéphalites, particulièrement dans les infections aviaires [13], mais également chez l'homme, en particulier au sein de la population japonaise [14]. Même si ces encéphalites proviendraient essentiellement d'une rupture générale de la barrière hémato-encéphalique, suite à la tempête cytokinique provoquée par l'infection, un passage par le rail olfactif n'est pas exclu, suggérant une infection des neurones olfactifs (Figure 3). Le furet s'est révélé être un très bon modèle pour cette infection. Cet animal est en effet sensible aux virus grippaux humains et un tropisme du virus *influenza* pour l'épithélium respiratoire au niveau de la cavité nasale a été démontré. Une infection de l'épithélium olfactif est également observée, mais dans des zones très limitées, avec

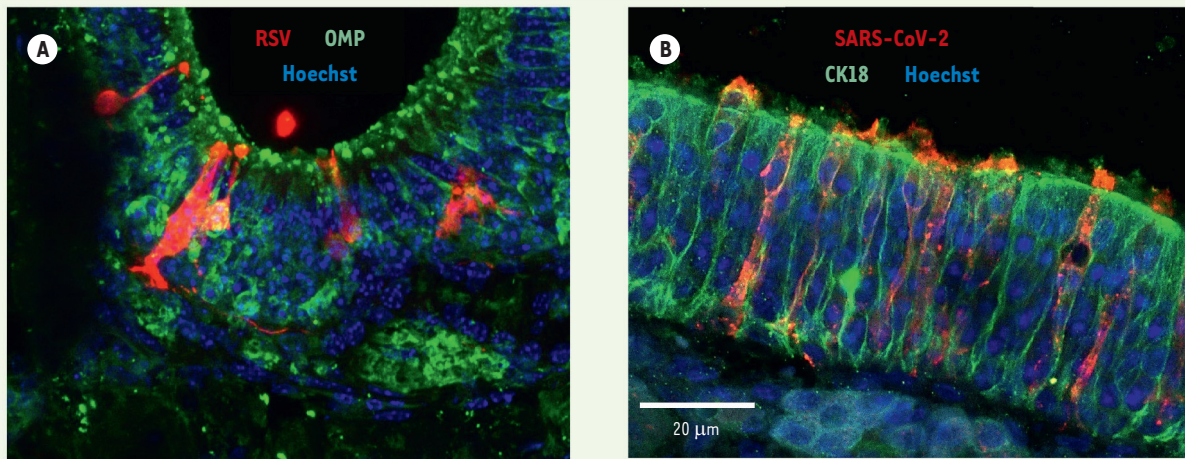


Figure 4. Tropisme cellulaire différentiel du VRS et du SARS-CoV-2 au niveau de l'épithélium olfactif. Alors que le VRS peut infecter aussi bien les cellules de soutien que les neurones olfactifs (souris) (A), le SARS-CoV-2 n'infecte pas ces derniers (hamster) (B). OMP : marqueur de neurones olfactifs ; CK18 : cytokératine 18, marqueur des cellules de soutien. Les noyaux sont marqués avec du Hoechst 33342. (adapté de [20, 21]).

potentiellement une infection des neurones olfactifs, cohérente avec la propagation du virus dans le bulbe olfactif observée chez un animal infecté [15]. Un tropisme similaire du virus *influenza* pour les neurones olfactifs a été observé dans un modèle murin [16]. Chez ces deux modèles animaux, l'infection de l'épithélium olfactif reste très limitée. Cependant, elle pourrait entraîner une importante inflammation qui perdure après l'infection initiale par le virus [17]. Or, chez la souris, une telle inflammation perturbe la régénération de l'épithélium olfactif. Les cellules basales, au lieu de régénérer les cellules de soutien et les neurones olfactifs, produisent des cytokines qui maintiennent le tissu dans un état d'inflammation [18]. Cette perturbation de la régénération pourrait aboutir au remplacement de l'épithélium olfactif par un épithélium respiratoire, entraînant les troubles de l'odorat. Cette hypothèse d'un effet indirect des virus, via l'initiation d'une inflammation persistante dans l'épithélium nasal, s'avère cohérente avec le délai souvent observé entre la phase aiguë de l'infection par le virus de la grippe et l'apparition des PVOD [9]. Le lien direct entre grippe et PVOD reste néanmoins encore à démontrer [19].

