



LES ATTEINTES DE LA SPHÈRE ORL AU COURS DU COVID-19

Mémoire présentée par :

Docteur BELATIK HAMZA

Né le 12 Novembre 1990

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN MÉDECINE

Option : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Sous la direction du Professeur : NADOUR KARIM

Médecin Général Karim NADOUR
Professeur des Universités
Chef du Service ORL
Hôpital Mohammed VI - Fes
Tél : 05 34 100 785

Session 2023

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
LISTE DES ILLUSTRATIONS.....	5
LISTE DES FIGURES.....	6
LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES GRAPHIQUES.....	9
INTRODUCTION.....	10
MATERIEL ET METHODES.....	13
RESULTATS	19
A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	20
1. Fréquence de symptômes ORL	20
2. Répartition selon l'âge	21
3. Répartition selon le sexe.....	22
4. Antécédents personnels	23
B. Données cliniques.....	24
1. Symptomatologie clinique	24
2. La durée des symptômes	25
DISCUSSION	30
A. Rappels.....	31
1. Historique	31
2. Taxonomie	35
3. Agent pathogène.....	37
4. Cycle de vie viral.....	39
5. Physiopathologie	42
B. Diagnostic.....	45
1. Diagnostic clinique	45

1.1. Signes généraux	45
1.2. Manifestations respiratoires	45
1.3. Manifestations Cardio-vasculaires.....	46
1.4. Manifestations Gastro-intestinales	46
1.5. Manifestations neurologiques	47
1.6. Manifestations ORL (voir chapitre des manifestations ORL ci-dessous) ..	48
1.7. Manifestations atypiques	48
2. Diagnostic Paraclinique.....	49
2.1. Biologie	49
2.2. Imagerie	50
3. Diagnostic positif	57
3.1. LA RT-qPCR.....	57
3.2. Tests immunologiques ou tests sérologiques	59
3.3. L'ELISA (Dosage d'immunoabsorption par d'enzyme liée)	59
3.4. Les tests rapides immunochromatographiques sur bandelette de nitrocellulose	60
3.5. Les tests rapides de détection des antigènes du virus SRASCoV-2	61
C. Les manifestations ORL	62
1. Etude épidémiologique	62
1.1. Fréquence des symptômes ORL	62
1.2. Répartition selon l'âge	63
1.3. Répartition selon le sexe.....	64
1.4. Antécédents personnels	65
2. Etude clinique	67
2.1. La symptomatologie clinique	67

2.2. Durée des symptômes	72
3. Dysfonctionnement Olfactif lors du Covid-19.....	75
3.1. Rappel physiologique	75
3.1.1. Transmission des molécules odorantes dans les cavités nasales l'aéroportage.....	76
3.1.2. Traversée du mucus : les événements péri-récepteurs	78
3.1.3. Physiologie olfactive centrale.....	82
3.2. Mécanismes possibles de l'anosmie	84
3.3. Traitement	90
4. Dysfonctionnement gustatif lors du Covid-19	94
4.1. Rappel physiologique.....	94
4.1.1. Définition du goût.....	94
4.1.2. Données morphologiques et neuroanatomiques	94
4.2. Mécanismes de la dysgueusie	102
4.3. Traitement.....	105
CONCLUSION	106
RESUMES.....	108
BIBLIOGRAPHIE.....	113

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1. L'hôpital militaire de campagne Covid-19	14
Figure 2. Détails des propriétés des coronavirus	32
Figure 3. Gauche: les virions des coronavirus; Droite: La couronne du soleil vue lors d'une éclipse.....	35
Figure 4. Virion de coronavirus.....	38
Figure 5. Un modèle proposé des mécanismes par lesquels le coronavirus SRA-CoV-2 pénètre dans les cellules	40
Figure 6. Plages de verre dépoli bilatérales de topographie mixte (périphérique et centrale), par endroit nodulaire comme à gauche, avec condensation débutante sous-pleurale dans le segment postérieur du lobe supérieur droit	52
Figure 7. Image typique de 'crazy paving' caractérisée par des réticulations périlobulaires et intralobulaires au sein des plages de verre dépoli. L'atteinte est bilatérale à prédominance sous-pleurale.....	52
Figure 8 : Condensations nodulaires bilatérales entourées de verre dépoli (signe du halo), observées dans la pneumonie organisée. Présence également d'une plage de verre dépoli lobaire moyenne	53
Figure 9. Plages nodulaires focales de verre dépoli de topographie périphérique, entourées d'un anneau de consolidation alvéolaire au niveau des lobes inférieurs (signe du halo inversé, évoquant également un aspect de pneumonie organisée.....	54
Figure 10. Bandes de condensations curvilignes sous pleurales dans les régions postérieures, évoquant également des lésions de pneumonie organisée..	54

Figure 11. Test Immunochromatographique du COVID-19 sur bandelette de nitrocellulose : 1) Test négatif – 5) Présence d'IgG++ et d'IgM+ – 8) IgM++	60
Figure 12. Vue générale de l'os ethmoïde	77
Figure 13. Schéma du bulbe olfactif	81
Figure 14. Schéma des projections centrales olfactives	83
Figure 15. Évolution dans le temps des événements cellulaires pouvant entraîner une perted'odorat et sa récupération chez les patients atteints de COVID-19. Jour 0 = jour de l'infection	86
Figure 16. Schéma de la voie olfactive vers le cerveau avec trois scénarios différents sur la façon dont le virus SRAS-CoV-2 peut provoquer une anosmie ou une hyposmie.	88
Figure 17. Entrée du virus SRAS-CoV-2 dans l'épithélium olfactif et effets prédits du virus qui peuvent expliquer l'anosmie chez les patients COVID-19. (149)	89
Figure 18. Balayage du flacon de droite à gauche dans la rééducation olfactive	93
Figure 19. Schéma d'un bourgeon gustatif	95
Figure 20. Schéma montrant les papilles gustatives	97
Figure 21. Les voies nerveuses périphériques de la sensibilité gustative.....	99

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Durée des symptômes ORL dans notre série	25
Tableau II. Taxonomie des coronavirus pouvant causer des maladies chez l'Homme	36
Tableau III. Fréquence des symptômes ORL selon les auteurs.....	62
Tableau IV. L'âge moyen selon les auteurs.....	63
Tableau V. Pourcentage des malades de sexe féminin.....	64
Tableau VI. Les antécédents selon les auteurs.....	65
Tableau VII. Symptômes ORL liées au Covid-19 selon les auteurs.....	68
Tableau VIII. Durée d'évolution de l'anosmie selon les auteurs.....	73
Tableau IX. Durée d'évolution de la dysgueusie selon les auteurs.....	74

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1. Fréquence des manifestations ORL dans notre série	20
Graphique 2. Répartition des cas par tranches d'âges	21
Graphique 3. Répartition des cas selon le sexe	22
Graphique 4. Antécédents personnels	23
Graphique 5. Fréquence des symptômes ORL	24
Graphique 6. Les durées de l'anosmie dans notre série	26
Graphique 7. Les durées de la dysgueusie dans notre série	26
Graphique 8. Les durées des maux de gorge dans notre série	27
Graphique 9. Les durées de la pharyngite dans notre série	28
Graphique 10. Prévalence des durées des symptômes ORL dans notre série	29
Graphique 11. Les prévalences des antécédents personnels selon les auteurs	66
Graphique 12. Fréquence des manifestations ORL au cours du Covid-19 selon les auteurs	69
Graphique 13. Moyennes des durées d'évolution l'anosmie selon les auteurs	73
Graphique 14. Moyennes des durées d'évolution de la dysgueusie selon les auteurs	74

INTRODUCTION

Une pandémie est définie comme « une épidémie survenant dans le monde entier, ou sur une très vaste zone, se caractérise par une propagation rapide et un taux de mortalité élevé, traversant les frontières internationales et touchant généralement un grand nombre de personnes»(1)

Depuis la peste d'Athènes (-430 à -426 avant J.C), et passant par la peste noire (1347-1352), le choléra (1832-1926), la grippe espagnole (1918-1919) ...,le monde a connu plusieurs pandémies, qui ont été jugées de catastrophes sanitaires par leur énorme taux de létalité.

Le 31 décembre 2019, un groupe de cas de pneumonie de cause inconnue, dans la ville de Wuhan en Chine, a été signalé à l'Organisation Mondiale de la Santé.

En janvier 2020, un nouveau virus jusqu'alors inconnu a été identifié(2).

Qui, par la suite, a été nommé 'le nouveau coronavirus 2019', des échantillons obtenus à partir de cas et d'analyse de la génétique du virus ont indiqué que c'était la cause de la pandémie.

Le COVID-19 fait partie de l'espèce des coronavirus liés au SRAS qui ont conduit à des épidémies précédentes au cours des deux dernières décennies sous le nom de SRAS-CoV en 2002-2003 en Chine (3) et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) en 2012-2013 en Arabie saoudite (4).

La maladie du COVID-19 est présentée principalement par des symptômes liés aux voies respiratoires inférieures tels que fièvre, dyspnée, toux, et oppression thoracique qui pourraient évoluer rapidement vers le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (5). Cependant, le COVID-19 provoque également différents symptômes liés aux voies respiratoires supérieures.

Les données disponibles sur les manifestations de l'oreille-nez-gorge (ORL) du COVID-19 sont peu publiées. Ainsi, le but de ce travail est de détecter, au cours de cette maladie, les manifestations oto-rhino-laryngologiques et les discuter, afin de les mettre en évidence dans le diagnostic clinique. Toutes les études publiées jusqu'à présent sont anamnestiques observationnelles, présentant la limitation de ne pas rapporter d'évaluation systématique des patients. L'évaluation objective est fondamentale, pour quantifier l'étendu du dysfonctionnement et surveiller la récupération au fil du temps.

MATERIEL ET METHODES

- **Matériel**

C'est une étude rétrospective à propos de 127 cas Covid-19 positifs, dont 57 présentent des manifestations ORL, au sein de l'hôpital militaire de campagne Covid-19 de Benslimane, lors d'une admission du 28 mai 2019, de la région Casa-Settat-Berrechid.



Figure 1. L'hôpital militaire de campagne Covid-19

- **But du travail :**

- Détecter les éventuelles manifestations ORL au cours de la maladie du Covid-19, leur fréquence et leur durée d'évolution.
- Préciser l'importance des manifestations ORL dans le diagnostic clinique du Covid-19.

- ◆ **Les critères d'inclusion :**

- Nous avons retenu les patients ayant un test Covid-19 positif, présentant au moins un symptôme oto-rhino-laryngologique.
- L'âge et le sexe sont variables.

- ◆ **-Critères d'exclusion :**

- Nous avons exclu les patients avec un test Covid-19 négatif
- Les patients qui ne présentent aucun symptôme oto-rhinolaryngologique

- ◆ **Limites de l'étude :**

- L'étude est limitée sur la région Casa-Settat-Berrechid.
- Le nombre de cas est limité.
- L'absence de suivi après le traitement.
- Type de l'étude : Rétrospective, descriptive.
- Nombre de patients retenus : 57 malades sur un ensemble de 127 malades.

- **Méthodes**

Pour la réalisation de notre travail, une fiche d'exploitation a été établie, contenant les différentes variables nécessaires pour notre étude.

Ces fiches ont été remplies à la suite d'un interrogatoire bien mené avec nos patients, qui nous a permis de déterminer les antécédents personnels et familiaux, les symptômes ORL présentés et leurs durées d'évolution.

Le suivi des patients s'est fait par appels téléphoniques, pour se renseigner sur l'évolution et les durées des symptômes après avoir quitté l'hôpital.

FICHE D'EXPLOITATION :

Nom et prénom :..... CIN :..... No :.....

Age :.....ans Sexe :... Profession :.....

Adresse:.....

Ville :..... Numéro de téléphone :.....

Date d'entrée :..... Date de sortie :.....

PCR : Réalisé

si réalisé : Résultat Positif

Non réalisé Négatif

ANTECEDENTS

Médicaux :

Diabète

HTA

Asthme

Anémie

Allergie si oui préciser:.....

Pneumopathie si oui préciser:.....

Cardiopathie si oui préciser:.....

Neuropathie si oui préciser:.....

Néphropathie si oui préciser:.....

Malignité si oui préciser:.....

Coronaropathie si oui préciser:.....

Maladie auto-immune si oui préciser:.....

Maladie cérébrovasculaire si oui préciser:.....

Dysthyroïdie si oui préciser:.....

Autre si oui préciser:.....

Chirurgicaux : Oui Non

Si oui préciser :.....

Signes cliniques

Symptômes ORL:

Obstruction nasale Date de début :..... Date de fin :.....

Rhinorrhée Date de début :..... Date de fin :.....

Anosmie Date de début :..... Date de fin :.....

Dysgueusie Date de début :..... Date de fin :.....

Pharyngite Date de début :..... Date de fin :.....

Maux de gorge Date de début :..... Date de fin :.....

Angines Date de début :..... Date de fin :.....

Dysphonie Date de début :..... Date de fin :.....

Otalgies Date de début :..... Date de fin :.....

Vertige Date de début :..... Date de fin :.....

Surdité brusque Date de début :..... Date de fin :.....

Paralysie faciale Date de début :..... Date de fin :.....

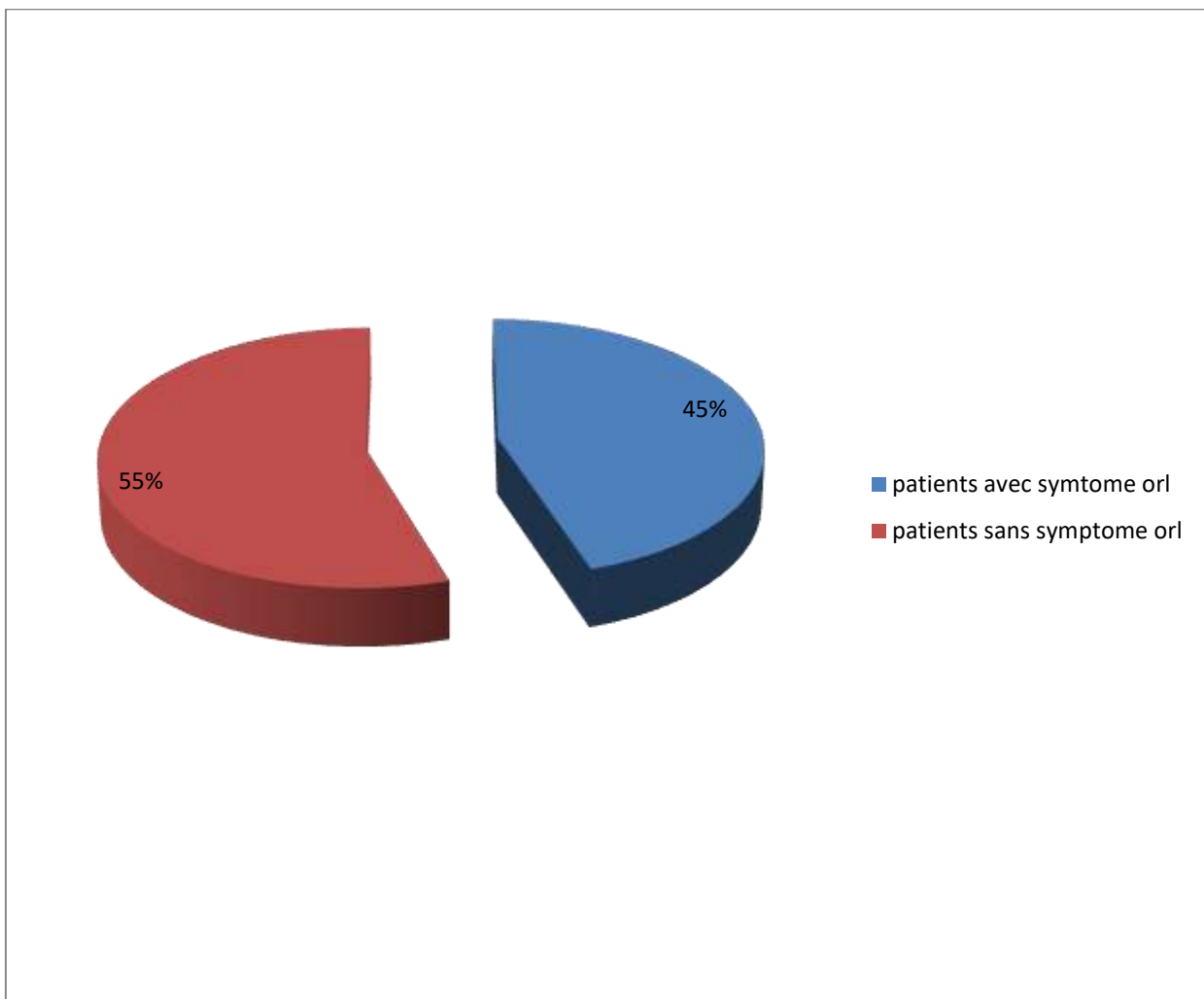
Autre :..... Date de début :..... Date de fin :.....

RESULTATS

A. Données épidémiologiques :

1. Fréquence de symptômes ORL :

Cette série a recensé à partir de 127 cas de Covid-19 hospitalisés le 28 mai 2019, dont 57 patients présentent au moins un symptôme ORL, sur lesquels va porter cette étude.

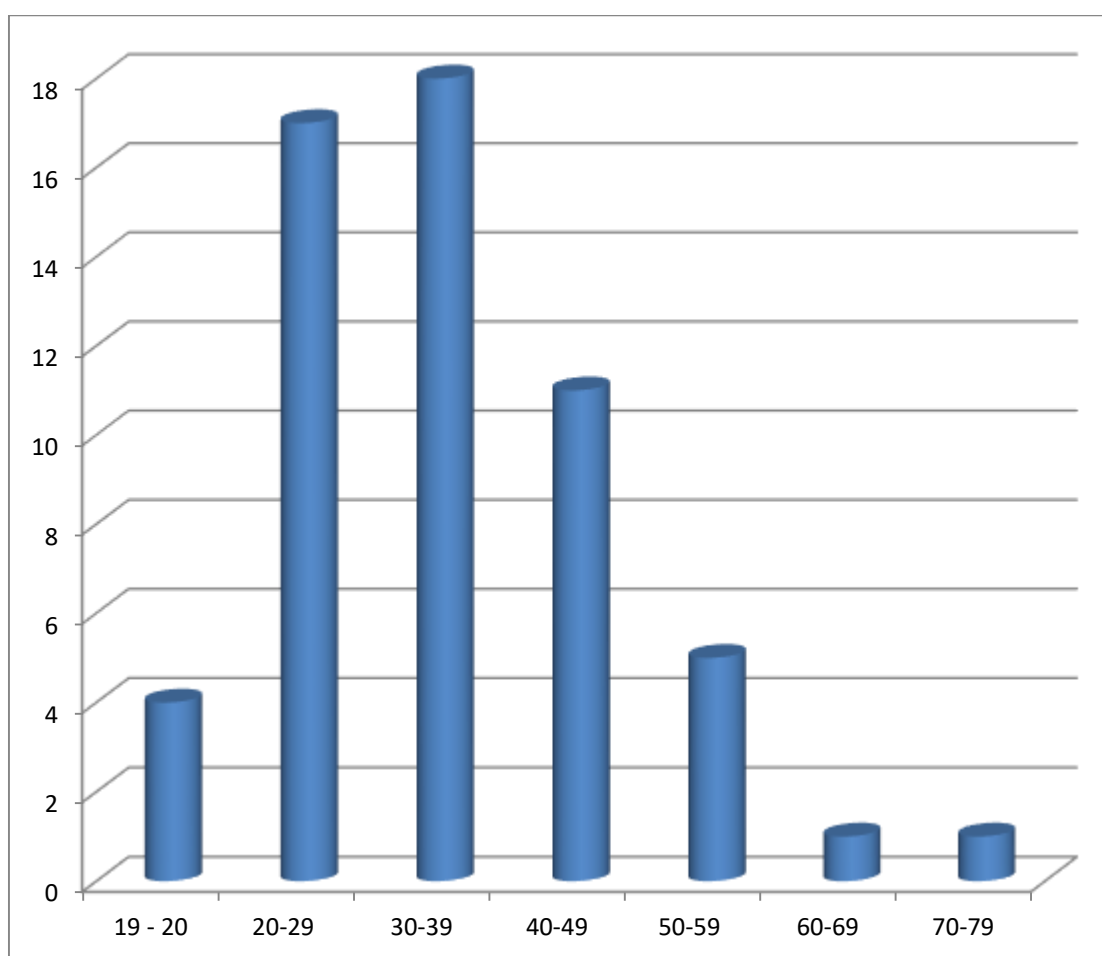


Graphique 1. Fréquence des manifestations ORL dans notre série

2. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge de nos patients est de 35.17 ans avec des extrêmes de 13 et de 70 ans.

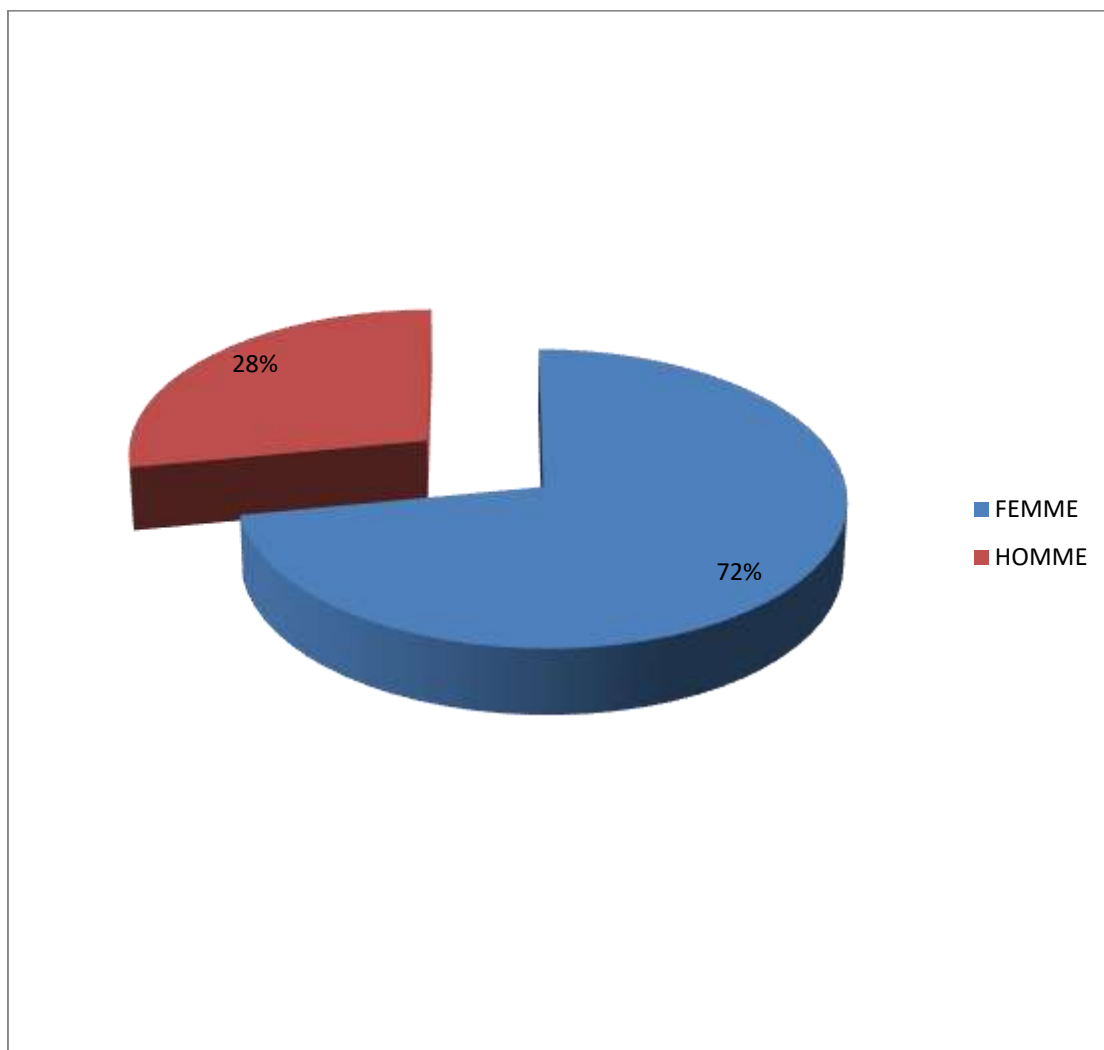
La tranche d'âge la plus touchée se situait entre 30 et 39 ans avec une fréquence de 31.5%.



Graphique 2. Répartition des cas par tranches d'âges

3. Répartition selon le sexe

Sur 57 patients, nous avons trouvé 41 femmes, soit 72 % des cas, et 16 hommes, soit 28% des cas, donc une prédominance féminine avec un sexe ratio (femme/homme) de 2,56.



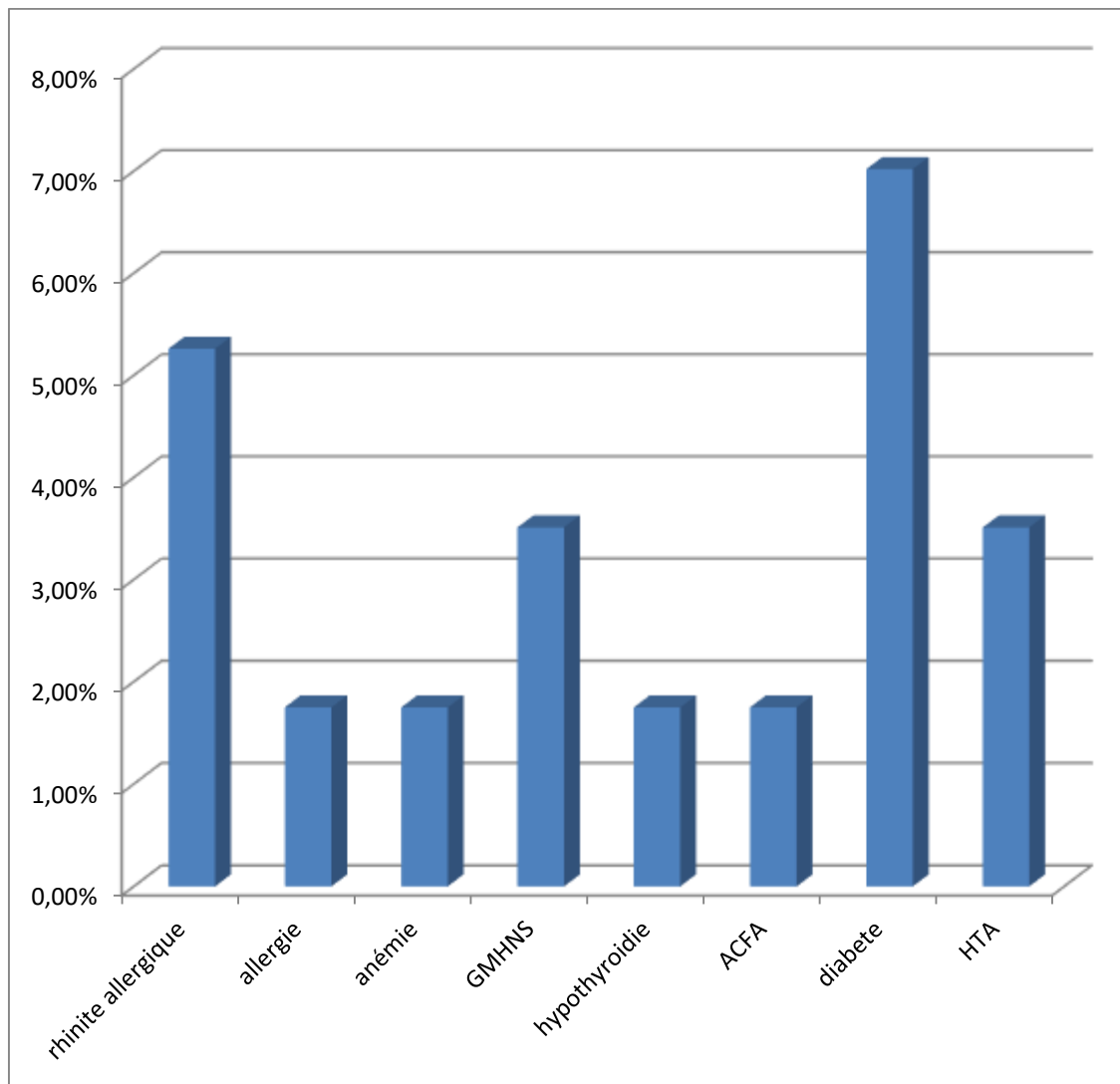
Graphique 3. Répartition des cas selon le sexe

4. Antécédents personnels :

Parmi nos Patients, quatre cas avaient un diabète type 2, et deux patients présentaient une hypertension artérielle.

Trois cas présentaient une rhinite allergique, et deux suivis pour goitre multinodulaire homogène (GMNH)

Quatre de nos patients avaient séparément une anémie, une allergie, une Hypothyroïdie et un antécédent d'ACFA.



Graphique 4. Antécédents personnels

B. Données cliniques

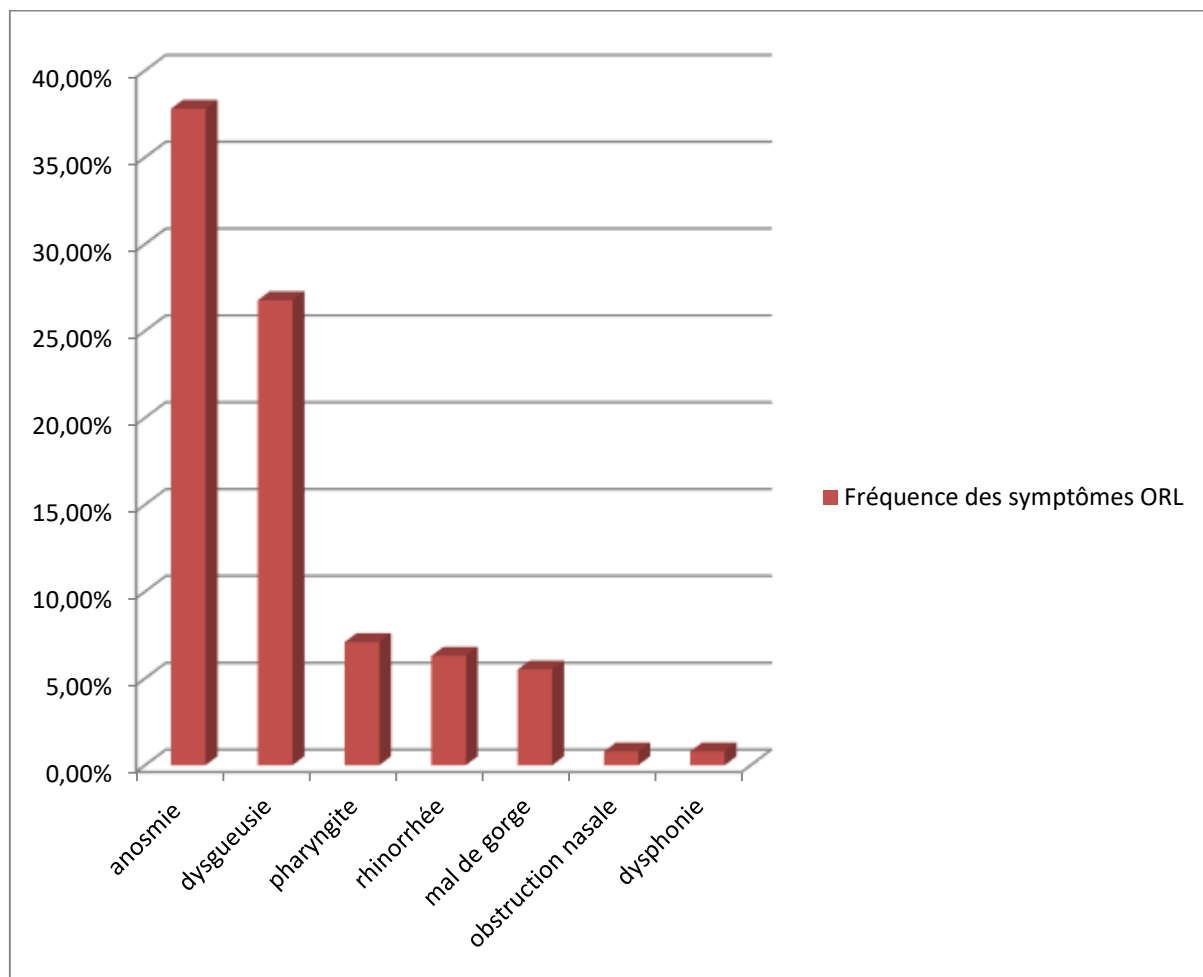
1. Symptomatologie clinique :

Les manifestations ORL trouvées dans notre série sont au nombre de sept:

Avec 48 cas, l'anosmie est le symptôme le plus fréquent, soit 37.8% des cas, suivi de la dysgueusie avec 34 cas, soit 26.77% des cas.

Neuf patients ont présenté une pharyngite, huit ont présenté des rhinorrhées, et sept ont présenté des maux de gorge, soit respectivement 7.09%, 6.30% et 5.51% des cas.

Un seul patient a présenté une obstruction nasale, et un autre a présenté une dysphonie.



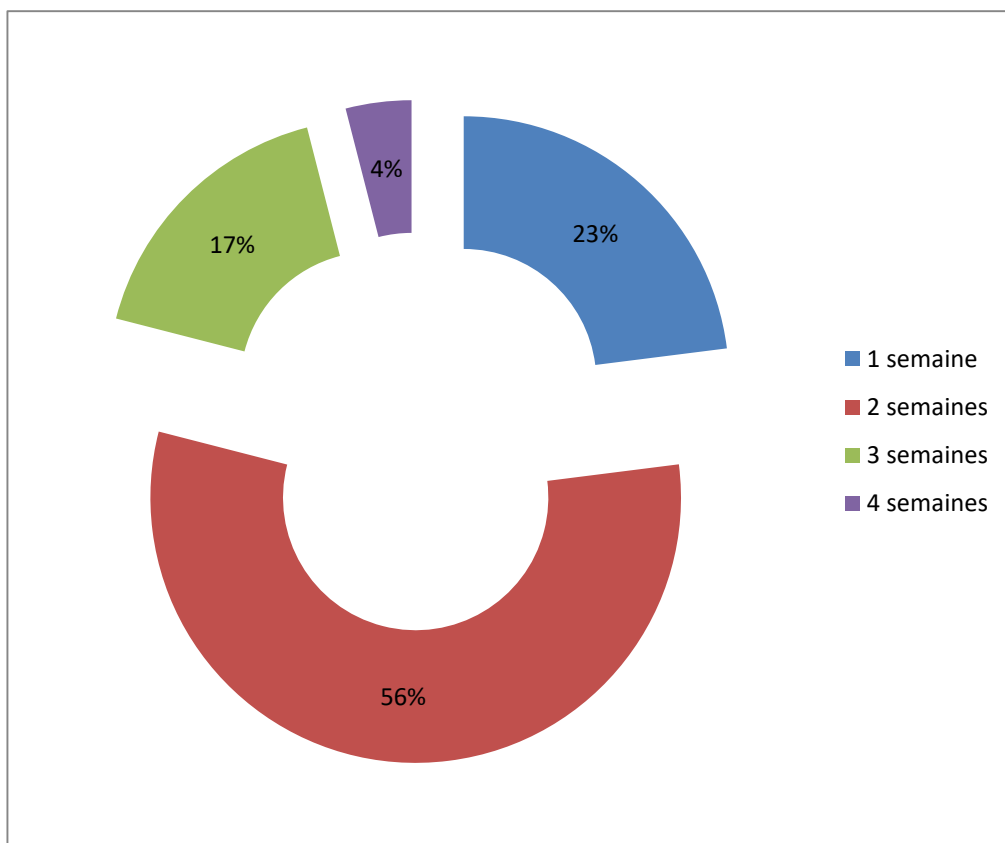
Graphique 5. Fréquence des symptômes ORL

2. La durée des symptômes

Tableau 1. Durée des symptômes ORL dans notre série

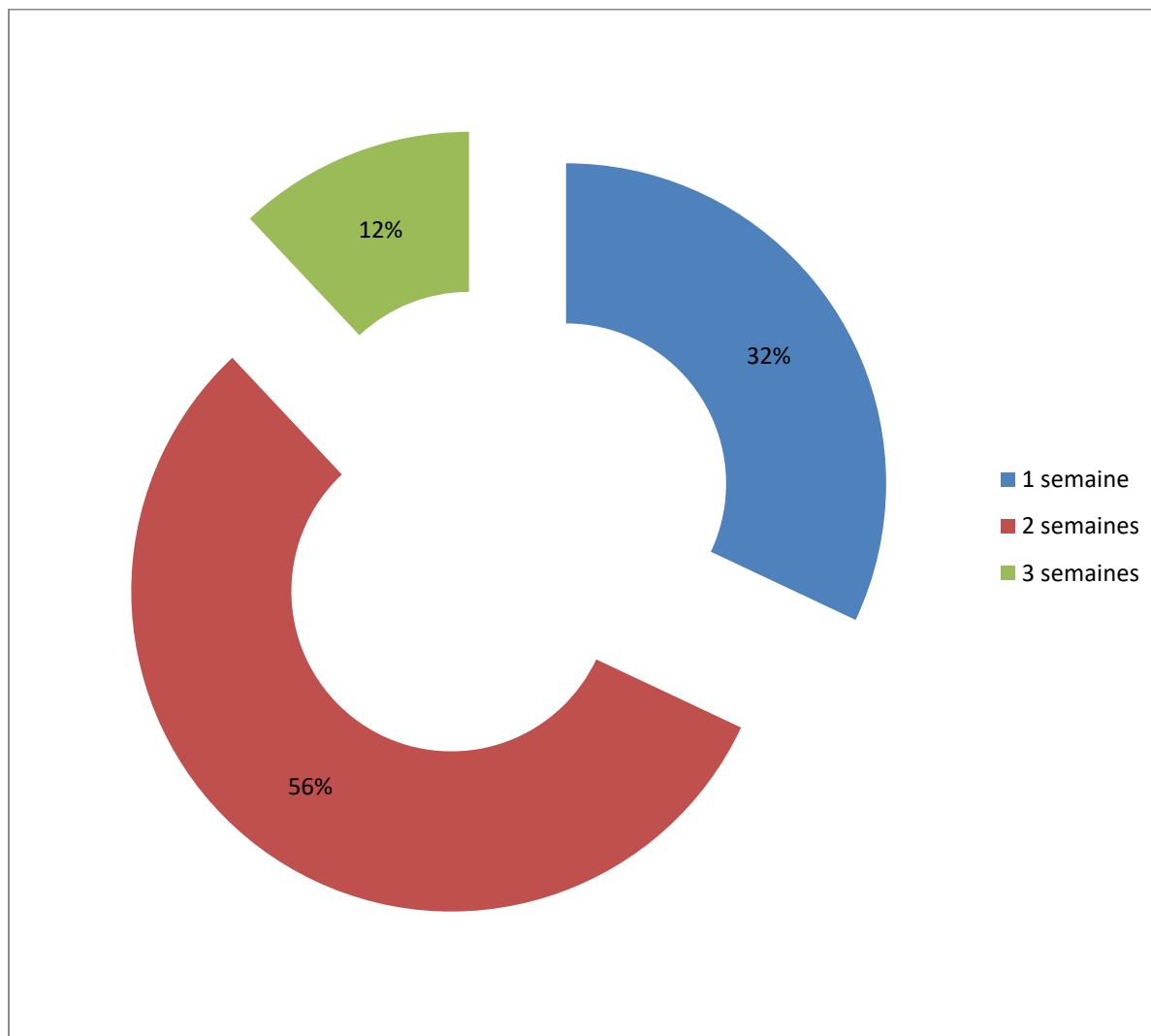
	1 semaine	2 semaines	3 semaines	4 semaines
Anosmie	11	27	8	2
Dysgueusie	11	19	4	0
Mal de gorge	4	3	0	0
Pharyngite	5	3	0	0
Rhinorrhée	8	0	0	0
Obstruction nasale	1	0	0	0
Dysphonie	0	1	0	0

Pour l'anosmie, 11 patients ont récupéré lors de la première semaine (soit 56% des cas), 27 patients pendant la deuxième semaine (soit 23% des cas), 8 pendant la troisième semaine (soit 17% des cas) et 2 pendant la quatrième (soit 4% des cas).



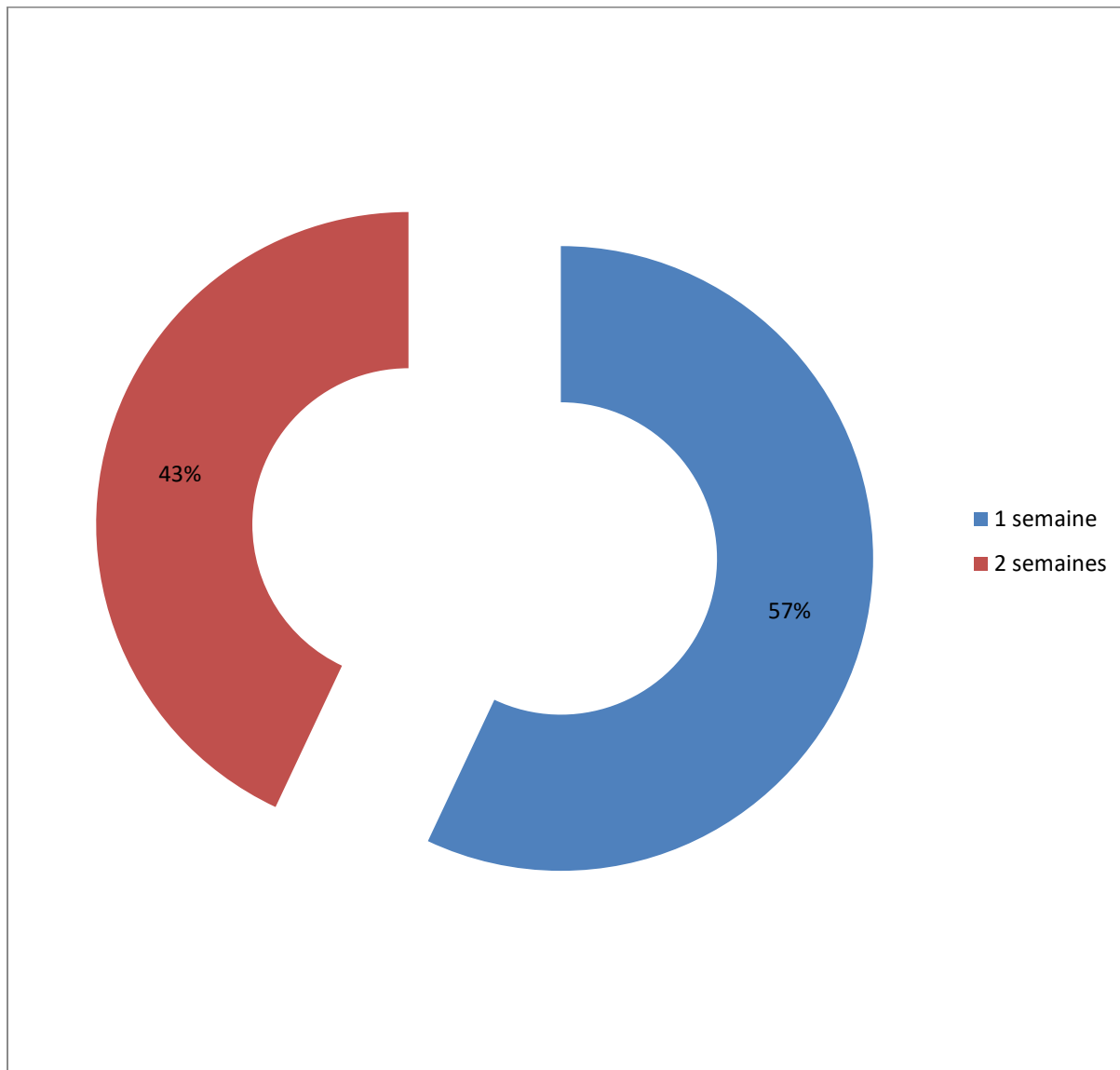
Graphique 6. Les durées de l'anosmie dans notre série

Concernant la dysgueusie, 11 patients ont récupéré lors de la première semaine (soit 56% des cas), 19 patients pendant la deuxième semaine (soit 32% des cas), 4 pendant la troisième semaine (soit 12% des cas).