Le virus de la bronchiolite (VRS) a été particulièrement étudié en ce qui concerne son impact sur l'épithélium olfactif. Une première étude, réalisée chez la souris, a en effet montré que le VRS, bien connu pour son impact sur le système respiratoire, peut également être neuro-trope et à l'origine de déficits d'apprentissage [20]. Étant donné son tropisme respiratoire, l'hypothèse de son passage par le rail olfactif est donc tout à fait pertinente. Néanmoins, très peu de données sont disponibles concernant l'impact de ce virus sur la cavité nasale.

Une autre étude utilisant un modèle murin a permis de montrer que le VRS était capable d'infecter l'épithélium olfactif avec un tropisme pour les cellules de soutien et les neurones olfactifs (Figure 4A). Cette infection, bien que restreinte à des zones très peu étendues, se propage jusqu'au bulbe olfactif. À ce niveau, elle provoque une inflammation pouvant avoir un potentiel impact cognitif [21]. Mais le rôle

du VRS dans les PVOD chez l'homme reste, là encore, à démontrer, comme c'est le cas pour le virus *influenza*.

La Covid-19, un cas particulier

La pandémie de Covid-19 a très rapidement été associée à des troubles de l'olfaction, incluant une perte totale de l'odorat qui survient au moment de l'infection aiguë, contrairement aux autres PVOD. Si le variant initial apparu en Chine provoquait des symptômes d'anosmie déjà importants (environ 10 % des cas), cette incidence a explosé (environ 30 à 50 % des cas) avec les variants ayant acquis la mutation D614G (Asp en position 614 remplacée par Gly) de la protéine Spike. Cette anosmie a diminué lorsque le premier variant Omicron est apparu (avec 13 % des cas), mais ce taux semble de nouveau augmenter avec les nouveaux variants [19].

L'anosmie observée a très vite été associée à une potentielle invasion du système nerveux central. En effet, une étude utilisant des souris génétiquement modifiées afin de les rendre sensible au SARS-CoV-1, par expression du récepteur ACE2 humain (*angiotensin-converting enzyme 2*), a montré que ce virus pouvait alors utiliser le rail olfactif pour infecter le bulbe olfactif, ce qui est très rapidement létal pour les souris [22]. Néanmoins, les souris utilisées ont une expression ectopique d'ACE2, le principal récepteur des SARS-CoV. Bien qu'une infection des neurones par le SARS-CoV-2 ait été observée de manière anecdotique dans les modèles de rongeurs, la possibilité du passage du virus vers le système nerveux central par le rail olfactif reste très peu probable [23], des particules infectieuses virales n'ayant jamais été

observées dans le bulbe de patients décédés de la Covid-19 durant la phase aiguë de l'infection [24]. La protection du bulbe olfactif vis-à-vis de l'invasion par le SARS-CoV-2 semble, en partie, liée à la forte étanchéité assurée par les fibroblastes qui entourent les axones des neurones olfactifs, là où des particules virales peuvent être présentes, dans l'espace intercellulaire [25].

Désormais, il est clairement établi que les cellules de soutien sont les principales cellules qui sont infectées par le SARS-CoV-2, avec un tropisme secondaire pour les glandes de Bowman [20, 25] (Figure 4B). Ces cellules expriment ACE2 mais aussi une protéase nécessaire à l'entrée du virus, TRPMSS2 (*transmembrane serine protease 2*) [26]. Dans un modèle utilisant le hamster, le premier variant Omicron, qui est moins dépendant de TRPMSS2 pour son entrée dans les cellules, infecte l'épithélium respiratoire et beaucoup moins les cellules de soutien de l'épithélium olfactif [27]. Or, ce variant provoque moins d'anosmie. L'infection de l'épithélium olfactif apparaît donc essentielle dans le déclenchement des symptômes de perturbation de l'odorat.

Une étude réalisée au Royaume-Uni en 2022, impliquant des volontaires, a permis de caractériser précisément la cinétique de l'anosmie [28]. Dans cette étude, 32 volontaires ont reçu 10 particules virales de la souche D614G. Seize (50 %) ont été infectés par le virus, avec une multiplication virale, et, parmi eux, 15 ont présenté des troubles de l'odorat, avec une durée moyenne des troubles olfactifs d'un mois. Certains ont récupéré un odorat rapidement (après environ une semaine), mais la plupart ont été affectés plus longtemps, dont un qui n'avait pas recouvré l'odorat au moment de la publication de l'étude (soit six mois après l'infection).