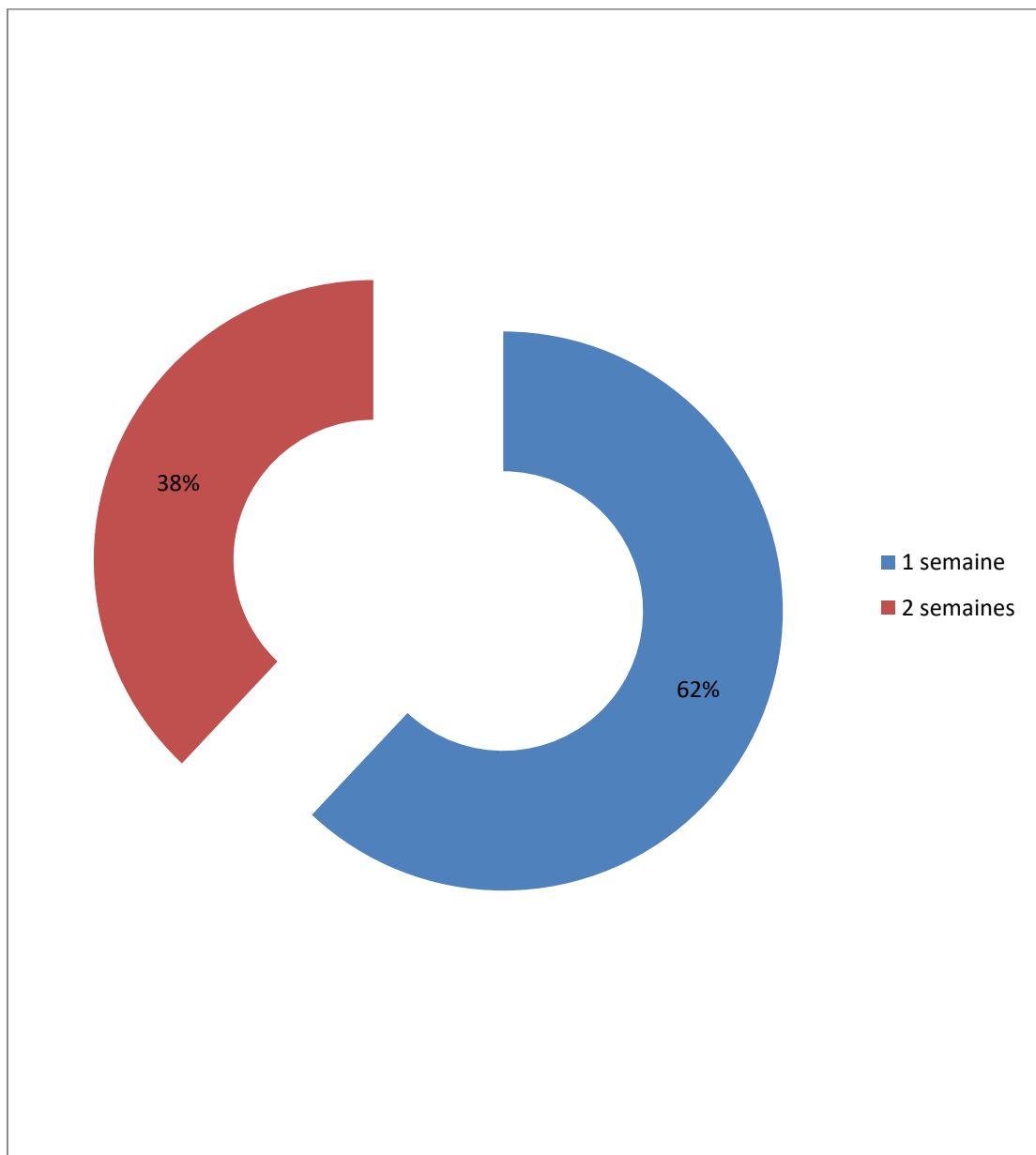
Graphique 7. Les durées de la dysgueusie dans notre série

Sept cas ont présenté des maux de gorge, quatre parmi eux récupéré pendant la première semaine (soit 57% des cas), et trois ont récupéré pendant la deuxième semaine (soit 43% des cas)



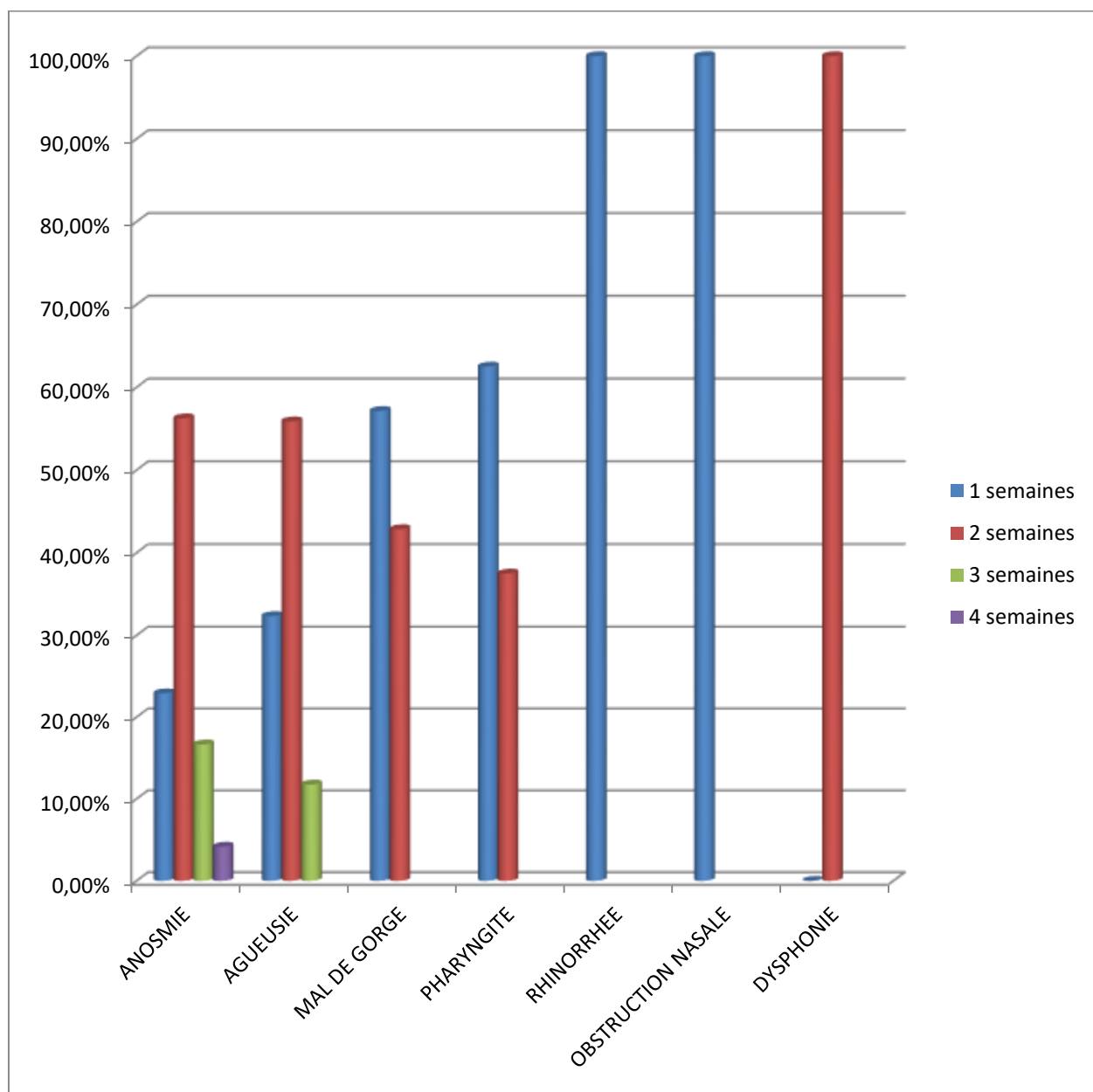
Graphique 8. Les durées des maux de gorge dans notre série

Tandis que pour la pharyngite, elle a été présentée par huit cas, cinq ont récupéré pendant la première semaine (soit 62% des cas), et trois cas ont récupéré pendant la deuxième semaine (soit 38% des cas)



Graphique 9. Les durées de la pharyngite dans notre série

Une semaine était suffisante pour la récupération chez les patients avec des rhinorrhées (huit cas) une obstruction nasale (un seul cas). Le patient qui présentait une Dysphonie a récupéré pendant la deuxième semaine.



Graphique 10. Prévalence des durées des symptômes ORL dans notre série.

DISCUSSION

A. Rappels

1. Historique

La bronchite infectieuse aviaire a été décrite pour la première fois chez des poussins nouveau-nés en 1931 par Schalk et Hawn(6) et par Bushnell et Brandl en 1933(7) , qui ont confirmé que l'infection était due à un virus filtrable et ont identifié deux souches, avec une immunité croisée.

L'histoire des coronavirus humains a commencé en 1965 lorsque Tyrrell et Bynoe ont découvert qu'ils pouvaient transmettre un virus nommé B814. Il a été trouvé dans des cultures d'organes trachéaux embryonnaires humains obtenus à partir des voies respiratoires d'un adulte atteint d'un rhume. La présence d'un agent infectieux a été mise en évidence en inoculant le milieu de ces cultures par voie intranasale chez des volontaires humains ; des rhumes ont été produits chez une proportion significative de sujets, mais Tyrrell et Bynoe étaient incapables de cultiver l'agent en culture tissulaire à ce moment-là.

Le 1er avril 1967, Tyrrell, cette fois avec sa collègue June Almeida, du département de microbiologie médicale de la faculté de médecine de l'hôpital St Thomas de Londres, a identifié trois virus respiratoires non caractérisés, dont deux n'avaient pas été auparavant associés à des maladies humaines. Ils n'ont rapporté que deux des virus, 229E et B814, et ils ont publié leurs micrographies électroniques, qui étaient indiscernables des particules de bronchite infectieuse aviaire.

Après, Almeida et Tyrrell, avec six autres collègues, ont rapporté dans 'Nature' en 1968 qu'il y avait un groupe de virus qui causaient la bronchite aviaire, l'hépatite murine aussi, et les maladies des voies respiratoires supérieures chez l'homme, comme le montre la figure 2, tirée de leur mémoire annotée, qui a été publiée

sous le titre général «News and Views»(8). Il s'agit de la première instance enregistrée du terme « coronavirus »

		PROPERTIES OF THESE VIRUSES		
Size.	Filtration Electron microscopy*	Avian infectious bronchitis	Mouse hepatitis	Human strains
		80-120 mμ	80-120 mμ 100 mμ	89 mμ 80-160 mμ
Characteristic surface structure		+	+	+
Essential lipid (ether lability)		+	+	+
Apparent ribonucleic acid content (unsusceptibility to DNA inhibitors)		+	+	+
Density of infectious unit		1.18	?	1.19
Replication in cytoplasmic vesicles		+	+	+

* Negative contrast technique—projections are included in the diameter of the particle.

Figure 2. Détails des propriétés des coronavirus (9)

Dans les 3 décennies qui ont suivi la découverte, les souches humaines OC43 et 229E ont été étudiées exclusivement, en grande partie parce qu'elles étaient les plus faciles à travailler. L'OC43, adapté à la croissance du cerveau de souris allaitantes et par la suite à la culture tissulaire, s'est avéré être étroitement lié au virus de l'hépatite de la souris. La souche 229E a été cultivée en culture tissulaire directement à partir d'échantillons cliniques. Les 2 virus ont démontré une périodicité, avec de grandes épidémies survenant à des intervalles de 2 à 3 ans.(10) La souche 229E avait tendance à être épidémique partout aux États-Unis, tandis que la souche OC43 était plus prédisposée à des flambées localisées. Comme pour de nombreux autres virus respiratoires, la réinfection était courante.(11) Malgré l'accent mis exclusivement sur les souches 229E et OC43, il était clair qu'il existait également d'autres souches de coronavirus. La souche B814 de coronavirus n'était pas sérologiquement identique à l'OC43 ou au 229E(12) Contribuant aux différentes différences de souches dans la famille des coronavirus, on a constaté que 3 des 6

souches précédemment identifiées n'étaient que de loin apparentées à l'OC43 ou à la 229E.(13)

Des études épidémiologiques et d'inoculation volontaire ont montré que les coronavirus respiratoires étaient associés à diverses maladies respiratoires; cependant, leur pouvoir pathogène a été considéré comme faible(14)

La maladie prédominante associée aux infections était une infection des voies respiratoires supérieures avec des cas occasionnels de pneumonie chez les nourrissons et les jeunes adultes(15)

Il n'était pas surprenant que la cause d'un nouveau syndrome respiratoire aigu sévère , appelé SRAS, soit apparue en 2002–2003 en tant que coronavirus du sud de la Chine et se propage dans le monde entier à une vitesse quantifiable, compte tenu de l'énorme variété de coronavirus animaux (16)

Le séquençage différait suffisamment de l'un des coronavirus humains ou animaux connus pour placer ce virus dans un nouveau groupe, avec un virus qui a ensuite été cultivé à partir de civettes de palmier de l'Himalaya, dont il était vraisemblablement issu(17) À la suite de l'épidémie de SRAS, certains chercheurs sont allés à la recherche d'autres coronavirus humains – et les ont trouvés. Des chercheurs aux Pays-Bas ont rapporté, en 2004, avoir trouvé un nouveau coronavirus, chez un enfant atteint de pneumonie et chez quatre autres personnes atteintes d'une maladie respiratoire, lié au 229E. Ce virus est devenu connu sous le nom de NL63, et Kahn (la Yale University School of Medicine) et ses collègues l'ont trouvé à peu près au même moment chez des enfants hospitalisés à New Haven, dans le Connecticut.

Bien qu'identifié pour la première fois chez les personnes atteintes d'infections graves, le NL63 est, tout comme le 229E et l'OC43, un virus répandu qui provoque le rhume chez la plupart des personnes qu'il infecte. Mais il y avait des indices que ses effets pourraient s'étendre au-delà des voies respiratoires. Dans leur article de 2005 sur le virus nouvellement découvert, Kahn et ses collègues ont rapporté l'avoir trouvé chez 8 des 11 patients qu'ils ont testés qui avaient la maladie de Kawasaki, une inflammation des vaisseaux sanguins qui survient principalement chez les jeunes enfants. Mais la plupart des études de suivi n'ont pas réussi à trouver une telle association. (18)

Au milieu de la découverte de NL63 et sa foulée, un rapport est venu de Hong Kong sur un autre coronavirus commun, celui-ci appelé HKU1. Comme pour le NL63, des chercheurs d'autres régions du monde sont allés à la recherche de HKU1 et l'ont trouvé en Australie , en France et aux États-Unis , entre autres(18) En 2012, le MERS a commencé en Arabie saoudite. Presque tous les 2 500 cas concernaient des personnes vivantes ou voyageant au Moyen-Orient. Ce coronavirus est moins contagieux que son cousin du SRAS mais plus mortel. Il présente les mêmes symptômes respiratoires mais peut également provoquer une insuffisance rénale(19).

2. Taxonomie

«Ces virus sont membres d'un groupe jusque-là inconnu qui suggèrent[les virologues] qu'il devrait être appelé les coronavirus, pour rappeler l'apparence caractéristique par laquelle ces virus sont identifiés au microscope électronique.»(20)

Le mot « corona » a de nombreuses significations différentes. Mais c'est le soleil que les virologues avaient en tête lorsqu'ils ont choisi le nom de coronavirus. Comme ils l'ont écrit, ils ont comparé «la» frange »caractéristique des projections» à l'extérieur du virus avec la couronne solaire (et non, comme certains l'ont suggéré, les points sur une couronne). La figure 3 illustre cela(21)

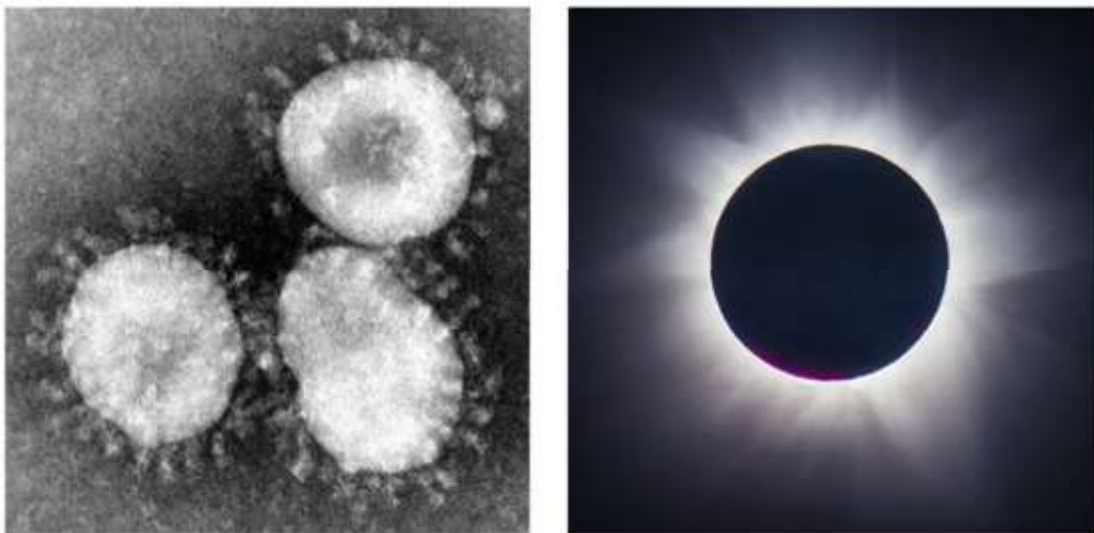


Figure 3. Gauche: les virions des coronavirus; Droite: La couronne du soleil vue lors d'une éclipse(22)

Sur le plan taxonomique, la sous-famille principale des Coronaviridae – Orthocoronavirinae – est subdivisée en alpha (anciennement appelée type 1), les genres de coronavirus beta (anciennement appelé type 2), delta et gamma. En utilisant l'analyse de l'horloge moléculaire, les chercheurs ont estimé que l'ancêtre le plus commun de tous les coronavirus est apparu vers 8100 avant JC, et ceux de

l'alphacoronavirus, le bêtacoronavirus, gammacoronavirus et deltacoronavirus sont apparus respectivement dans environ 2 400 avant JC, 3 300 avant JC, 2 800 avant JC et 3 000 avant JC.

Selon ces enquêteurs, les chauves-souris et les oiseaux sont des hôtes idéaux pour la source du gène du coronavirus. Les chauves-souris hôtes pour l'alphacoronavirus et le bêtacoronavirus, et les oiseaux hôtes pour gammacoronavirus et deltacoronavirus.

Les coronavirus sont généralement associés à des maladies entériques ou respiratoires chez leurs hôtes, bien que les systèmes hépatiques, neurologiques et bien d'autres systèmes. (23)

Tableau II. Taxonomie des coronavirus pouvant causer des maladies chez l'Homme(
24)

gene	Sous groupes	abréviation	genome	espèces	Nomes de la maladie	Organes atteints
Alphacoronavirus		HCoV-229E	27,317	Humain	Rhume	Respiratoire
Alphacoronavirus		HCoV-NL63	27,553	Humain	Rhume	Respiratoire
Betacoronavirus	A	HCoV-OC43	30,738	Humain	Rhume	Respiratoire
Betacoronavirus	A	HCoV-HKU1	29,926	Humain	Rhume	Respiratoire
Betacoronavirus	B	SARS CoV	29,751	Humain	Syndrome respiratoire aigu sévère	Respiratoire
Betacoronavirus	B	SARSrCiCoV	29,728	Humain	Syndrome respiratoire aigu sévère	Respiratoire
Betacoronavirus	B	SARSrCoV CFB	29,734	Humain	Syndrome respiratoire aigu sévère	Respiratoire

3. Agent pathogène

Les coronavirus sont des virus enveloppés avec des virions ronds et parfois pléomorphes d'environ 80 à 120 nm de diamètre (Figure 4). Les coronavirus contiennent de l'ARN à brin positif, avec le plus grand génome d'ARN (environ 30 kb) signalé à ce jour (25)

L'ARN du génome est complexé avec la protéine nucléocapside de base (N) pour former une capside hélicoïdale trouvée dans la membrane virale. Les membranes de tous les coronavirus contiennent au moins trois protéines virales. Il s'agit du pic (S), la glycoprotéine de type I qui forme les peplomères à la surface du virion, donnant au virus sa morphologie corona ou couronne au microscope électronique; la protéine membranaire (M), une protéine qui traverse la membrane trois fois et a un ectodomaine N-terminal court et une queue cytoplasmique; et une petite protéine membranaire (E), une protéine hautement hydrophobe (26)

Certains coronavirus du groupe II ont une protéine membranaire supplémentaire, l'hémagglutinine estérase (HE) (27)

Bien que la fonction de HE ne soit pas connue, ce n'est pas une protéine essentielle, et il a été spéculé pour aider à l'entrée virale et / ou à la pathogenèse in vivo et sera discutée ci-dessous. HE n'est pas codé dans le génome du SRAS-CoV.

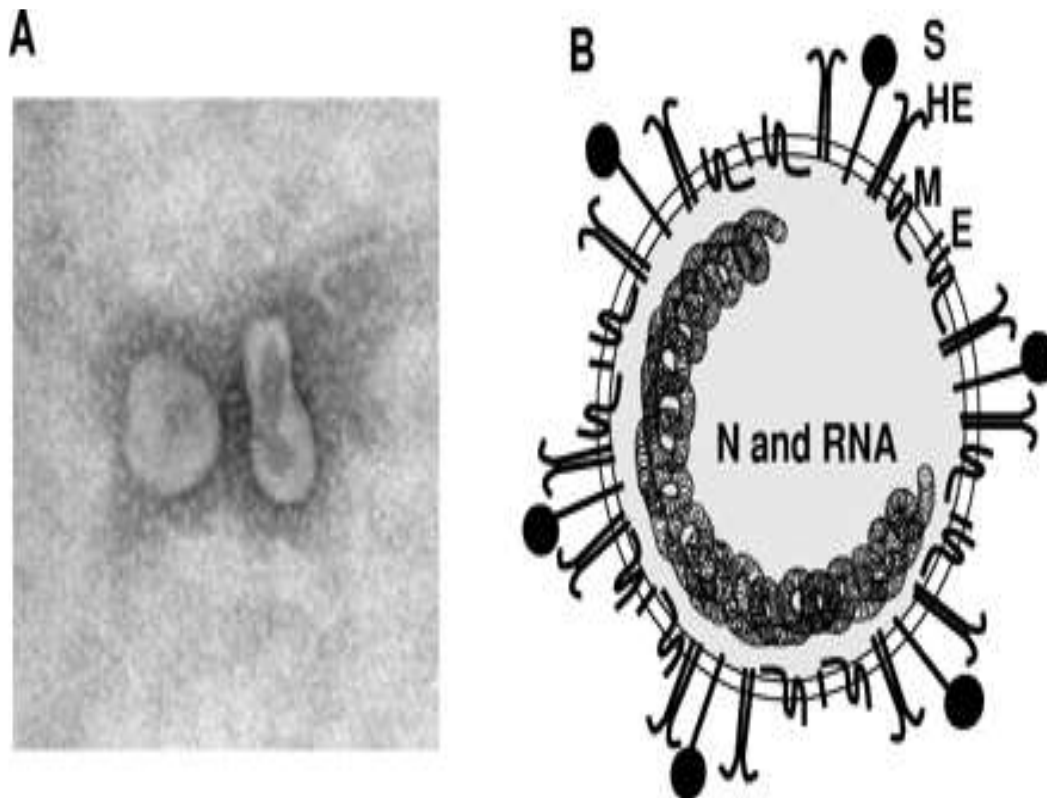


Figure 4. Virion de coronavirus(28)

A. Micrographie électronique de particules MHV.

B. Schéma du virion. Les particules virales contiennent une nucléocapside protéique

ARN hélicoïdale interne entourée d'une enveloppe contenant des glycoprotéines virales.

La protéine nucléocapside (N) est une phosphoprotéine qui est complexée avec l'ARN du génome pour former la nucléocapside.

La glycoprotéine de pointe (S) forme les grands peplomères glycosylés qui sont caractéristiques des coronavirus.

M, la protéine transmembranaire, est hautement hydrophobe et traverse la membranetrois fois.

E, une protéine couvrant la membrane, est un composant mineur de la membrane.

Certains virus du groupe II expriment une autre glycoprotéine, l'hémagglutinine-estérase (HE).

4. Cycle de vie viral

Pour que les virus puissent pénétrer dans les cellules hôtes lors d'une infection par des coronavirus, des glycoprotéines dites de pointe sont nécessaires (ces glycoprotéines sont responsables de l'apparence de type corona des coronavirus).

La pointe a deux sous-unités ; une sous-unité, S1, se lie à un récepteur à la surface de la cellule de l'hôte ; l'autre sous-unité, S2, fusionne avec la membrane cellulaire. Le récepteur de la membrane cellulaire du SARS-CoV-1 et du SRASCoV-2 est une forme d'enzyme de conversion de l'angiotensine, ACE-2, différente de l'enzyme inhibée par les inhibiteurs conventionnels de l'ECA-1, tels que l'énalapril et le ramipril.

En bref, la sous-unité S1 du pic se lie à l'enzyme ACE-2 sur la surface de la membrane cellulaire. Une sérine protéase transmembranaire hôte, TMPRSS2 ,active alors le pic et clive ACE-2.

TMPRSS2 agit également sur la sous-unité S2, facilitant la fusion du virus à la membrane cellulaire. Le virus pénètre alors dans la cellule. À l'intérieur de la cellule, le virus est libéré des endosomes par acidification ou par l'action d'une cystéine protéase intracellulaire, la cathepsine.

Un modèle et une description plus détaillée de ces événements sont présentés à la figure 5(21)

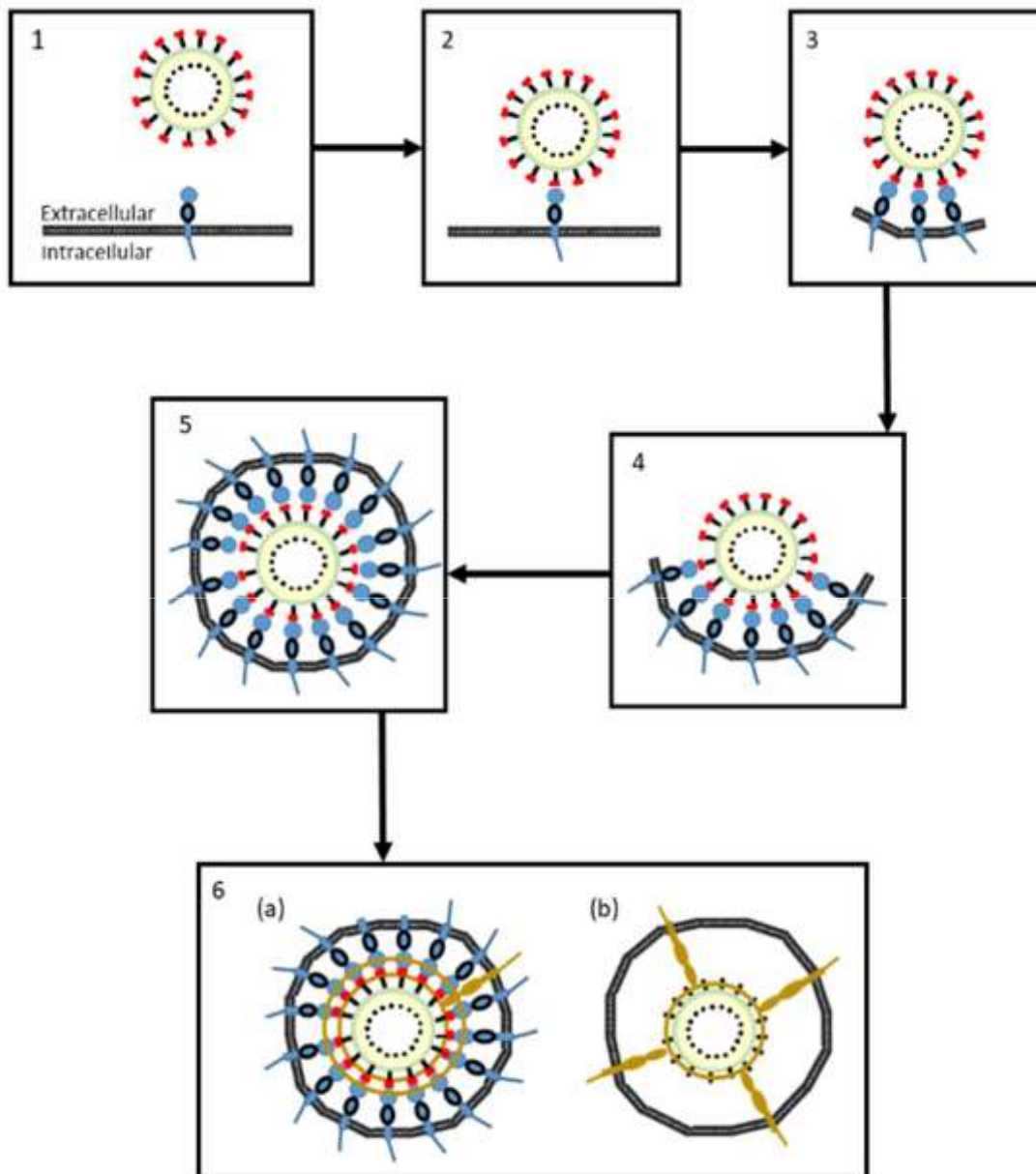


Figure 5. Un modèle proposé des mécanismes par lesquels le coronavirus SRA-CoV-2 pénètre dans les cellules(29)

1. Le coronavirus s'approche de la membrane cellulaire
2. Une sous-unité S1 (rouge) à l'extrémité distale d'un pic de glycoprotéine du virus se lie à une molécule d'ACE-2 liée à la membrane (bleu)
3. À mesure que de plus en plus de sous-unités S1 des pics de glycoprotéine se lient aux molécules d'ACE-2 liées à la membrane, la membrane commence à former une enveloppe autour du virus (un endosome)

4. Le processus se poursuit...

5. ... Jusqu'à ce que l'endosome soit complet

6. Le virus peut pénétrer dans la cellule de deux manières :

a. Une sérine protéase liée à la membrane cellulaire (brune), TMPRSS2, clive les sousunités

S1 du virus (rouge) de ses sous-unités S2 (noires) et clive également les enzymes

ACE2 ; l'endosome pénètre dans la cellule (endocytose), où le virus est libéré par acidification ou par l'action d'une autre protéase, la cathepsine

b. La même sérine protéase, TMPRSS2, provoque des changements conformationnels irréversibles dans les sous-unités S2 du virus, les activant, après lesquels le virus se fusionne à la membrane cellulaire et peut être internalisé par la cellule.

Après la libération du génome viral (la réplicase est traduite à partir de l'ARN génomique. La synthèse de l'ARN viral suit alors avec l'assemblage de complexes de réplication virale-transcription. Protéines structurales virales (S, E et M) sont traduits à partir de l'ARN, insérés dans le réticulum, et se déplacent vers le compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-Golgi.

Plusieurs copies de la nucléocapside (protéine N) empaquètent l'ARN génomique dans des structures hélicoïdales (complexes de riboncléoprotéine) dans le cytoplasme et interagissent avec les protéines M hydrophobes (protéine d'enveloppe) dans l'ERGIC (compartiment intermédiaire du reticulum endoplaqmique- Golgi) qui servent à diriger l'assemblage du virion. Les virions issus des membranes de l'ERGIC sont ensuite transportés via la voie exocytaire constitutive hors de la cellule (30)

Note : Un inhibiteur de sérine protéase, le mésylate de camostat, utilisé au Japon pour traiter la pancréatite chronique , inhibe le TMPRSS2 et bloque partiellement l'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules épithéliales bronchiques in vitro.

5. Physiopathologie

Au début de l'infection, le SRAS-CoV-2 cible les cellules, telles que les cellules épithéliales nasales et bronchiques et les pneumocytes, via la protéine de pointe structurale virale (S) qui se lie au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2)(31) .

La sérine protéase transmembranaire de type 2 (TMPRSS2), présente dans la cellule hôte, favorise l'absorption virale en coupant l'ACE2 et en activant la protéine SRAS-CoV-2 S, qui médie l'entrée du coronavirus dans les cellules hôtes(31). ACE2 et TMPRSS2 sont exprimés dans les cellules cibles de l'hôte, en particulier les cellules épithéliales alvéolaires de type II (32)(33).

Comme d'autres maladies virales respiratoires, telles que la grippe, une lymphopénie profonde peut survenir chez les personnes atteintes de COVID-19 lorsque le SRAS-CoV-2 infecte et tue les cellules lymphocytaires T. De plus, la réponse inflammatoire virale, constituée à la fois de la réponse immunitaire innée et acquise (comprenant l'immunité humorale et à médiation cellulaire), altère la lymphopoïèse et augmente l'apoptose des lymphocytes. Bien que la régulation à la hausse des récepteurs ACE2, des inhibiteurs de l'ECA et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ait été supposée augmenter la sensibilité à l'infection par le SRAS-CoV-2, de grandes cohortes d'observation n'ont pas trouvé d'association entre ces médicaments et le risque d'infection ou de mortalité hospitalière due au COVID-19 (34)

Aux stades ultérieurs de l'infection, lorsque la réplication virale s'accélère, l'intégrité de la barrière épithéliale-endothéliale est compromise.

Une caractéristique importante des cas graves de COVID-19 implique une réponse hyper-immune à une infection virale, connue sous le nom de syndrome de libération de cytokines(30)

La réponse de l'hôte au SRAS-CoV-2 commence après que le virus se lie aux cellules épithéliales du nasopharynx, de l'arbre bronchiolaire et des alvéoles du poumon. Des études sur le SRAS-CoV ont révélé que les cellules épithéliales répondent à l'invasion virale en sécrétant des molécules telles que l' IL6 , l' IL-8 et l' IP-10pour initier et maintenir des réponses inflammatoires. De même, les macrophages et les cellules dendritiques qui résident sur les sites d'infection traitent les antigènes viraux, s'engagent dans la phagocytose et produisent un plus large éventail de cytokines pour relayer et amplifier les signaux inflammatoires initiés par les cellules épithéliales infectées par le virus(30)

Au fur et à mesure que les cytokines sont libérées, elles entraînent une réaction de rétroaction positive dans laquelle les cellules immunitaires sont recrutées sur des sites d'inflammation et continuent l'attaque auto-immune, aggravant les dommages des cellules infectées et non infectées. Au fur et à mesure que l'infection virale progresse vers d'autres organes et infecte à la fois les cellules épithéliales et endothéliales, l'activation de la réponse immunitaire innée entraîne une libération supplémentaire de cytokines pro-inflammatoires ainsi que l'activation du système du complément.

La surproduction de cytokines inflammatoires conduit à une attaque sur plusieurs systèmes organiques, entraînant un SDRA, une défaillance multiviscérale (35)

En plus des cellules épithéliales, le SRAS-CoV-2 infecte les cellules endothéliales capillaires pulmonaires, accentuant la réponse inflammatoire et déclenchant un afflux de monocytes et de neutrophiles. Les infiltrats inflammatoires mononucléaires interstitiels et l'oedème se développent et apparaissent comme des opacités de verre dépoli sur l'imagerie tomographique. Un oedème pulmonaire remplissant les espaces alvéolaires avec formation de membrane hyaline suit, compatible avec le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) de phase précoce(36) .

L'angio-oedème pulmonaire dépendant de la bradykinine peut contribuer à la maladie. Collectivement, la perturbation de la barrière endothéliale, la transmission dysfonctionnelle de l'oxygène alvéolaire-capillaire et la capacité de diffusion de l'oxygène altérée sont des caractéristiques du COVID-19 (37)

Dans le COVID-19 sévère, une activation fulminante de la coagulation et la consommation de facteurs de coagulation se produisent (38). Les tissus pulmonaires enflammés et les cellules endothéliales pulmonaires peuvent entraîner la formation de microthrombus et contribuer à la forte incidence de complications thrombotiques, telles que la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et les complications artérielles thrombotiques (par exemple: Ischémie des membres, accident vasculaire cérébral ischémique, infarctus du myocarde) chez patients malades (38).

Le développement de la septicémie virale, définie comme un dysfonctionnement des organes mettant en jeu le pronostic vital causé par une réponse dérégulée de l'hôte à l'infection, peut contribuer à une défaillance multiviscérale (39).

B. Diagnostic

1. Diagnostic clinique :

1.1. Signes généraux :

Les manifestations générales sont dominées par la fièvre (73,5%) et la toux(70%), suivies du malaise / fatigue (27,2%), les expectoration (22,8%) , la dyspnée / essoufflement (16,2%) et les myalgies / arthralgies (10,4%)(40)

1.2. Manifestations respiratoires

Le système respiratoire est le principal système affecté par le SRAS-CoV-2, et de multiples infiltrats des deux poumons peuvent être présents. Le tableau clinique, y compris la dyspnée, l'essoufflement, l'augmentation de la fréquence respiratoire, la diminution de la saturation en oxygène et l'augmentation de la protéine C-réactive, n'est pas spécifique.

Le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) est une complication pulmonaire sévère connue du COVID-19, responsable d'une hypoxie sévère réfractaire à l'oxygénothérapie chez les patients(41). De même les patients COVID-19 positifs atteints de pneumonie sévère peuvent se détériorer et développer une insuffisance respiratoire aiguë potentiellement mortelle et un SDRA, nécessitant des soins médicaux intensifs.

D'autres tests, tels que les anticorps IgG et IgM contre le SRAS-CoV-2, CD4 + et CD8 +, doivent être commandés. CD4 + et CD8 + sont considérablement abaissés en SRAS-CoV-2. La pathologie des poumons montre des lésions alvéolaires diffuses bilatérales microscopiques, des infiltrats fibromyxoides cellulaires et des infiltrats inflammatoires mononucléaires interstitiels avec domination lymphocytaire (42).

1.3. [Manifestations Cardio-vasculaires](#)

Le système cardiovasculaire est généralement impliqué dans l'infection au COVID-19. Les biomarqueurs tels que la troponine-T hautement sensible élevée, les peptides natriurétiques et l'IL-6 sont pronostiques et leur augmentation progressive est associée à de mauvais résultats. L'inflammation du système vasculaire entraîne plusieurs changements : thrombus microangiopathiques diffus, inflammation du muscle cardiaque (myocardite) et arythmies cardiaques, insuffisance cardiaque et syndrome coronarien aigu. Ces complications cardiovasculaires peuvent entraîner la mort (43)(44). La lymphocytopénie observée au cours de l'infection implique potentiellement CD4⁺ et certains CD8⁺ Cellules T. Ces changements perturbent les réponses immunitaires innées et acquises, provoquant un retard de la clairance virale et des macrophages et neutrophiles hyperstimulés (45).

1.4. [Manifestations Gastro-intestinales](#)

Les manifestations gastro-intestinales signalées du COVID-19 comprennent la diarrhée, les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales. L'ARN du SRAS-CoV-2 a été isolé à partir d'échantillons de selles et d'écouvillons prélevés dans l'anus / rectum (46). ACE2 s'est avéré être exprimé dans les cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal, suggérant l'entrée du virus par les récepteurs ACE2 et sa réplication provoquant des changements inflammatoires et les symptômes du patient. Le SRAS-CoV-2 provoque également des lésions hépatiques, qui se manifestent par des taux sériques élevés d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase (47). Une légère élévation de la bilirubine sérique et de la γ -glutamyltransférase a également été rapportée chez certains patients infectés par le COVID-19 (48).

Dans la plupart des cas, la lésion hépatique était transitoire et légère. Des taux élevés d'alanine aminotransférase de plus de 7500 U / L ont été rapportés dans une étude chinoise (49). Au microscope, une stéatose microvésiculaire du foie et une légère lésion lobulaire ont été observées dans les brevets infectés par COVID-19 (48). On ne sait pas si l'atteinte hépatique associée au SRAS-CoV-2 est causée par une lésion virale directe ou si elle est liée à des médicaments hépatotoxiques, à des modifications inflammatoires systémiques coexistantes, à une septicémie, à une hypoxie induite par le syndrome de détresse respiratoire ou à une défaillance d'organes multiples (50).

1.5. Manifestations neurologiques

L'atteinte neurologique est une caractéristique commune des coronavirus humains. Ces virus peuvent envahir le tronc cérébral à partir des poumons et des voies respiratoires par des voies articulées aux synapses. Concernant le SRAS-CoV-2, les signes précoces tels les symptômes olfactifs, devraient être envisagés comme signifiant une atteinte du système nerveux central. Des complications neurologiques tardives potentielles chez les patients traités pour COVID-19 sont observées (51). Une série d'observations rétrospectives a trouvé des symptômes neurologiques chez 78 patients sur 214 (36%), allant de symptômes assez spécifiques (anosmie ou agnosie, myopathie ou accident vasculaire cérébral) à des symptômes moins typiques (maux de tête, troubles de la conscience, étourdissements ou convulsions). Il faut savoir si ces symptômes non spécifiques sont des manifestations de la maladie elle-même (52).

Chez les patients atteints de COVID-19 sévère, les symptômes neurologiques sont fréquents. Dans une série d'observation de 58 patients, le syndrome SDRA était associé à une encéphalopathie, une agitation et une confusion

importantes et dessignes témoignant d'une atteinte cortico-spinale. On ne sait pas, jusqu'à présent, lesquelles de ces manifestations étaient dues à une encéphalopathie liée à une maladie grave, ou liées aux cytokines ou aux traitements médicamenteux, et quels symptômes pourraient être spécifiques de l'infection par le SRAS-CoV-2 (53).

1.6. [Manifestations ORL \(voir chapitre des manifestations ORL ci-dessous\)](#)

Selon des études, l'hyposmie et la dysgueusie sont des symptômes précoces retrouvés chez les patients COVID 19, survenant dans les 5 à 7 premiers jours (54). D'autres manifestations sont fréquentes comme les maux de gorge, l'obstruction nasale, les rhinorrhées. L'épistaxis et l'éternuement sont des symptômes les moins courants.

Les complications auditives dues à une infection au COVID 19 sont peu mentionnées dans la littérature. Cependant, selon une étude, le coronavirus peut endommager les cellules ciliées cochléaires, bien qu'il soit asymptomatique, entraînant une réduction des seuils de tonalité pure à haute fréquence (55).

1.7. [Manifestations atypiques](#)

Dans une étude chinoise, 12/38 patients (32%, plus fréquents dans les cas graves) présentaient des manifestations oculaires comme une conjonctivite, y compris une hyperémie conjonctivale, une chimiose, une épiphora ou une augmentation des sécrétions oculaires. Deux patients ont eu des résultats positifs de PCR sur des prélèvements conjonctivaux (56).

Selon une série de cas en Italie, on retrouve des manifestations cutanées tels qu'une éruption érythémateuse (15.90%), un urticaire généralisée (3.4%) et des vésicules de type varicelle (1.13%) (57).

D'autres signes habituels d'infection virale comme les adénopathies, étaient presque inexistantes. Tous les symptômes ne sont pas spécifiques, de sorte que le diagnostic différentiel comprend un large éventail d'infections, particulièrement des troubles respiratoires qui ne peuvent être distingués cliniquement.

2. Diagnostic Paraclinique

2.1. Biologie

Les signes biologiques les plus éloquents ont été rapportés dans une grande étude de cohorte de Chine (58).

À l'admission, la lymphopénie était présente chez 83% des patients, une thrombopénie chez 36% et une leucopénie chez 34%. Chez la plupart des patients, la protéine C-réactive était élevée à des niveaux modérés. Des taux augmentés de l'enzyme alanine aminotransférase (ALAT) et de D-dimères étaient moins fréquents. La majorité des patients avaient une procalcitonine normale à l'admission.

Les patients atteints d'un tableau sévère présentaient des anomalies biologiques plus importantes (y compris lymphopénie et leucopénie) que ceux atteints de symptômes modérés. Cela a été observé dans une grande étude rétrospective de patients hospitalisés à Wuhan. Le nombre de lymphocytes et de leucocytes était plus faible chez les non-survivants. Chez ces derniers, les niveaux de ferritine sérique, de D-dimères, de troponine cardiaque I à haute sensibilité, de lactate déshydrogénase et d'IL-6 étaient également très élevés par rapport aux patients survivants. Les valeurs de D-dimères en particulier semblent avoir une valeur pronostique.

En plus des D-dimères, une méta-analyse de 341 patients a révélé que les niveaux de troponine cardiaque I n'étaient augmentés que chez les patients atteints de COVID-19 sévère (59). Il reste à voir si les niveaux de troponine peuvent aussi être utilisés comme facteur pronostique(60).