Le hamster, modèle de l'anosmie liée à la Covid-19

Le hamster a très rapidement été utilisé comme modèle pour comprendre l'origine de l'anosmie humaine. Cet animal est sensible à l'infection par le SARS-CoV-2. Il exprime en effet un gène codant une protéine ACE2 proche de celle de l'homme [29]. La physiopathologie de l'infection du hamster par le SARS-CoV-2 ressemble à celle d'une infection modérée chez l'homme, incluant une perturbation de l'odorat que l'on retrouve classiquement chez de jeunes individus [30, 31]. Ce modèle a donc été très utile pour comprendre l'origine de l'anosmie liée à l'infection de l'épithélium olfactif par le SARS-CoV-2.

Destruction de l'épithélium olfactif et perte de fonctionnalité des neurones olfactifs

En utilisant le hamster, il a pu rapidement être montré que l'épithélium olfactif se retrouve totalement détruit à la suite de l'infection par le SARS-CoV-2 (Figure 5A). De nombreuses cellules, dont les neurones olfactifs, se désolidarisent en effet de la lame basale de l'épithélium [20]. Cet événement est extrêmement rapide puisqu'il apparaît dès 24 h après l'infection [32]. La durée du cycle viral du SARS-CoV-2 étant estimée à environ 10 heures [33], cela suggère que l'infection virale pourrait être directement responsable de la destruction des zones infectées. Pour les infections par le virus *influenza*, il a été suggéré que les cellules infectées, notamment les neurones olfactifs, entraînent en

apoptose [16]. Cette apoptose serait une réaction de défense contre l'invasion, en limitant la neuroinvasion du virus par le rail olfactif. Pourtant, dans les zones infectées de l'épithélium olfactif, les cellules apoptotiques ne sont pas plus nombreuses que dans un tissu non infecté [32]. Par contre, un marquage important de cellule en apoptose, dont des neurones olfactifs, est retrouvé dans la lumière de la cavité nasale [32]. Un autre mécanisme que l'apoptose serait donc à la base de la destruction de l'épithélium, des cellules fonctionnelles étant libérées dans la lumière de la cavité nasale. Ces cellules libres entreraient alors en apoptose à la suite de leur perte de contact avec les autres cellules, un processus bien décrit, appelé *anoikis* [34]. De plus, lorsque l'activité des neutrophiles est diminuée, l'épithélium n'est quasiment plus endommagé. L'altération de l'épithélium olfactif infecté apparaît donc dépendre de l'activité de ces cellules. Néanmoins, en libérant les cellules infectées dans la lumière de la cavité nasale, la propagation du virus est favorisée. Ce qui semble contre-productif pour l'hôte infecté [32] (Figure 5B). Au-delà de ces pertes importantes de neurones olfactifs, de nombreux neurones se retrouvent déciliés dans des zones pourtant non infectées [30, 35]. Or, la détection des molécules odorantes se réalise *via* les cils des neurones olfactifs. Ces déciliations pourraient être liées à la présence de cytokines inflammatoires, mais cela reste à explorer.

L'ensemble de ces perturbations pourraient expliquer la perte d'odorat. Cependant, dans certains cas, l'anosmie peut ne durer que quelques jours, ce qui est peu compatible avec une régénération des neurones matures qui est estimée à dix jours [36]. Même si des neurones immatures peuvent envoyer une information olfactive pertinente au système nerveux central [37], les anosmies liées à la Covid-19 doivent donc, en partie, dépendre d'autres mécanismes.

Obstruction de la fente olfactive, perte de fonctionnalité pour les cellules de soutien, une explication pour les anosmies de très courte durée ?

Lors des événements précoces de l'infection, de nombreuses cellules se retrouvent, suite à la destruction de l'épithélium olfactif, dans la lumière de la cavité nasale [32, 35]. Bien que certaines zones de l'épithélium ne soient pas encore touchées par l'infection, elles deviennent alors beaucoup moins accessibles au flux d'air, limitant l'arrivée des odeurs au niveau des neurones olfactifs (Figure 5C). Un phénomène équivalent aux observations réalisées chez le hamster