Dans une autre étude observationnelle rétrospective de 69 patients atteints de COVID-19 sévère, la diminution des niveaux d'interleukine-6 (IL-6) était étroitement liée à l'efficacité du traitement, tandis que son augmentation indiquait une exacerbation de la maladie. Les auteurs ont conclu que les variations des niveaux d'IL-6 peuvent être utilisées comme marqueur dans la surveillance des patients atteints de COVID-19 sévère (61).

2.2. [Imagerie](#)

Les radiographies thoraciques ont généralement une valeur limitée dans le diagnostic des stades précoces, en particulier dans l'évolution de la maladie bénigne; cependant, les résultats de la tomodensitométrie peuvent être présents tôt avant même l'apparition des symptômes. Les radiographies thoraciques sont très utiles dans les stades intermédiaires à avancés du COVID-19 avec des caractéristiques de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ainsi que le suivi (62)(63).

Les résultats les plus fréquents sont les opacités de l'espace aérien , qu'elles soient comme le verre dépoli (64)(65) . La distribution est le plus souvent bilatérale, périphérique et la zone inférieure est prédominante(64)(65).

Contrairement aux anomalies parenchymateuses, l' épanchement pleural est rare (3%)(65) La tomodensitométrie est désormais considérée comme le principal chercheur du COVID-19, créant une telle charge pour les services de radiodiagnostic et nécessitant des mesures de contrôle des infections intensives.

De plus, certains hôpitaux ont dédié des scanners spécifiques pour scanner les patients suspects de COVID-19, c'est pourquoi l'American College of Radiology estime que cela peut perturber la disponibilité des services de radiologie et recommande la radiographie pulmonaire portable comme outil de triage de première ligne (66)(67).

Très semblable à celle décrite dans le SARS et le MERS, une large variété de lésions pulmonaires a été décrite pour le COVID-19 en TDM thoracique (68). Les manifestations TDM et leurs caractéristiques les plus souvent retrouvées comprennent d'après deux revues de la littérature de Salehi et de Ye : opacités en verre dépoli (87 %), atteinte bilatérale des lésions (80 %), distribution périphérique (75 %), atteinte multilobaire (89 %), topographie postérieure des lésions (80 %) et condensations parenchymateuses (33 %) (Figures 6-7) (69)(70). Ces opacités en verre dépoli ont été rapportées comme étant arrondies, nodulaires ou ayant un pattern de crazy-paving (observé davantage dans un stade plus tardif) (Figures 6 et 7). Les lobes moyens sont les moins touchés, et les lobes inférieurs sont les plus atteints par la pneumopathie. Les opacités en verre dépoli pures ou associées à des condensations étaient un des patterns le plus fréquemment retrouvé (71)

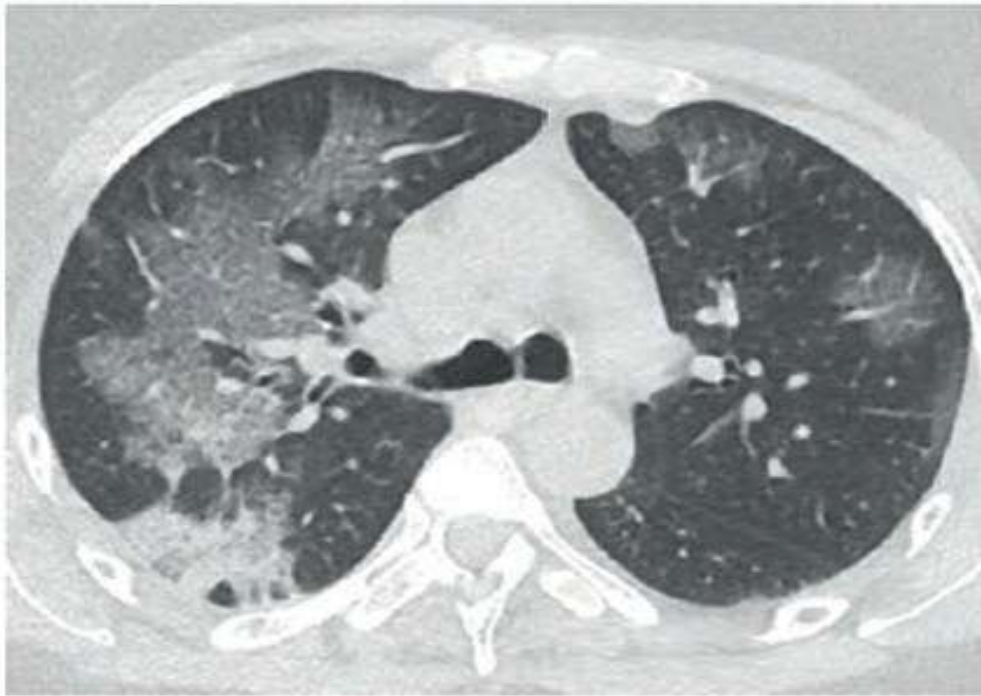


Figure 6. Plages de verre dépoli bilatérales de topographie mixte (périphérique et centrale), par endroit nodulaire comme à gauche, avec condensation débutante sous-pleurale dans le segment postérieur du lobe supérieur droit (72)



Figure 7. Image typique de 'crazy paving' caractérisée par des réticulations périlobulaires et intralobulaires au sein des plages de verre dépoli. L'atteinte est bilatérale à prédominance sous-pleurale(72)

La fréquence de ces signes varie en fonction des études et de la progression de la maladie. D'autres signes tels que l'élargissement des vaisseaux au sein des opacités en verre dépoli, des masses/nodules, les signes du halo ou du halo inversé, et des opacités linéaires dont l'épaississement des septums interlobulaires ont été décrits de manière variable (Figure 8) (73). La présence d'un épanchement pleural ou d'un épaississement pleural isolé ou adjacent aux lésions a aussi été décrit dans l'atteinte pleurale (71)(70)

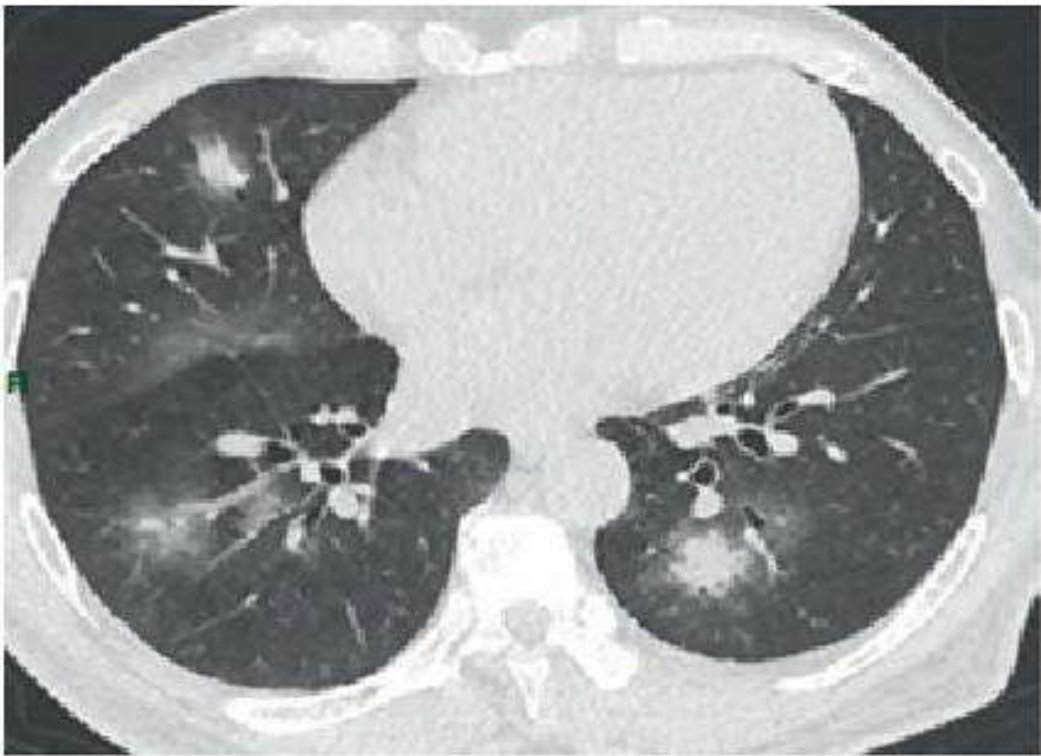


Figure 8 : Condensations nodulaires bilatérales entourées de verre dépoli (signe du halo), observées dans la pneumonie organisée. Présence également d'une plage de verre dépoli lobaire moyenne(72)

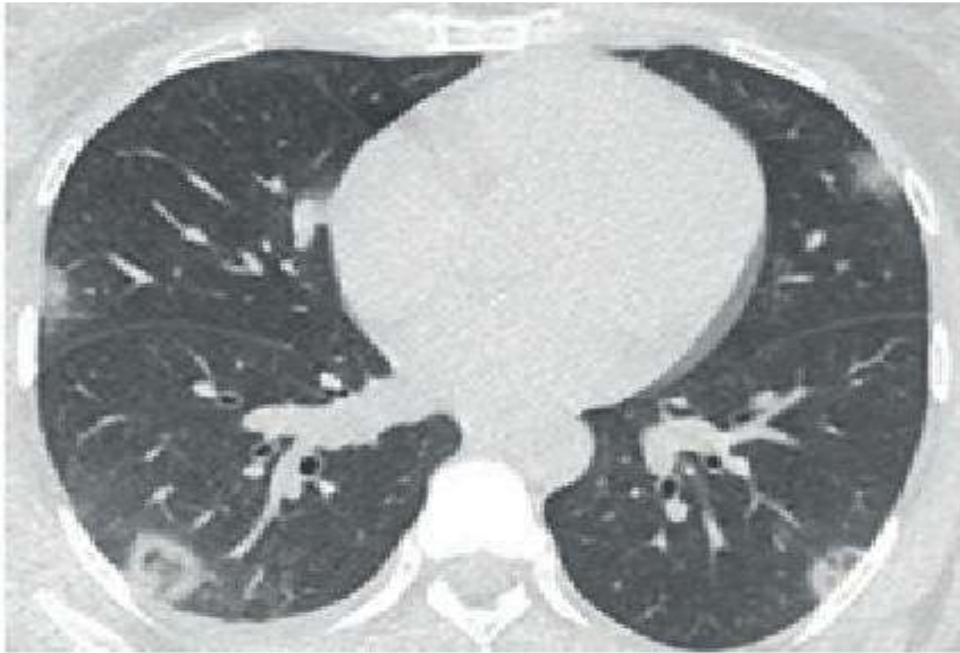


Figure 9. Plages nodulaires focales de verre dépoli de topographie périphérique, entourées d'un anneau de consolidation alvéolaire au niveau des lobes inférieurs (signe du halo inversé, évoquant également un aspect de pneumonie organisée).(72)

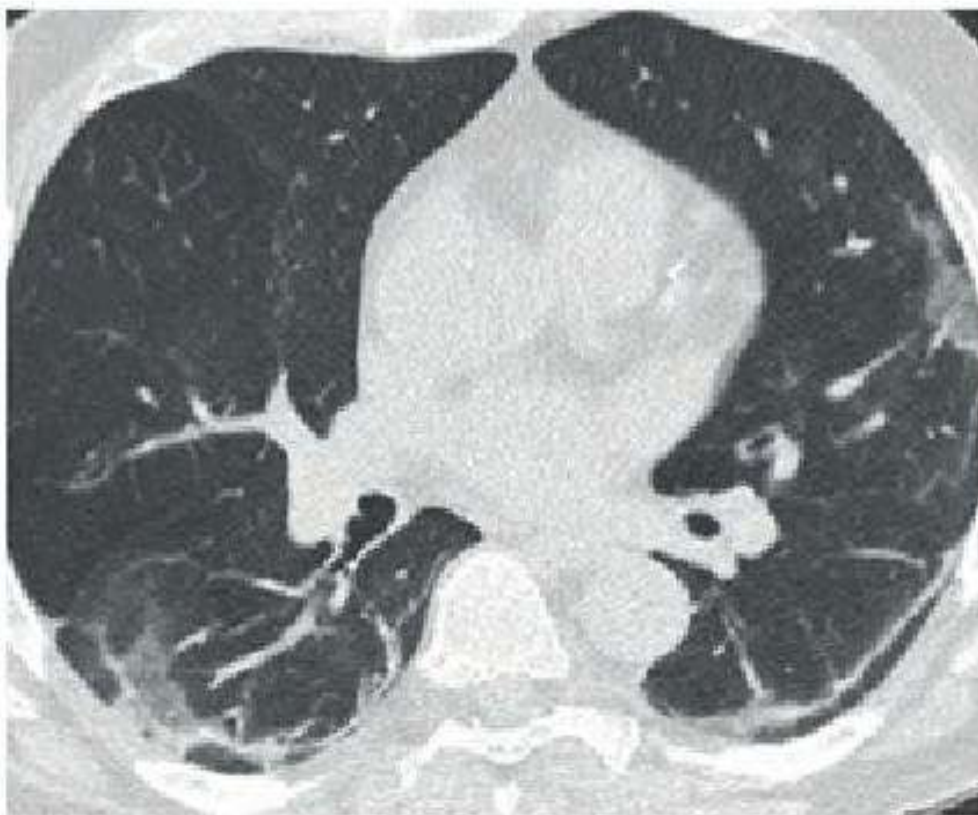


Figure 10. Bandes de condensations curvilignes sous pleurales dans les régions postérieures, évoquant également des lésions de pneumonie organisée.(72)

▪ Classification COVID-19 CO-RADS

La classification CO-RADS est un système de notification standardisé pour les patients suspectés d'infection à COVID-19, développé pour une prévalence modérée à élevée.

Il s'agit d'un système de classification proposé pour les radiologues aux Pays-Bas et toujours en cours d'élaboration.

Sur la base des résultats de la tomodensitométrie, le niveau de suspicion d'infection au COVID-19 est classé de très faible ou CO-RADS 1 à très élevé ou CO-RADS 5 et la gravité et le stade de la maladie sont déterminés avec des remarques sur la comorbidité et un diagnostic différentiel.

CORADS-1 a une valeur prédictive négative élevée chez les patients ayant des plaintes pendant quatre jours ou plus.

CORADS 5 a une valeur prédictive positive très élevée compte tenu du fort risque a priori de cette épidémie.

La variation interobservateur de CORADS 2-4 est encore élevée et a une faible valeur négative et prédictive.

L'interprétation des résultats de la TDM doit être combinée avec les symptômes cliniques et la durée des symptômes car une TDM peut être négative dans les premiers jours d'une infection légère(74)

▪ CORADS 1(75)

Implique un *très faible niveau de suspicion* d'atteinte pulmonaire par COVID-19 sur la base des résultats d'un scanner normal ou d'un scanner d'étiologie non infectieuse

Il n'y a aucune anomalie et la PCR était négative

▪ CORADS 2(75)

Implique un *faible niveau de suspicion* d'atteinte pulmonaire par COVID 19 sur la base des résultats de scanner thoracique dans les poumons qui sont typiques de l'étiologie infectieuse qui sont considérés comme non compatibles avec COVID-19, comme un signe d'arbre dans le bourgeon, un motif nodulaire centrilobulaire, une consolidation lobaire ou segmentaire et une cavitation pulmonaire. Il n'y a pas d'opacités de verre dépoli.

▪ CORADS 3(75)

Implique des *résultats équivoques* pour l'atteinte pulmonaire du COVID 19 sur la base de caractéristiques scannographiques qui peuvent également être trouvées dans d'autres pneumonies virales ou étiologies non infectieuses.

Les résultats engendrent un verre dépoli périhilaire, un verre dépoli extensif homogène épargnant certains lobules pulmonaires secondaires, ou du verre dépoli avec un épaississement septal interlobulaire lisse avec ou sans épanchement pleural en l'absence d'autres résultats scannographiques typiques.

▪ CORADS 4(75)

Implique un *niveau élevé de suspicion* d'atteinte pulmonaire par COVID 19 sur la base des résultats du scanner thoracique qui sont typiques pour COVID-19 mais montrant un certain chevauchement avec d'autres pneumonies (virales), les lésions *ne* sont *pas* situées en contact avec la plèvre viscérale ou sont situées de manière strictement unilatérale, sont dans une distribution péribronchovasculaire prédominante ou se superposent à des anomalies pulmonaires pré existantes diffuses sévères.

- **CORADS 5(75)**

Implique un *niveau très élevé de suspicion* d'atteinte pulmonaire par COVID-19 sur la base des résultats scannographiques typiques. *Les caractéristiques obligatoires* sont des opacités en verre dépoli, avec ou sans consolidation, dans les régions pulmonaires proches des surfaces pleurales viscérales, y compris les fissures, et une distribution bilatérale multifocale.

- **CORADS 6(75)**

Il a été introduit pour indiquer un COVID-19 prouvé, comme signifié par un test RT-PCR positif pour l'acide nucléique spécifique du virus, et des plages de verre dépoli bilatérales.

3. Diagnostic positif

3.1. LA RT-qPCR

En plus de la présentation clinique, des marqueurs biologiques et de l'imagerie qui contribuent également au diagnostic du COVID-19, la confirmation de cette maladie virale est faite par l'identification de l'ARN du SRAS-CoV-2 dans des échantillons biologiques. Dans ce contexte de, la détection du génome viral (ARN) dans les voies aériennes supérieures (lénasopharynx ou l'oropharynx) est l'un des piliers du diagnostic de l'infection provoquée par SRAS-CoV-2. Elle se fait concrètement en analysant la présence du virus sur un écouvillon nasopharyngé prélevé chez un patient suspect(76)

La RT-qPCR permet de quantifier la charge virale dans un échantillon et parallèlement de mesurer l'évolution au cours du temps. L'analyse par RT-qPCR vient toutefois en complément d'autres investigations (cliniques, biologiques, et radiologiques).

Bien que la spécificité de la RT-qPCR pour le diagnostic de la COVID-19 soit élevée, sa sensibilité dépend du type d'échantillon, du moment du prélèvement, de la technique d'échantillonnage et de la qualité du test et de l'équipe de test aussi. Ce résultat doit être interprété à la lumière de l'ensemble des résultats : trop précoce ou trop tardif, il peut ne pas être informatif car le patient est dans la phase présymptomatique dans le premier cas, ou déjà en voie de guérison dans le second cas, avec dans ces deux cas une « charge virale indétectable ». Celle-ci est notoirement plus élevée la veille et les premiers jours de l'apparition des symptômes.(76)

Il faut également rappeler qu'un test parfait, spécifique et sensible à 100%, n'existe pas, et que le prélèvement lui-même peut être source de résultat négatif, par exemple à cause d'un prélèvement non conforme, parce qu'il est effectué à l'entrée des fosses nasales et non pas en site profond (au contact de la muqueuse du nasopharynx) comme recommandé. Le rendement de cette analyse dépend alors de facteurs multiples incluant le stade de l'infection, de l'expérience du médecin qui pratique l'écouvillonnage nasopharyngé mais aussi de la qualité de la méthode PCR utilisée.(76)

Nous notons aussi que, lorsque l'écouvillon nasopharyngé est difficile à obtenir, un échantillon oropharyngé est une alternative valable, celui-ci étant d'ailleurs la méthode de choix adoptée dans certains pays. Chez les patients hospitalisés, les échantillons des voies respiratoires inférieures (par exemple, les échantillons de lavage bronchoalvéolaire, les aspirations endotrachéales, et les expectorations peuvent également être analysées par RT-qPCR.

Les échantillons des voies respiratoires inférieures sont pourtant réservés à certains cas d'hospitalisation ou de soins intensifs.

Nous rappelons que la RT-qPCR a été utilisée sur d'autres types d'échantillons, notamment des échantillons de sang ou de matières fécales, mais ceux-ci ne sont jamais utilisés pour le bilan diagnostique.

3.2. Tests immunologiques ou tests sérologiques

Des tests immunologiques permettent de mesurer des anticorps (IgM et IgG circulants) de patients atteints de COVID-19.

On distingue les tests ELISA et les tests immunochromatographiques. Ces derniers incluent les tests rapides de détection d'anticorps et les tests rapides de détection d'antigène.

3.3. L'ELISA (Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée)

C'est une technique immuno-enzymatique de détection qui se fait en laboratoire et qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps sur un substrat. L'utilisation d'anticorps monoclonaux rend la détection spécifique et la réalisation d'une gamme en parallèle permet de quantifier les anticorps du patient présents dans le sang. Plusieurs tests sont commercialisés dont anti-SRAS-CoV-2 ELISA IgG (77). Une réaction enzymatique rend toutefois cette technique dépendante de la température, du pH et de l'éclairement.

Le test ELISA ne peut être effectué sur une goutte de sang. Alors ce n'est pas un test rapide et il n'est pas réalisable au lit du malade.

3.4. Les tests rapides immunochromatographiques sur bandelette de nitrocellulose

Par opposition au test ELISA, ce sont des tests rapides qui permettent d'établir un diagnostic en quelques minutes (<15 minutes). Une réaction chimique, enzymatique ou immunologique fait apparaître une coloration particulière permettant d'interpréter immédiatement le résultat.

Ce test détecte la présence d'anticorps humains anti-SRAS-CoV-2 dans les échantillons de sérum (76).