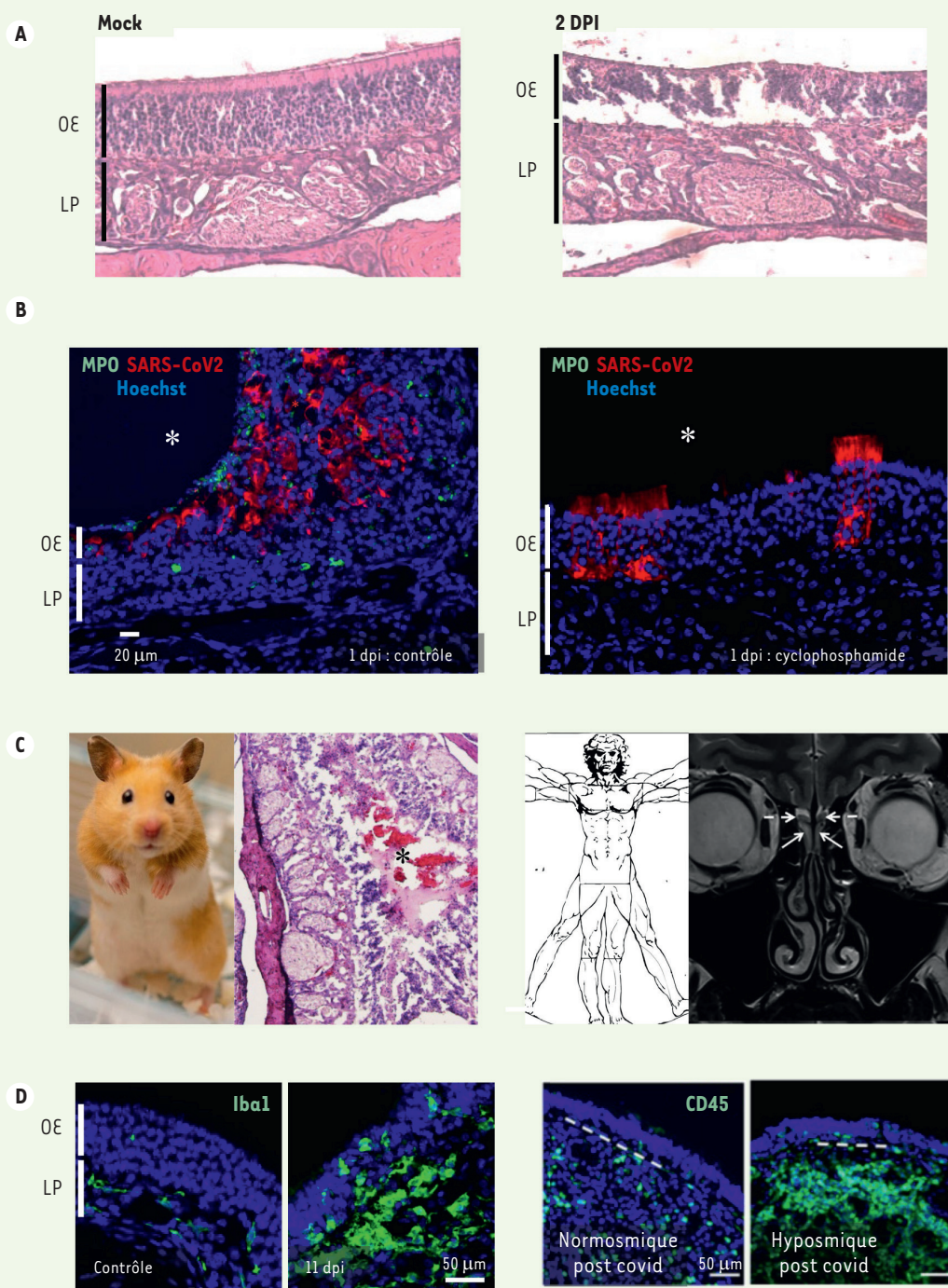


Figure 5. Des origines variées expliquant les anosmies liées à la Covid-19. **A.** Coloration histologique montrant la destruction de l'épithélium olfactif suite à l'infection par le SARS-CoV-2 dans le modèle utilisant le hamster (à gauche, contrôle [Mock] ; à droite, deux jours post-infection [DPI]) (adapté de [20]). **B.** Mise en évidence par immunohistochimie du rôle prépondérant des neutrophiles dans la destruction de l'épithélium chez le hamster, un jour post-infection. À gauche, zone infectée de l'épithélium olfactif en desquamation chez un animal traité par une solution contrôle ; à droite, zone infectée de l'épithélium olfactif d'un animal traité par un immunosuppresseur affectant principalement les neutrophiles (MPO : myéloperoxydase, marqueur de neutrophiles ; * : lumière de la cavité nasale (adapté de [32]). **C.** Mise en évidence d'une obstruction de la lumière de la cavité nasale. Chez le hamster, deux jours post-infection (adapté de [20]) et chez l'homme (cliché de scanner des fentes olfactives, adapté de [37]). **D.** Mise en évidence d'une inflammation persistante par immunohistochimie, 11 jours après l'infection (DPI) chez le hamster (à gauche, données non publiées) et quatre mois après l'infection chez l'homme (à droite ; adapté de [41]). OE : épithélium olfactif ; LP : lamina propria.

a été rapporté chez l'homme au début de la pandémie de Covid-19. En effet, dans certains cas d'anosmie, la fente olfactive des patients est obstruée. Lorsque la perception des odeurs revient, cette fente est libérée [38]. Cette obstruction est très différente de celle observée lors d'une inflammation générale de la cavité basale de type « nez bouché » associée à de nombreuses rhinites. Elle laisse en effet librement passer l'air, sauf au niveau de la fente olfactive, qui est située en haut de la cavité nasale. Cette obstruction très transitoire pourrait expliquer les cas d'anosmie très brève, si elle se déroule de manière similaire entre l'homme et le hamster chez lequel elle n'est observée que durant deux à quatre jours [32, 35]. Cette anosmie pourrait aussi être liée à la perturbation majeure du fonctionnement des cellules de soutien [19]. Ces cellules se régénèrent beaucoup plus rapidement que les neurones, même si aucune étude ne s'est vraiment penchée sur les caractéristiques de leur renouvellement. Comme elles ont un rôle essentiel de protection physique et trophique, notamment pour assurer une présence de glucose dans le mucus et la transduction olfactive [19], leur infection, aboutissant à leur desquamation massive, perturberait de manière temporaire la capacité de détection des odeurs par les neurones olfactifs. Ces deux hypothèses sont compatibles avec une anosmie très courte mais ne peuvent pas, par contre, expliquer les anosmies beaucoup plus longues très fréquemment observées.

Inflammation persistante altérant la régénération de l'épithélium olfactif

L'infection par de nombreux virus est caractérisée par une inflammation qui persiste au-delà de la présence du virus [39]. Cette inflammation peut provoquer de nombreuses altérations indépendantes de celles induites par la réplication virale elle-même. Cette inflammation à long terme est une des caractéristiques des Covid dits longs, dont l'anosmie prolongée est l'un des symptômes. Dans le modèle du hamster, une inflammation initiale, similaire pour l'influenza et pour le SARS-CoV-2, est observée. Cependant, seule l'infection par le SARS-CoV-2 provoque une inflammation qui persiste plus de 31 jours [17]. Cette inflammation affecte, jusque 42 jours après l'infection, l'ensemble des organes, en particulier les différents étages de traitements de l'information olfactive [16, 30, 39] (Figure 5D). Cet impact est également retrouvé dans un modèle de primate non humain, environ 26 jours après que les animaux aient été infectés, mais sans avoir développé de forme sévère de Covid-19 [40]. Une étude chez l'homme a été réalisée sur des biopsies issues de patients infectés par le SARS-CoV-2 et ayant perdu l'odorat. Ces patients présentaient une inflammation de l'épithélium olfactif qui était très élevée par rapport à des prélèvements issus de patients normosmiques⁴ [41] (Figure 5D). Dans les biopsies de patients hyposmiques (à l'odorat altéré), des lymphocytes T étaient très présents et étaient associés à un nombre de neurones olfactifs plus faible. Il avait déjà été montré, dans des modèles de

souris soumises à une inflammation chronique, que la régénération de l'épithélium olfactif était altérée. Dans ces modèles, où des cytokines inflammatoires sont présentes de façon persistante, les cellules basales s'orientent vers un profil immunitaire et non de régénération de l'épithélium [18]. Si ce modèle est pertinent pour être transposé à l'homme, l'anosmie prolongée pourrait alors résulter d'une perte massive de neurones olfactifs dont la régénération serait perturbée par une inflammation persistante.

L'inflammation pourrait également perturber la bonne reconnexion des neurones vers le bulbe olfactif. En effet, cette connexion est très stéréotypée : chaque neurone exprime un récepteur olfactif donné, parmi les 400 (environ) décrits chez l'homme, et doit se projeter dans une zone précise au sein du bulbe olfactif. Une mauvaise transmission de ces informations pourrait expliquer d'autres troubles olfactifs que l'anosmie, comme la phantosmie (perception d'une odeur quand il n'y a pas de stimulation olfactive - odeur en général aversive type goudron/fumée de cigarette) ou comme la parosmie (détection d'une odeur reconnue comme différente - café n'ayant plus du tout la même odeur que celle mémorisée). Ces troubles sont très fréquents et surviennent généralement deux à trois mois après l'anosmie [42]. Une autre explication avancée concernant les parosmies serait liée à la détection de molécules à des concentrations très basses. En effet, il a été noté que la détection de certaines molécules partageant des groupements chimiques communs est plus particulièrement associée aux parosmies suivant l'infection par le SARS-CoV-2, suggérant une altération spécifique au niveau de l'épithélium olfactif [43]. Certaines populations de neurones se régénèrent plus rapidement que d'autres, notamment les neurones exprimant des récepteurs sensibles à des molécules dont la présence est liée à des odeurs nauséabondes (groupements thiols), ou évoquant des odeurs de brûlé ou encore métalliques. Comme une odeur, telle que par exemple celle du café, est interprétée à partir de la détection de nombreuses molécules qui la composent, la parosmie pourrait provenir de la détection des seuls composants qui sont reconnus comme désagréables, créant ainsi une perception altérée.