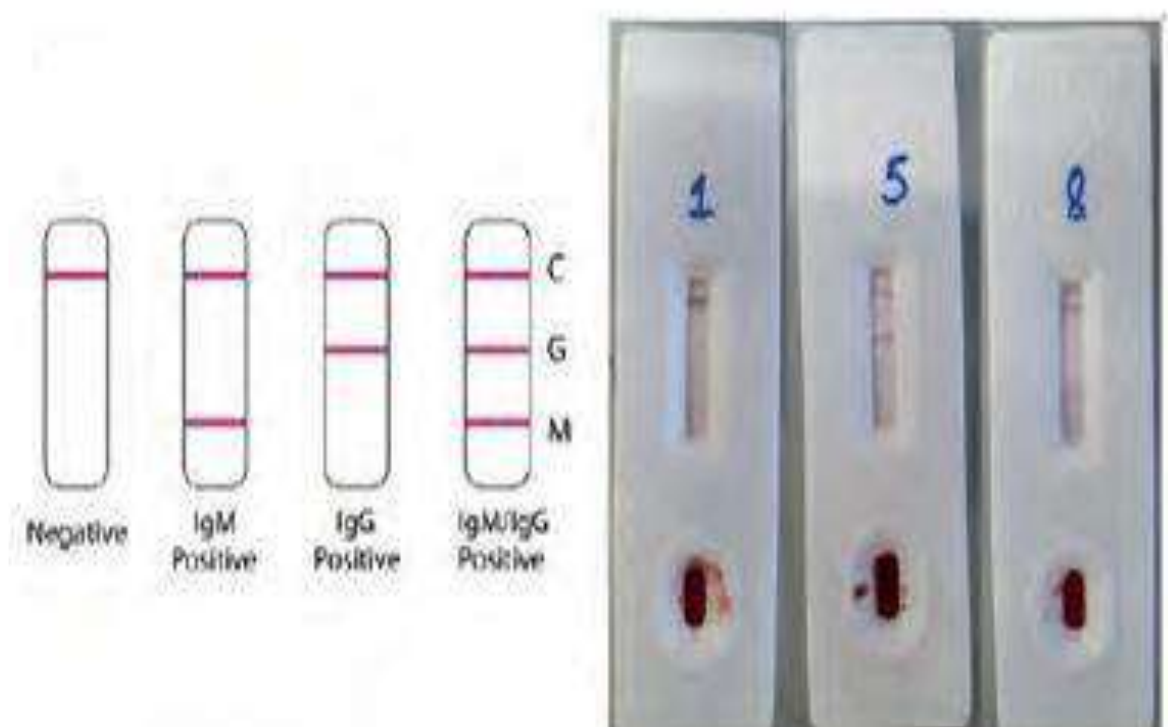


Figure 11. Test Immunochromatographique du COVID-19 sur bandelette de nitrocellulose : 1) Test négatif – 5) Présence d'IgG++ et d'IgM+ – 8) IgM++

3.5. [Les tests rapides de détection des antigènes du virus SRASCoV-2](#)

Ce test « COVID-19 Ag Respi-Strip diagnostic assay » est un test immunochromatographique développé par la firme belge Coris Bioconcept pour la détection rapide de l'antigène CoV-2 du SRAS sur un échantillon nasopharyngé (78)(79). Il a été mis au point pour identifier les patients COVID-19 positifs. A ce titre c'est un test de screening rapide, qui constitue une alternative à la RT-qPCR, et permet également de prendre rapidement des décisions cliniques et de quarantaine. Ce test a une sensibilité inférieure à 60% et une spécificité de 99.5%. Il est positif chez les patients présentant une charge virale élevée. Sa faible sensibilité constitue donc un handicap majeur pour une utilisation visant à détecter tous les cas suspects de COVID-19.

C. Les manifestations ORL :

1. Etude épidémiologique :

1.1. Fréquence des symptômes ORL :

La fréquence des manifestations ORL chez les patients Covid-19 positifs est importante, et varie d'une étude à l'autre.

Dans étude indienne, la fréquence des manifestations ORL selon Panda (80) est de 42.6%, alors que dans une étude italienne leur fréquence atteint 73.6% selon Vaira (81).

Tableau III. Fréquence des symptômes ORL selon les auteurs

Auteurs	Nombre de cas	Fréquence des symptômes
Panda 2020 (80)	225	42.6
Salepci 2020 (82)	223	65.5
Vaira 2020(81)	72	73.6
Notre étude	127	45

1.2. Répartition selon l'âge :

Dans notre série, tous les âges ont été concernés, avec des extrêmes de 13 et 70 ans. La moyenne d'âge est de 35.7 ans. La tranche d'âge la plus touchée se situait entre 30 et 39 ans avec une fréquence de 31.5%.

Tableau IV. L'âge moyen selon les auteurs

Auteurs	Nombre de cas	Moyenne d'âge (années)
Guan2020(83)	1099	47,0
Chen 2020(84)	99	55.5
Chang2020(85)	13	34
Panda 2020(80)	225	34.96 ± 13.4
Salepci 2020(82)	223	51
Vaira 2020(81)	72	49,2 ± 13,7
Lechien 2020 (86)	417	36.9±11.4
CarolH.Yan 2020(87)	128	48.25

1.3. Répartition selon le sexe

Dans notre série, nous avons une prédominance féminine, avec 72% des cas, et 28% des hommes, avec un sexe ratio (femme/homme) de 2.56 Dans l'ensemble des séries, le pourcentage des femmes varie entre 28% et 63.1%.

Tableau V. Pourcentage des malades de sexe féminin

Auteurs	Nombre de cas	Sexe féminin (%)
Salepci 2020(82)	223	49.3
Vaira 2020(81)	72	62.5
Guan2020(83)	1099	41,90
Chen2020(84)	99	32
Panda 2020(80)	225	28
Lechien 2020(86)	417	63.1
CarolH.Yan 2020(87)	128	52.34

1.4. Antécédents personnels :

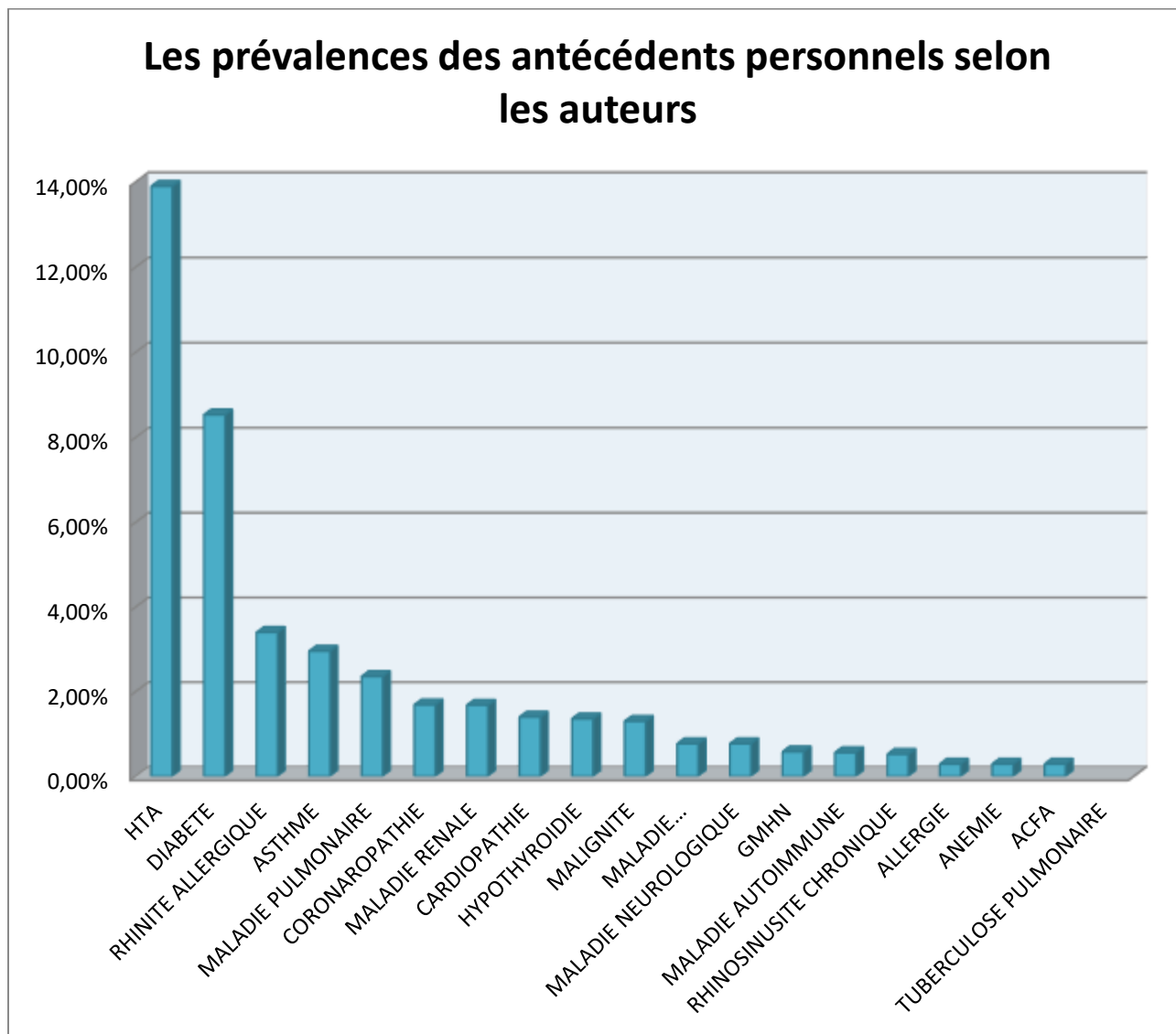
Le diabète et l'hypertension artérielle restent de loin les antécédents les plus fréquents dans toutes les études.

Selon Salepci (82) 18,39% des cas étaient diabétique , et 33,18% étaient hypertendus.

Tableau VI. Les antécédents selon les auteurs

antécédents	Panda (80)	Salepsi (82)	Lechien(86)	Notre étude	Guan(88)	carol H.yan(89)
Diabète	5,78%	18,39%	1,68%	7,02%	7,40%	10,93%
Rhinite allergique			15,11%	5,26%		
Hypothyroïdie	0,89%		5,52%	1,75%		
HTA	3,56%	33,18%	6,24%	3,51%	14,90%	17,18%
Maladie pulmonaire chronique	8,07%		0,48%	2,50%		3,12%
Asthme	0,89%		6,71%			10,15%
Cardiopathie			2,16%			6,25%
Maladie neurologique	0,44%	2,24%	1,92%			
Malignité	0,44%	1,79%			0,90%	4,68%
Maladie rénale	0,89%	5,38%			0,70%	3,12%
Tuberculose pulmonaire	0,44%					
Coronaropathie		7,62%			2,50%	
Maladie auto-immune		3,14%			0,20%	
Rhinosinusite chronique		3,14%				
Maladie cérébrovasculaire		0,90%			1,40%	2,34%
Allergie				1,75%		
Anémie				1,75%		
GNMH				3,51%		
ACFA				1,75%		

Et pour résumer, ce graphique montre les prévalences des antécédents selon les auteurs



Graphique 11. Les prévalences des antécédents personnels selon les auteurs

2. Etude clinique :

2.1. La symptomatologie clinique :

Selon Guan(83), les maux de gorge étaient le symptôme les plus fréquents (13.92%), suivis de l'obstruction nasale (4.82%). De même, une étude indienne (90) rapporte l'obstruction nasale comme le symptôme prédominant (29.7%) suivi de l'anosmie (18.92%).

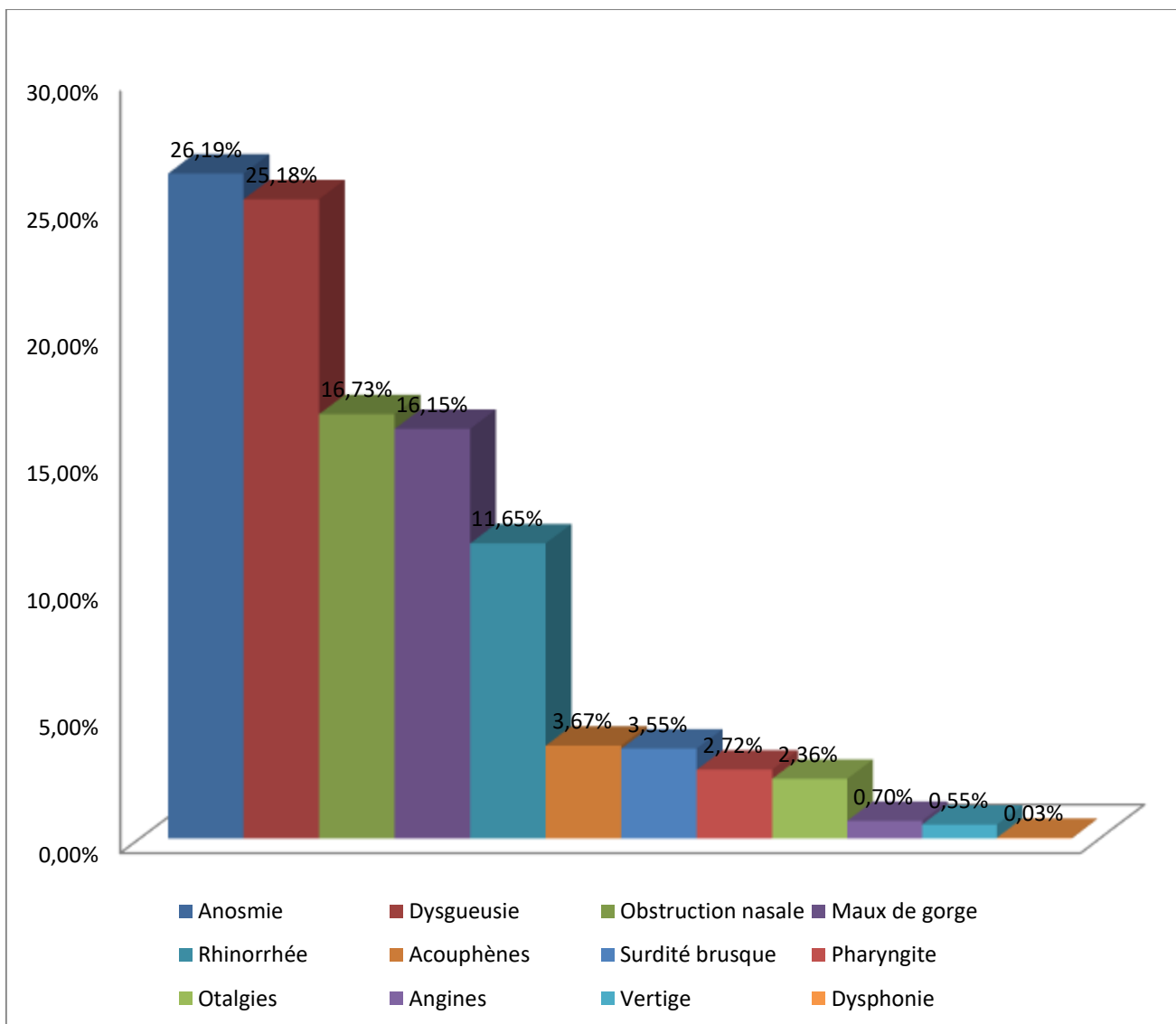
Selon des études européennes, l'anosmie et la dysgueusie sont bien plus franches, comme pour Salepci (82) et Lechien (86) où l'anosmie présente 31.83% et 68.10% des cas et la dysgueusie avec 34.52% et 82% des cas respectivement.

Les résultats de notre étude montrent une prédominance de l'anosmie avec 37.8% des cas, puis la dysgueusie avec 26.8% des cas.

Tableau VII. Symptômes ORL liées au Covid-19 selon les auteurs

Études	Nombre de cas	Rhinorrhée	Obstruction nasale	Anosmie	Pharyngite	Maux De gorge	Angines	Dysgueusie	Otalgies	Vertige	Surdité brusque	Dysphonie	Acouphènes
Wang 2020(91)	4	1	1										
Guan 2020 (88)	1099		53		19	153	23						
Chen 2020(84)	99	4				5							
Chang 2020(85)	13	1	8										
Vaira 2020(81)	72	13	11	44		37		35					
Speth 2020 (93)	103	36	50	63									
Salepci 2020(82)	223	26	37	71		58		77	6	5	2		
Panda2020 (80)	225	20	3	29	61			39		7			
Chaurasia2020 (90)	465	47	138	88				74	10		12		
Lechien 2020(86)	417	139	194	284		128		342	61				
Klopfenstein 2020	114	31	16	54			46		6	4			
Carol H. Yan 2020(87)	128	17	35	75		55		70					
Savtale 2021(114)	180	38		100		85		106			98		120
Notre étude	127	8	1	48	9	7		34				1	
Total	3269	381	547	856	89	528	23	823	77	18	116	1	120

Présentant 26.19% des cas, l'anosmie est le symptôme le plus fréquent parmi les manifestations ORL du Covid 19, suivi de la dysgueusie (25.18%), l'obstruction nasale (16.73%), les maux de gorge (16.15%), la rhinorrhée (11.65%), les acouphènes (3.67%), la surdité brusque (3.55%), la pharyngite (2.72%), les otalgies (2.36%), les angines (0.70%), les vertiges (0.55%) et la dysphonie (0.03%)



Graphique 12. Fréquence des manifestations ORL au cours du Covid-19 selon les auteurs.

Il y a un manque de discussion sur la relation entre le COVID-19 et l'audition malgré la littérature considérable sur le COVID-19 et les divers symptômes associés au virus.

Des études histopathologiques de patients atteints de surdité brusque ont montré une perte de cellules ciliées et de cellules de soutien de l'organe de Corti, sans infiltrat de cellules inflammatoires, ce qui suggère que la pathologie de la surdité brusque idiopathique peut être liée à des voies de stress cellulaire(94)

On pense que le SRAS-CoV-2 provoque une réponse inflammatoire et une augmentation des cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale α , l'interleukine 1 et l'interleukine 6. Une entrée directe dans la cochlée et une inflammation conduisant à un stress cellulaire sont des mécanismes impliqués en cas de surdité neurosensorielle persistante et pourrait survenir dans le cas de l'infection par le SRAS-CoV-2(95)

Une perte auditive peut être provoquée par certaines infections virales, la plupart d'entre elles endommageant généralement les cellules de l'oreille interne (96); certains virus peuvent également affecter le tronc cérébral auditif(97).

Des symptômes otoneurologiques liés au coronavirus, tels que des troubles de l'équilibre et des acouphènes, ont été décrits jusqu'à présent (98) (99) (100) (101), car les capacités neurotrophiques et neuroinvasives sont typiques de certains coronavirus (102)Des études antérieures sur d'autres infections à coronavirus ont montré une atteinte cérébrale, focalisant l'attention sur la possible déficience neuroauditive suite à cette infection (103).

Les effets du SRAS-CoV-2 sur le tissu neuronal pourraient être dus à une infection directe du système nerveux central ou liés à une lésion vasculaire causée par une vascularite ou une vasculopathie, de manière similaire au mécanisme décrit pour le virus varicelle-zona (VZV) et le virus de l'immunodéficience (VIH) (103) (104)

Des études ont rapportés des cas de paralysie faciale périphérique associés au Covid-19, unilatérale ou bilatérale, avec d'autres manifestations du syndrome de Guillain-Barré(105) (106) (107) (108), mais SRAS-COV2 n'a pas été détectée dans les cas qui ont subi une ponction lombaire, ce qui correspond à une étude récente qui n'a pas réussi à démontrer l'ARN viral de Covid-19 dans le LCR des patients présentant des syndromes neurologiques différents (109)

Les mécanismes possibles liés aux lésions nerveuses dans la paralysie idiopathique du nerf facial comprennent l'ischémie du *vasa nervorum* et la démyélinisation induite par un processus inflammatoire (109).

Des microthrombus et d'autres changements vasculaires ont été régulièrement signalés dans plusieurs études post - mortem (110) et peuvent être impliqués dans le développement de l'ischémie du nerf facial dans Covid-19 patients. Des dommages viraux directs ou une réaction auto-immune envers l'inflammation nerveuse produisant une inflammation seraient des mécanismes alternatifs ou contribuant au dysfonctionnement.

Deux cas de névrite vestibulaire ont été signalés(111) (112), les patients ont présenté, en plus du test PCR Covid-19 positif, un vertige rotatoire continu d'apparition soudaine et des vomissements, sans acouphènes, ni perte auditive ni trouble de la marche.

Une nouvelle entité clinique est apparue récemment, qu'on a appelé « langue COVID-19 ». Dans le contexte d'une pandémie causée par un virus encore peu connu, la tentative d'identification des caractéristiques cliniques pouvant être liées à cette infection virale est louable.

Les principales caractéristiques de la «langue Covid-19» sont : une glossite avec fentes latérales, papillite linguale antérieure «temporaire» due au gonflement de la langue et frottement avec les dents, et une glossite avec dépapillation inégale et une stomatite aphteuse(113).

2.2. Durée des symptômes :

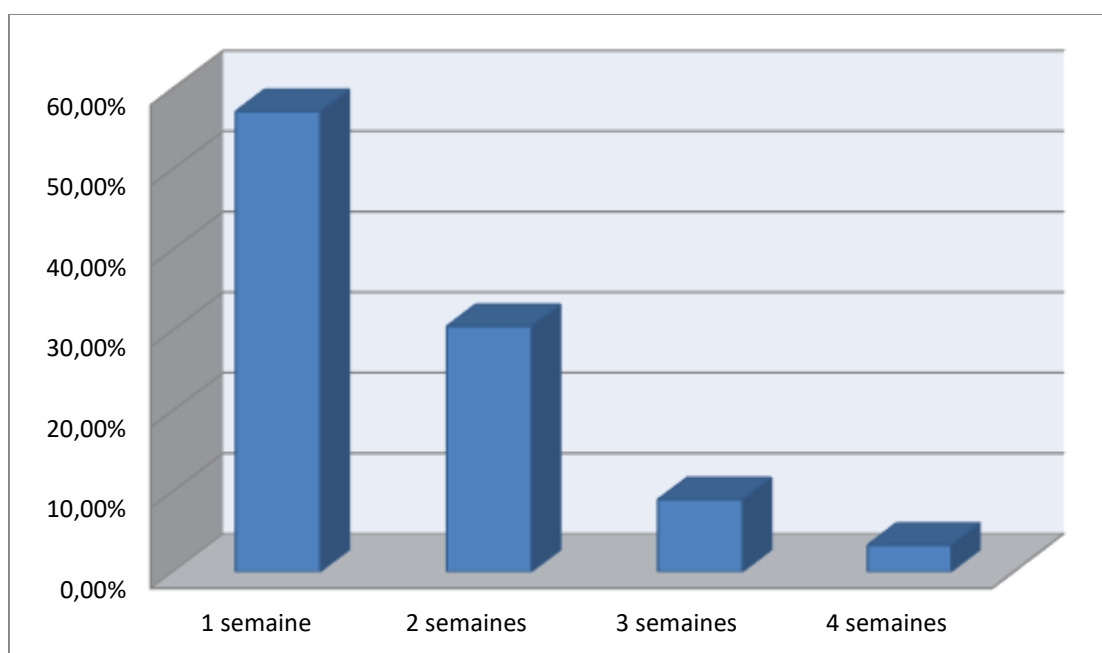
D'après une étude indienne(114), la durée moyenne de l'anosmie était de 20.7 jours, 18 jours pour la dysgueusie, 17 jours pour les maux de gorge et 13 jours pour la surdité brusque.

Bien que l'étude de la durée d'évolution des différents symptômes ORL du Covid-19 soit importante, la majorité des auteurs se sont limités, jusqu'à maintenant, aux durées d'évolution de l'anosmie et la dysgueusie dans leurs travaux.