Une anosmie, plusieurs origines et des traitements ?

Aucune hypothèse ne peut expliquer seule la variété des troubles olfactifs observés à la suite de l'infection par le SARS-CoV-2. Il est donc probable que ces troubles

⁴ Dont la fonction olfactive est normale.

soient la combinaison de différentes altérations qui sont observées dans les différents modèles animaux examinés, et retrouvées, pour la plupart, chez l'homme.

Les anosmies courtes pourraient provenir d'une destruction partielle de l'épithélium olfactif, libérant de nombreuses cellules dans la lumière de la cavité nasale, ce qui entraînerait une obstruction transitoire de la fente olfactive, mais aussi d'une destruction massive des cellules de soutien qui se régénèrent rapidement. Une fois le flux d'air rétabli et/ou les cellules de soutien rapidement régénérées, les patients pourraient retrouver leur capacité olfactive, mais le retour à la situation initiale n'est pas évident. En effet, la quantification des performances olfactives est loin d'être aussi précise que pour les autres sens. Le test le plus courant, le score UPSIT (*University of Pennsylvania smell identification test*), ne repose pas sur la reconnaissance de dilution d'odeurs mais se fonde sur une détection, ou non, d'une odeur concentrée [44]. Il est donc tout à fait possible que, utilisant ce score, un patient soit conforté dans son impression d'avoir retrouvé ses capacités olfactives alors que ces dernières restent diminuées mais suffisantes pour reconnaître une odeur concentrée, un peu comme ne lire que la 5^e ligne du test de vue (correspondant à une vision de 5 sur 10).

Les anosmies plus longues pourraient avoir pour origine une réduction plus importante de la population de neurones olfactifs dont la régénération, ainsi que la bonne intégration dans le circuit olfactif, seraient perturbées par une inflammation persistante. Selon le temps de résolution de l'inflammation et la bonne réintégration dans le réseau des neurones olfactifs néoformés, les perturbations olfactives pourraient alors être plus ou moins prolongées.

Les traitements visant à rétablir l'olfaction sont peu nombreux : 1) les traitements par anti-inflammatoires de type stéroïdien, mais leur efficacité semble limitée [45], probablement parce que ces traitements sont débutés très tard après l'apparition de l'anosmie, ou uniquement utilisés localement, ce qui ne permet pas une bonne irrigation de la fente olfactive qui est située très haut dans la cavité nasale ; 2) l'entraînement olfactif, qui, comme pour les autres sens, devrait permettre de stabiliser plus rapidement le réseau de traitement de l'information. Reste à avoir un minimum de sensation olfactive pour démarrer ce type de thérapie, dont des protocoles⁵ sont facilement applicables chez soi. ♦

SUMMARY

Olfaction and respiratory viruses... A relationship revealed by Covid-19

The sense of smell has been underestimated for a long time in humans. It has been brought to the fore by its sudden disappearance during the Covid-19 pandemic of which anosmia (complete loss of smell) is one of the major symptoms. However, respiratory viruses have long been associated with smell disorders, 25% of which are linked to a viral infection. Olfaction begins in the nose within the olfactory epithelium which has the particularity of containing neurons in direct contact with the environment. Several respiratory viruses are known for their replicative

capacity within this epithelium. This is particularly the case for the flu virus (influenza) and bronchiolitis (respiratory syncytial virus) but their tropism for this tissue is much lower than SARS-CoV-2. The understanding of the SARS-CoV-2 pathophysiology in the nasal cavity makes it possible to reveal part of the links between viral infection and olfactory disorders. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. McGann JP. Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science* 2017 ; 356.
2. Maric V, Ramanathan D, Mishra J. Respiratory regulation & interactions with neuro-cognitive circuitry. *Neurosci Biobehav Rev* 2020 ; 112 : 95-106.
3. Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, et al. The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *CHEMSE* 2016 ; 41 : 479-86.
4. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhin* 2017 ; 54 : 1-30.
5. Murphy C. Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA* 2002 ; 288 : 2307.
6. Okumura S, Saito T, Okazaki K, et al. Clinical features of olfactory dysfunction in elderly patients. *Auris Nasus Larynx* 2022 ; S0385-8146(22)00163-8.
7. Richard M, Kok A, Meulder D de, et al. SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. *Nat Commun* 2020 ; 11 : 3496.
8. Sugiura M, Aiba T, Mori J, Nakai Y. An epidemiological study of postviral olfactory disorder. *Acta Otolaryngol* 1998 ; 538 (suppl) : 191-6.
9. Potter MR, Chen JH, Lobban N, et al. Olfactory dysfunction from acute upper respiratory infections: relationship to season of onset. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 ; 10 : 706-12.
10. Bryce B, Baly C, Meunier N. Modulation of olfactory signal detection in the olfactory epithelium: focus on the internal and external environment, and the emerging role of the immune system. *Cell Tissue Res* 2021 ; 384 : 589-605.
11. Salazar I, Sanchez-Quintero P, Barrios AW, et al. Anatomy of the olfactory mucosa. *Handb Clin Neurol* 2019 ; 164 : 47-65.
12. Bird DJ, Murphy WJ, Fox-Rosales L, et al. Olfaction written in bone: cribriform plate size parallels olfactory receptor gene repertoires in Mammalia. *Proc R Soc B* 2018 ; 285 : 20180100.
13. Chaves AJ, Vergara-Alert J, Busquets N, et al. Neuroinvasion of the highly pathogenic influenza virus H7N1 is caused by disruption of the blood brain barrier in an avian model. *PLoS One* 2014 ; 9 : e115138.
14. Okuno H, Yahata Y, Tanaka-Taya K, et al. Characteristics and Outcomes of Influenza-Associated Encephalopathy Cases Among Children and Adults in Japan, 2010-2015. *Clin Infect Dis* 2018 ; 66 : 1831-7.
15. Wit E de, Siegers J, Cronin JM, et al. 1918 H1N1 influenza virus replicates and induces pro-inflammatory cytokine responses in extra-respiratory tissues of ferrets. *J Infect Dis* 2018 ; 217 : 1237-46.
16. Mori I, Goshima F, Imai Y, et al. Olfactory receptor neurons prevent dissemination of neurovirulent influenza A virus into the brain by undergoing virus-induced apoptosis. *J Gen Virol* 2002 ; 83 : 2109-16.
17. Frere JJ, Serafini RA, Pryce KD, et al. SARS-CoV-2 infection in hamsters and humans results in lasting and unique systemic perturbations post recovery. *Sci Transl Med* 2022 ; eabq3059.
18. Chen M, Reed RR, Lane AP. Chronic Inflammation Directs an Olfactory Stem Cell Functional Switch from Neuroregeneration to Immune Defense. *Cell stem cell* 2019 ; 25 : 501-13 e5.
19. Butowt R, Bilinska K, Bartheld CS von. Olfactory dysfunction in COVID-19: new insights into the underlying mechanisms. *Trends Neurosci* 2023 ; 46 : 75-90.
20. Espinoza JA, Bohmwald K, Cespedes PF, et al. Impaired learning resulting from respiratory syncytial virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 9112-7.
21. Bryce B, Fretaud M, Saint-Albin Deliot A, et al. Respiratory syncytial virus tropism for olfactory sensory neurons in mice. *J Neurochem* 2019 ; 155 : 137-53.

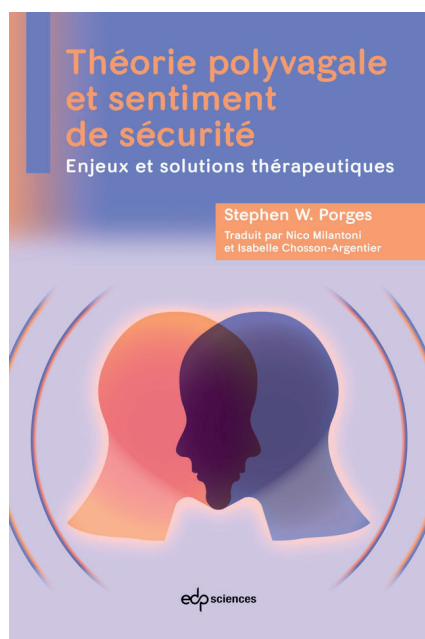
⁵ <https://www.anosmie.org/reeducation-olfactive-2/>