Selon Lechien(86), 68% des patient ayant présenté une anosmie ont récupéré pendant la première semaine, alors que dans notre étude, 56.25% en récupéré leurs fonction olfactive pendant la deuxième semaine.

Tableau VIII. Durée d'évolution de l'anosmie selon les auteurs

	1 semaine	2 semaines	3 semaines	4 semaines
Lechien 2020(86)	68,00%	28,80%	3,20%	0,00%
Vaira 2020(81)	85,29%	11,76%	2,95%	0,00%
Panda 2020(80)	62,22%	28,89%	6,67%	2,22%
Klopfenstein2020(115)	46,00%	35,00%	14,00%	5,00%
Lee 2020(116)	58,64%	22,28	10,45%	8,63%
Notre étude	22,91%	56,25%	16,67%	4,17%

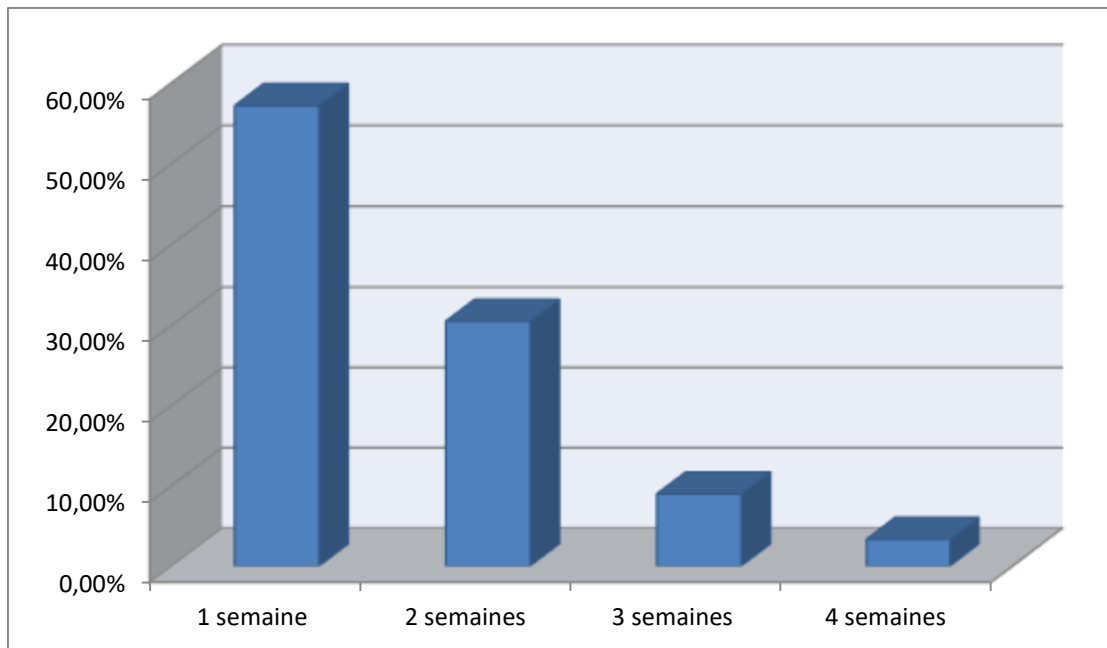


Graphique 13. Moyennes des durées d'évolution l'anosmie selon les auteurs

Pour Panda, concernant la dysgueusie, 66.66% des patients ont récupéré durant la première semaine, alors que 22.22% des patients ont récupéré leur fonction gustative normale pendant la deuxième semaine.

Tableau IX. Durée d'évolution de la dysgueusie selon les auteurs

	1 semaine	2 semaines	3 semaines	4 semaines
Panda 2020(80)	66,66%	22,22%	8,87%	2,25%
Lee 2020(116)	56,5%	21,47%	11,3%	10,72%
Vaira 2020(81)	82,06%	15,38%	2,56%	0%
Notre étude	32,35%	55,88%	11,77%	0%



Graphique 14. Moyennes des durées d'évolution de la dysgueusie selon les auteurs

L'association possible entre le COVID-19 et les troubles de l'odorat et du goût a tout d'abord été relevée par les médecins Iraniens, qui ont constaté en Mars 2020 une véritable épidémie de troubles de l'odorat parallèlement au développement de la pandémie de COVID-19 ; avec une corrélation marquante entre le nombre de patients rapportant des plaintes olfactives et le nombre de cas COVID-19 confirmés (117). Après, cela a également été rapporté en Italie, où 34% des patients COVID-19 hospitalisés rapportaient des plaintes d'odorat ou de goût(118), Puis, aux Royaume-Unis où 59% des patients identifiés comme étant atteints du COVID-19 rapportaient des plaintes similaires(119)

D'autres études, notamment chinoises, faites sur des patients atteints d'une forme sévère de COVID-19 et hospitalisés montrent une fréquence faible de troubles de l'odorat et/ou du goût (120), vu leur intérêt plus orienté vers les manifestations générales et pulmonaires au début de la pandémie.

Certes, les troubles olfactifs et gustatifs semblent très fréquents chez les patients COVID-19, en particulier non-hospitalisés, mais la fréquence exacte des anosmies et dysgueusies liée au COVID-19 reste encore indéterminée à l'heure actuelle, compte tenu du manque de dépistage systématique.

3. Dysfonctionnement Olfactif lors du Covid-19

3.1. Rappel physiologique :

On définit une odeur est définie comme une impression particulière découlant de l'action de certaines substances chimiques sur le système olfactif.

Plus précisément comme une « forme », au sens employé par les psychologues, c'est-à-dire une structure dont les éléments ne peuvent pas être séparés sans modifier l'identité de l'ensemble.

La possibilité de détection d'une molécule remonte aux procaryotes. Ce système de détection chimique a évolué vers quatre modalités : le système olfactif principal et accessoire (l'organe olfactif et l'organe voméronasal), le système gustatif, et le système trigéminal. Ces quatre systèmes diffèrent par leur neuroanatomie, les qualités de leurs récepteurs, et les processus d'intégration centrale.

3.1.1. Transmission des molécules odorantes dans les cavités nasales : l'aéroportage

C'est la première étape de la physiologie olfactive. On qualifie ainsi le transport mécanique des molécules odorantes à travers les cavités nasales jusqu'à leur dépôt sur le mucus en regard du neuroépithélium olfactif. L'air venant du milieu extérieur, au cours de la ventilation, pénètre à travers les voies respiratoires supérieures, ou extra-thoraciques comprenant notamment le nez et la bouche.

Le nez, appartenant au massif facial, est composé de parties molles cartilagineuses et de parties dures osseuses. L'os ethmoïde (figure 10) fait partie à la fois du fond des fosses nasales et de la base de crâne. Encastré dans l'os frontal, impair et symétrique, il est composé de quatre parties : la lame verticale, la lame criblée horizontale et deux masses latérales. La lame horizontale criblée est, comme son nom l'indique, une véritable lame osseuse horizontale, allongée d'avant en arrière.

Elle sépare entre les bulbes olfactifs situés en haut, et les fosses nasales situées en bas. Criblée de nombreux petits foramens ou orifices, elle permet ainsi le passage des filets nerveux olfactifs (121)

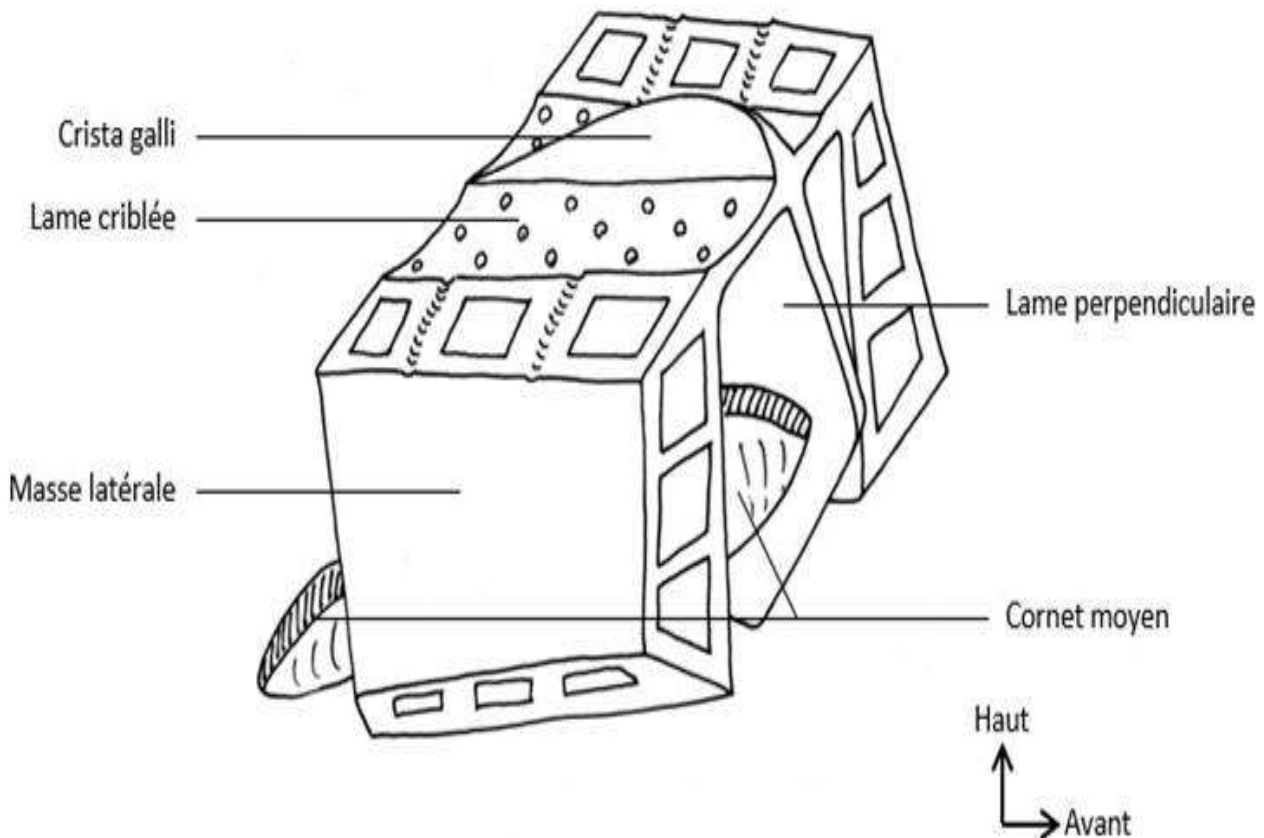


Figure 12. Vue générale de l'os ethmoïde(122)

Les molécules odorantes atteignent la cavité nasale par voie directe à travers le nez, ce que nous appelons une odeur, ou bien par voie rétronasale via la cavité buccale, que nous qualifions d'arôme (123)

Les molécules odorantes vont venir au contact du neuroépithélium olfactif situé à « la face inférieure de la lame criblée de l'ethmoïde, la partie haute du septum et sur la face médiale du cornet nasal moyen aussi » (124).

L'air nasal et les molécules odorantes qu'il contient, lors d'une inspiration, pénètrent la cavité nasale. La relation entre le stimulus olfactif et la réponse neurophysiologique reste complexe et dépend de deux paramètres essentiels : les propriétés physicochimiques des molécules odorantes et le débit aérien nasal (125).

3.1.2. Traversée du mucus : les évènements péri-récepteurs

Sur la surface de la muqueuse naso-sinusienne, le mucus nasal sécrété par les glandes de Bowman est une interface aqueuse entre l'air (contenant les molécules odorantes) et les récepteurs situés sur les dendrites des neurones olfactifs primaires (NOP). Toute molécule odorante qui parvient en regard du neuroépithélium olfactif doit traverser ce film de mucus qui tapisse le neuroépithélium olfactif. Ce mucus est constitué essentiellement d'eau (95 %), de mucopolysaccharides (2 %), de lysozyme et d'autres enzymes, de glycoprotéines, d'anticorps et de protéines de transport des molécules odorantes (olfactory-binding protein, OBP) (126).

Les évènements péri-récepteurs sont les mécanismes mis en jeu face aux molécules odorantes dans le mucus. Ils reposent sur les OBP et sur des enzymes métabolisant des substances xénobiotique (xenobiotic metabolizing enzymes, XME).

Les OBP peuvent se lier à un nombre important de molécules olfactives différentes mais sans grande sélectivité. Elles sont sécrétées par les glandes de la muqueuse nasale, notamment les glandes de Bowman. Ces OBP auraient pour fonction de transporter les molécules odorantes hydrophobes de l'air aux récepteurs olfactifs mais aussi d'éliminer l'excès d'odorants des récepteurs.

Les XME appartiennent à une large famille d'enzymes permettant d'éliminer les molécules xénobiotiques (127) (128). Les possibilités de pénétration de ces molécules vers le cerveau par voie olfactive expliqueraient l'importance des XME au niveau de l'organe de l'odorat. Les molécules odorantes étant de petites molécules hydrophobes, elles s'avèrent d'excellents substrats pour les XME. L'inhibition de ces enzymes au niveau nasal induit une accumulation de molécules odorantes autour des récepteurs, alors une augmentation de la réponse induite par ces molécules

❖ Neuroépithélium olfactif

Le neuroépithélium olfactif est le seul système olfactif chez l'homme. C'est l'élément central du système olfactif principal. Il tapisse la face inférieure de la lame criblée de l'ethmoïde mais aussi la partie haute du septum et de la face médiale du cornet moyen.

Il est privé de vascularisation, et comporte trois types de cellules : les neurones olfactifs primaires (NOP), des cellules de soutien, et plusieurs types de cellules basales dont les cellules souches olfactives. Chaque NOP a une double polarité. L'axone qui se termine dans les glomérules du bulbe olfactif naît du pôle basal. Du pôle apical naît la dendrite et se termine par un renflement qui porte de nombreux cils immobiles.

Les cils baignent dans la couche inférieure du mucus et portent les récepteurs olfactifs.

Il existe une grande variabilité des poches de liaison de ces récepteurs, ce qui explique leur grande capacité à se lier avec des molécules odorantes très différentes.

Le NOP rassemble les fonctions de récepteur du stimulus chimique et de transducteur. La fixation d'une molécule odorante sur un récepteur active une protéine G qui stimule de manière sélective une adénylate cyclase de type III responsable de la production d'AMPC. Lorsqu'il est en concentration suffisante dans le cytoplasme, cet AMPC, assurant le rôle de second messenger, active l'ouverture de canaux ioniques permettant l'entrée de Ca^{++} . Ce Ca^{++} joue le rôle de second messenger en permettant l'ouverture de canaux Cl^- , induisant une sortie de Cl^- qui amplifie la dépolarisation.

L'amplitude du courant récepteur ainsi généré varie selon la quantité de molécules odorantes détectées et la nature chimique du stimulus (127) (129).

Le potentiel récepteur va moduler l'émission de potentiels d'action dont le site générateur est probablement situé à la base du corps cellulaire du NOP. L'axone issu de son pôle basal n'est pas myélinisé.

Chaque NOP a une sélectivité olfactive qui est faible : un nombre important de molécules différentes peut exciter chaque NOP. Alors les propriétés de discrimination olfactive ne sont pas liées aux propriétés des NOP.

❖ Les nerfs olfactifs

Les axones des NOP s'associent en faisceaux comprenant une centaine de fibres enveloppées par des cellules gliales dites « cellules engainantes ». De telles gaines guident en permanence les axones se renouvelant sans cesse afin de ré-innervier le bulbe de manière ciblée (130). Il n'existe pas de myélinisation spécifique pour chaque axone.

❖ Bulbe olfactif

Le bulbe olfactif, qui est le premier relais du système olfactif, est constitué par un ensemble de modules fonctionnels nommés « glomérules ». Ce sont des ensembles définis de connections synaptiques entre des terminaisons axoniques et dendritiques. Dans chaque glomérule on trouve les axones des NOP qui se ramifient, des cellules mitrales et des interneurones. Chaque glomérule a une position déterminée et constante pour chaque individu. L'expression du récepteur joue un rôle clé dans la projection de l'axone du neurone olfactif primitif au niveau glomérulaire. Tous les messages venant des récepteurs olfactifs exprimant un récepteur donné convergent vers un même glomérule.

Par conséquent, l'image périphérique d'une odeur est formée dans le bulbe à travers l'ensemble unique des glomérules qui correspondent aux récepteurs de cette odeur. Cette organisation très particulière permet la transformation de la détection périphérique des odorants en une véritable « carte d'activation » neuronale dite carte 'odotopique' (127).

La forte convergence de nombreux axones stimulés simultanément par la même molécule odorante sur un nombre étroit de cellules mitrales permet une détection de signaux de très faible intensité.

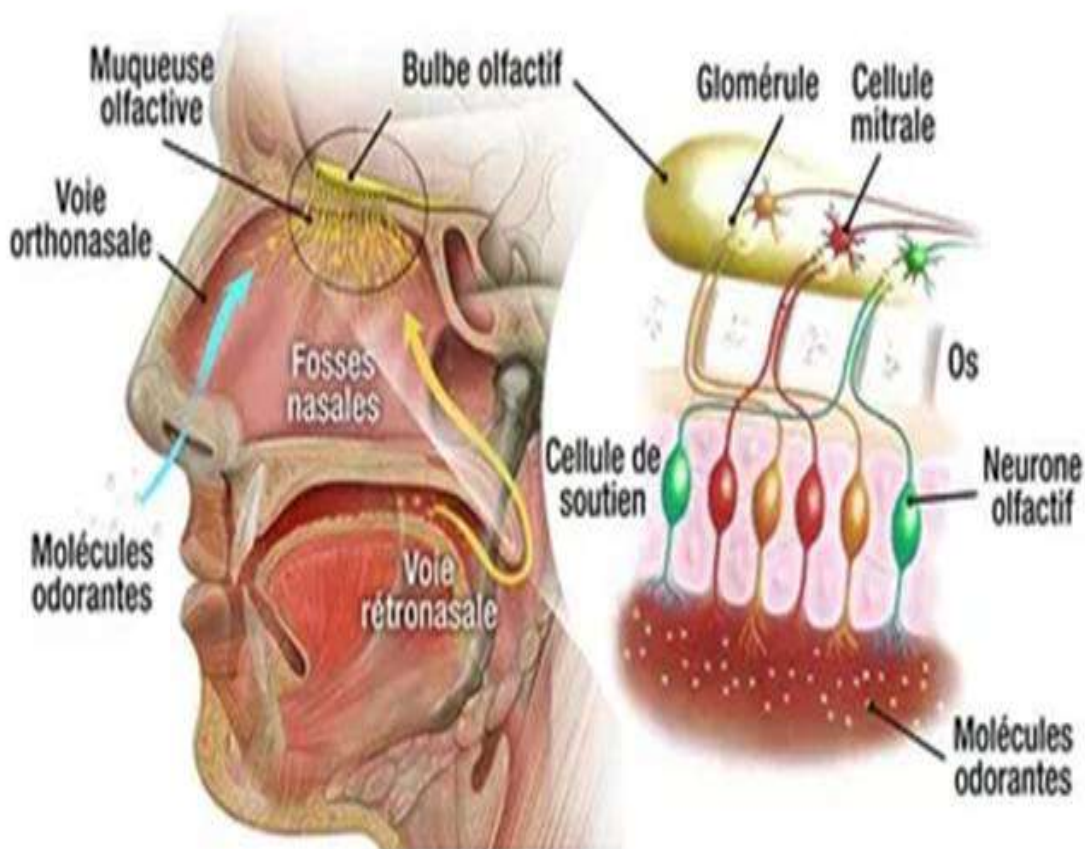


Figure 13. Schéma du bulbe olfactif

Au début, les récepteurs des NOP qui reconnaissent le mieux la molécule incriminée (qui ont la plus grande affinité pour elle) sont activés en premier conduisant à l'activation de glomérules spécifiques. L'amplitude de la réponse est grande et sa latence d'activation est faible. Mais d'autres récepteurs, qui ont une affinité moindre pour la molécule odorante, sont activés avec une réponse d'amplitude plus faible et de latence plus élevée. Il existe ainsi un véritable recrutement de glomérules olfactifs pour une molécule odorante en fonction de l'affinité des récepteurs.

Les terminaisons axonales des NOP se ramifient dans le glomérule réalisant de nombreuses synapses avec les cellules du glomérule (127).

Le bulbe olfactif est une structure à six couches : une couche axonale externe, puis les couches glomérulaire, plexiforme externe, des cellules mitrales, plexiforme interne et des cellules granulaires.

3.1.3. [Physiologie olfactive centrale](#)

Les neurones issus des glomérules se projettent directement et homolatéralement vers le cortex olfactif primaire en passant par le tractus olfactif latéral (figure 12). De rares connections se croisent par la commissure antérieure. Ce cortex olfactif primaire inclut le cortex piriforme, le noyau olfactif antérieur, la tenia tecta, le tubercule olfactif, le noyau cortical antérieur de l'amygdale, le cortex périamygdalien et le cortex entorhinal (127). Toutes ces structures reçoivent des projections directes du bulbe olfactif. Ces projections centrales sont marquées par :

- Une projection directe, via deux neurones, des neurones sensoriels sur le cortex, sans le relais thalamique.
- Une projection efférente, centrifuge, de toutes les structures centrales (sauf le tubercule olfactif) sur le bulbe olfactif.