RÉFÉRENCES

22. McCray PB, Pewe L, Wohlford-Lenane C, et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 2007 ; 81 : 813-21.
23. Butowt R, Meunier N, Bryche B, et al. The olfactory nerve is not a likely route to brain infection in COVID-19: a critical review of data from humans and animal models. *Acta Neuropathol* 2021 ; 141 : 809-22.
24. Khan M, Yoo S-J, Clijsters M, et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell* 2021 ; 184 : 5932-49.e15.
25. Khan M, Clijsters M, Choi S, et al. Anatomical barriers against SARS-CoV-2 neuroinvasion at vulnerable interfaces visualized in deceased COVID-19 patients. *Neuron* 2022 ; 110 :3919-35.e6.
26. Bilinska K, Jakubowska P, V. O. N. Bartheld CS, et al. Expression of the SARS-CoV-2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age. *ACS Chem Neurosci* 2020 ; 11 : 1555-62.
27. Armando F, Beythien G, Kaiser FK, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant causes mild pathology in the upper and lower respiratory tract of hamsters. *Nat Commun* 2022 ; 13 : 3519.
28. Killingley B, Mann AJ, Kalinova M, et al. Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults. *Nat Med* 2022 ; 28 : 1031-41.
29. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv* 2020 ; 6 : eabc5801.
30. Melo GD de, Lazarini F, Levallois S, et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med* 2021 ; eabf8396.
31. Sia SF, Yan L-M, Chin AW, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Nature* 2020 ; 583 : 834-8.
32. Bourgon C, Audrey SA, Ophélie A-G, et al. Neutrophils initiate the destruction of the olfactory epithelium during SARS-CoV-2 infection in hamsters. *Cell Mol Life Sci* 2022 ; 79 : 616.
33. Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *eLife* 2020 ; 9 : e57309.
34. Frisch S, Francis H. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J Cell Biol* 1994 ; 124 : 619-26.
35. Bryche B, St Albin A, Murri S, et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun* 2020 ; 89 : 579-86.
36. Liberia T, Martin-Lopez E, Meller SJ, et al. Sequential maturation of olfactory sensory neurons in the mature olfactory epithelium. *eNeuro* 2019 ; 6 : ENEURO.0266-19.2019.
37. Huang JS, Kunkhyen T, Rangel AN, et al. Immature olfactory sensory neurons provide behaviourally relevant sensory input to the olfactory bulb. *Nat Commun* 2022 ; 13 : 6194.
38. Eliezer M, Hamel AL, Houdart E, et al. Loss of smell in COVID-19 patients: MRI data reveals a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology* 2020 ; 95 : e3145-52.
39. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm – The common denominator and the lessons to be learned. *Clin Immunol* 2021 ; 223 : 108652.
40. Rutkai I, Mayer MG, Hellmers LM, et al. Neuropathology and virus in brain of SARS-CoV-2 infected non-human primates. *Nat Commun* 2022 ; 13 : 1745.
41. Finlay JB, Brann DH, Abi Hachem R, et al. Persistent post-COVID-19 smell loss is associated with immune cell infiltration and altered gene expression in olfactory epithelium. *Sci Transl Med* 2022 ; 14 : eadd0484.
42. Klimek L, Hagemann J, Döge J, et al. Olfactory and gustatory disorders in COVID-19. *Allergo J Int* 2022 ; 31 : 243-50.
43. Parker JK, Kelly CE, Gane SB. Insights into the molecular triggers of parosmia based on gas chromatography olfactometry. *Commun Med* 2022 ; 2 : 58.
44. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, et al. University of pennsylvania smell identification test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984 ; 94 : 176-8.
45. Hintschich CA, Dietz M, Haehner A, et al. Topical Administration of Mometasone Is Not Helpful in Post-COVID-19 Olfactory Dysfunction. *Life* 2022 ; 12 : 1483.

TIRÉS À PART

N. Meunier



Une introduction à la théorie polyvagale

La théorie polyvagale de Stephen W. Porges explicitée pour les non-spécialistes

La théorie polyvagale a constitué une véritable révolution dans la compréhension du système nerveux autonome et de notre fonctionnement physique, psychique et social.

Ce nouveau livre s'adresse à un large public. Doté d'un lexique, il rapporte le dialogue entre le Dr Buczynski et le Dr Porges, ce qui rend la lecture aisée et vivante, ponctuée de multiples exemples.

La traduction a été réalisée par des experts : Nico Milantoni est psychologue, praticien et formateur de la méthode Hipérion. Isabelle Chosson-Argentier est Docteur en pharmacie, conseil en nutrition, micronutritionniste, phyto- et aromathérapeute, praticienne de la méthode Hipérion.

ISBN : 978-2-7598-2762-6 264 pages - 29 € TTC

En vente sur laboutique.edpsciences.org