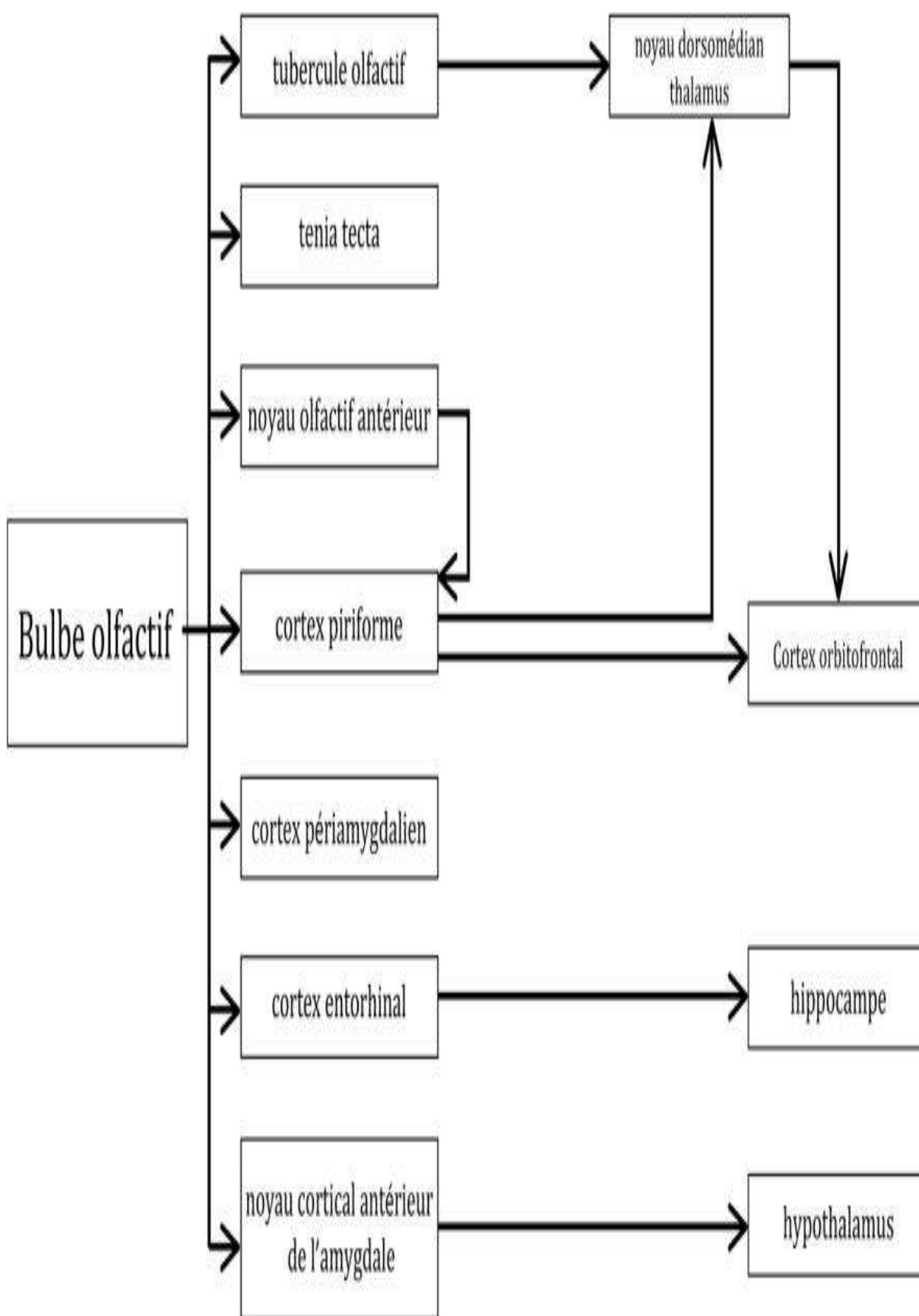


Figure 14. Schéma des projections centrales olfactives (131)

3.2. Mécanismes possibles de l'anosmie

Plusieurs pathologies peuvent induire une anosmie (la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou l'épilepsie ; traitement médicamenteux (anticancéreux, morphine...) une tumeur localisée à la base du crâne...), mais l'anosmie induite par le SRAS-CoV-2 a plusieurs caractéristiques uniques.

- Son apparition soudaine,
- Sa durée plutôt courte
- Une guérison rapide, dans la majorité des cas
- Elle peut être le seul symptôme d'une fraction importante de patients,
- Présente souvent sans congestion nasale ni rhinorrhée.

Les déficits chimiosensoriels sont généralement transitoires et durent de plusieurs jours à environ 2 semaines (la plupart se résolvent ou s'améliorent considérablement en 7 à 10 jours(86) (116). Le moment et la durée des déficits sensoriels sont si uniques dans COVID-19 qu'ils peuvent donner des indices importants sur le mécanisme sous-jacent potentiel Les caractéristiques cliniques plutôt distinctes de l'anosmie diffèrent considérablement de la pandémie de SRAS dans laquelle un seul cas d'anosmie a été signalé, contre littéralement des millions de cas dans COVID-19. Surtout que les deux virus ont une identité génomique considérable de 79% à 82% (132).

Quatre scénarios principaux différents ont été considérés pour expliquer le dysfonctionnement olfactif chez les patients atteints de COVID-19, comme illustré dans la figure 14 : rhinorrhée et obstruction / congestion nasale, la perte de neurones récepteurs olfactifs, l'infiltration cérébrale affectant les centres olfactifs et les lésions des cellules de soutien dans l'épithélium olfactif.

❖ Perte olfactive conductrice :

Nombreuses sont les infections virales qui provoquent une obstruction nasale, une congestion et une rhinorrhée, empêchant ainsi l'accès des odorants à l'épithélium sensoriel et la liaison des odorants aux récepteurs olfactifs(133). Cette possibilité d'obstruction physique était initialement considérée comme une explication probable de l'anosmie dans COVID-19(134), mais a maintenant été pratiquement exclue par plusieurs études, principalement parce qu'une grande partie (135) de patients souffrant d'anosmie ne présente pas de congestion nasale, d'obstruction ou de rhinorrhée(86) (81), et parce que ces patients ne présentent pas d'oedème significatif de la muqueuse de la fente nasale ou des sinus à l'imagerie radiographique (136)

❖ La mort des neurones récepteurs olfactifs infectés par le virus

Une telle perte olfactive neurosensorielle a été considérée comme une explication possible de l'anosmie(137) (138) (139). Cependant, en regardant de plus près, il existe trois incohérences majeures avec ce scénario : l'évolution dans le temps de la régénération cellulaire par rapport à la récupération clinique, le manque d'expression des protéines d'entrée virales et l'absence du virus dans les neurones olfactifs.

Lorsque les neurones récepteurs olfactifs meurent, leur remplacement nécessite 8 à 10 jours(140) (figure 13), plus environ 5 jours pour la maturation des cils(141), mais l'évolution temporelle de la récupération des odeurs dans COVID-19 est souvent inférieure à une semaine(142) (143) (144). Ainsi, la récupération fonctionnelle après une anosmie est souvent plus rapide que le temps nécessaire pour le remplacement des neurones, la maturation des cils et la croissance des nouveaux axones de l'épithélium olfactif à travers la plaque criblée pour former des

synapses dans le bulbe(145) (146).

Concernant l'expression des protéines d'entrée du virus, une étude a pu prédire (147), sur la base de données in-silico, que les neurones récepteurs olfactifs matures n'expriment pas ACE2 et ne sont donc pas susceptibles d'être infectés par le SRAS-CoV-2, a même réussi à localiser les protéines d'entrée du virus dans des types de cellules distincts dans l'épithélium olfactif. Il y a maintenant un consensus émergent selon lequel les neurones olfactifs matures n'expriment pas les protéines d'entrée du virus, ACE2 et TMPRSS2. (147) (148).

Cela signifie que les neurones olfactifs ne sont pas la cible initiale et principale du virus. Ces faits semblent exclure que de nombreux cas d'anosmie dans COVID-19 qui peuvent être expliqués par des dommages directs induits par le virus et la mort des neurones récepteurs olfactifs, bien que la mort des neurones olfactifs soit probablement impliquée dans les cas prolongés d'anosmie.

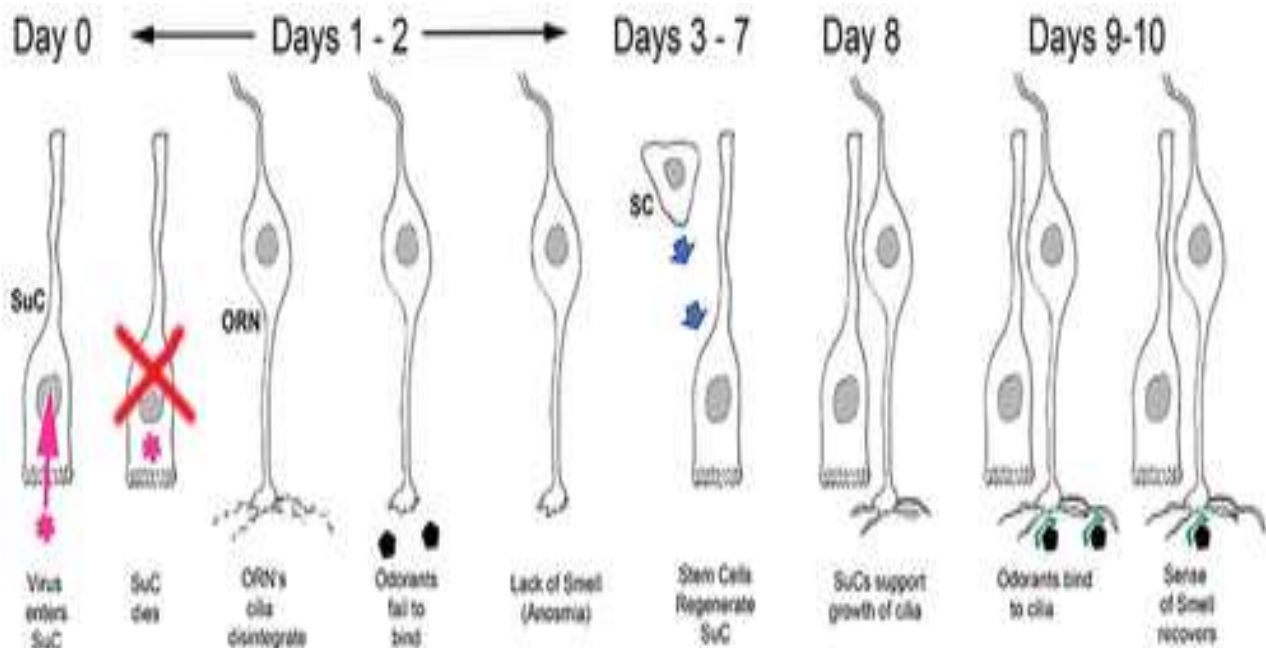


Figure 15. Évolution dans le temps des événements cellulaires pouvant entraîner une perted'odorat et sa récupération chez les patients atteints de COVID-19. Jour 0 = jour de l'infection(149)

❖ Infiltration cérébrale affectant les centres olfactifs (bulbe olfactif et cortex)

La perte soudaine de l'odorat (et du goût), suivie d'une récupération rapide, est un argument fort contre cette possibilité, tout comme le fait que les neurones olfactifs, qui constituent une voie directe vers le cerveau par transport axonal antérograde, n'expriment pas les protéines d'entrée obligatoires pour le virus. Aucune étude à ce jour n'a montré que les neurones récepteurs olfactifs ou les neurones du bulbe olfactif accumulent le virus de manière aiguë chez des animaux normaux (non génétiquement modifiés), du moins pas dans les 2 premières semaines après l'infection(150). En conséquence, il est très peu probable que le troisième scénario explique l'anosmie souvent rapide et transitoire du Covid-19.

❖ Atteinte des cellules de soutien de l'épithélium olfactif

Ce mécanisme est soutenu par l'expression abondante des deux protéines d'entrée, ACE2 et TMPRSS2, dans les cellules sustentaculaires de l'épithélium olfactif(151) (152) (153) (figure 14 et 15), et par la présence du virus principalement, sinon exclusivement, dans les cellules sustentaculaires(154). Par conséquent, la reconstitution rapide des cellules sustentaculaires est compatible avec la récupération rapide de l'odorat qui est cliniquement observée dans la plupart des cas. Les dommages des cellules sustentaculaires dans l'épithélium olfactif sont-ils suffisants pour provoquer des déficits fonctionnels de la sensation olfactive et sont-ils cohérents avec l'évolution dans le temps et les particularités de la déficience rapportée par les patients COVID-19 ? La réponse nécessite des connaissances de base sur la multitude de fonctions que les cellules sustentaculaires peuvent remplir dans l'épithélium olfactif.

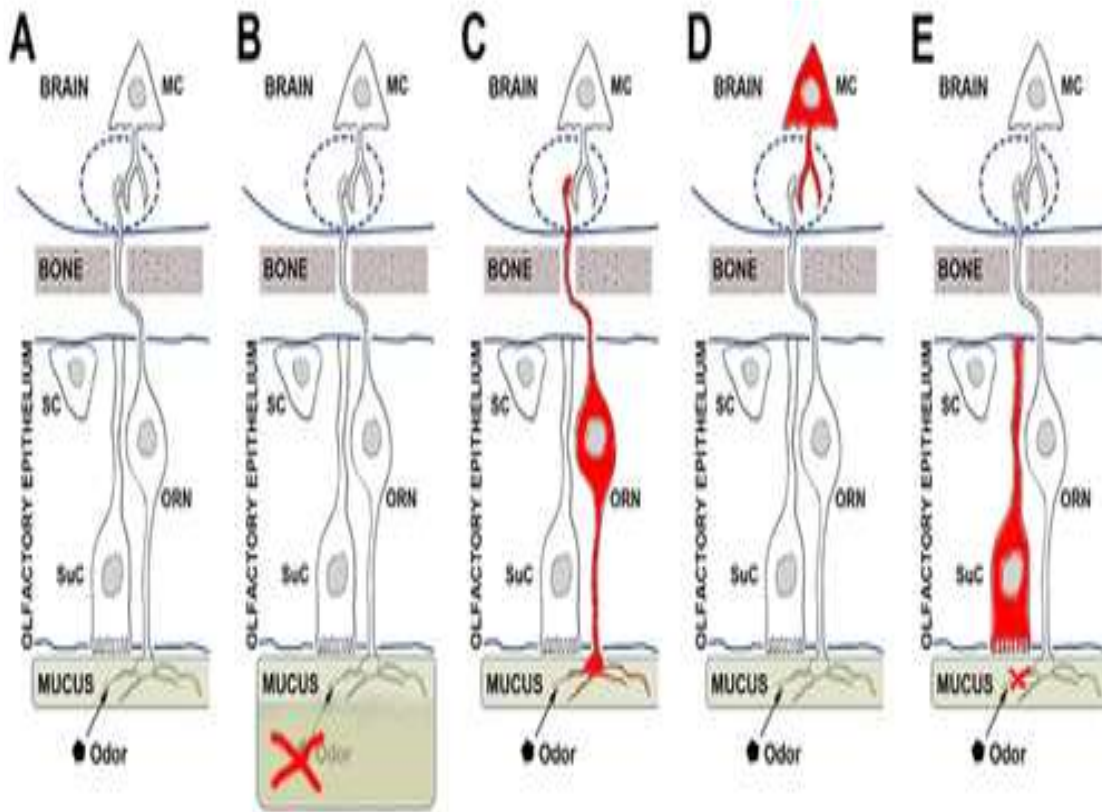


Figure 16. Schéma de la voie olfactive vers le cerveau avec trois scénarios différents sur la façon dont le virus SRAS-CoV-2 peut provoquer une anosmie ou une hyposmie. (149)

- A. Voie normale : les molécules odorantes se lient au neurone récepteur olfactif (ORN), l'ORN transmet la sensation olfactive à travers la plaque cribriforme (os) à la cellule mitrale (MC) dans le bulbe olfactif du cerveau. L'épithélium olfactif contient également des cellules de soutien (cellules sustentaculaires, SuC) et des cellules souches (SC) qui peuvent régénérer les SuC et les ORN.
- B. Les odeurs peuvent ne pas atteindre les ORN, en raison d'une obstruction nasale due à une augmentation du mucus.
- C. La transmission de la sensation d'odeur peut être bloquée en raison de dommages des ORN.
- D. La sensation d'odorat peut être compromise parce que le virus affecte les neurones du cerveau.
- E. La transmission de la sensation d'odeur peut être compromis par l'atteinte des cellules de soutien de l'épithélium olfactif

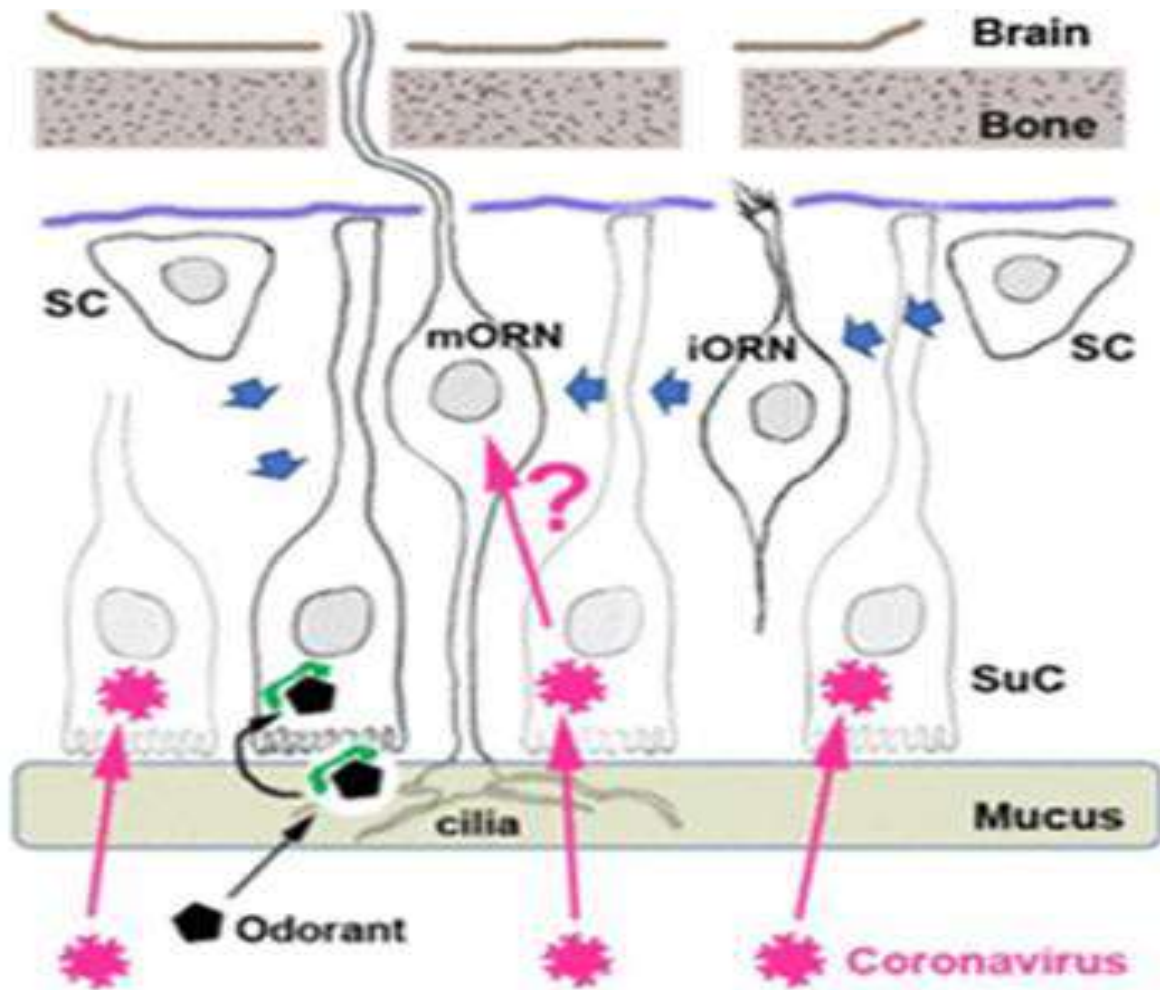


Figure 17. Entrée du virus SRAS-CoV-2 dans l'épithélium olfactif et effets prédits du virus qui peuvent expliquer l'anosmie chez les patients COVID-19. (149)

Le coronavirus entre (flèches roses) et s'accumule dans les cellules sustentaculaires (SuC) qui expriment abondamment les protéines ACE2 et TMPRSS2, les protéines d'entrée du virus. Les SuC participent normalement au traitement des odorants en endocytant le complexe protéique de liaison odorante (symbole vert-noir), en détoxifiant, en maintenant les cils des neurones, en maintenant les cils des neurones à olfactifs matures (mORN) et en maintenant l'épithéliale. La sensation olfactive est altérée lorsque ces fonctions essentielles de SuC sont perturbées.

On ne sait pas si le virus peut passer de SuC à des neurones émis olfactifs matures (mORN) dépourvus de protéines ACE2 et TMPRSS, mais elles ont des axones s'étendant jusqu'au cerveau. Le SuC et le mORN peuvent tous deux être remplacés par des cellules souches (SC – flèches bleues), bien que le remplacement de SuC soit beaucoup plus rapide que le remplacement de mORN où SC exploite d'abord ORN immature (iORN) dont les axones doivent se développer à travers l'os jusqu'au cerveau.

3.3. Traitement :

Les traitements les plus utilisés pour le dysfonctionnement olfactif étaient les irrigations nasales salines (16,7%), corticostéroïdes nasaux (8,1%), corticostéroïdes oraux (2,5%) et autres (2,5%, p.ex., vitamines, décongestionnants non corticoïdes et oligo-éléments)(155)

Si les corticoïdes par voie orale ont démontré leur efficacité chez les patients atteints d'anosmie post-infectieuse, ceux-ci sont actuellement à proscrire chez les patients COVID-19 en phase aiguë étant donné le manque de donnée actuelle quant à leur innocuité, comme le recommande l'OMS.

Il est également conseillé d'administrer aux patients de la Vitamine A intranasale qui peut agir pour favoriser la neurogenèse olfactive. Des suppléments alimentaires tels que l'acide alpha-lipoïque et les Omega-3 systémiques qui peuvent agir par voie neurorégénérative ou anti- des moyens inflammatoires, même si les preuves d'efficacité sont plus limitées.

D'autres médicaments qui se sont révélés prometteurs dans l'anosmie post-infectieuse comprennent le citrate de sodium intranasal, qui est censé moduler les cascades de transduction des récepteurs olfactifs(156)

Le traitement qui doit être recommandé aux patients est la rééducation olfactive. Elle consiste en un entraînement structuré et régulier de l'odorat. Il est demandé aux patients de sentir 4 odeurs différentes, 2 fois par jour, pendant plusieurs semaines. Ce traitement n'a aucun effet secondaire et améliore significativement la possibilité de récupération des patients atteints d'anosmie post-infectieuse, comme démontré dans une méta-analyse(157)

❖ La rééducation olfactive(158)

OBJECTIF :

Réconcilier les patients hyposmiques et anosmiques avec leur sens olfactif diminué ou perdu, et même, dans certains cas, d'être capable de retrouver quelques sensations olfactives.

DURÉE :

La durée minimale du traitement est de 12 semaines

MATÉRIEL :

1. Huiles essentielles

- Le citron (*citrus limonum*)
- Le clou de Girofle (*eugenya caryophyllus*)
- La rose (*rosa*) ou le géranium rosat (*pelargonium graveolens*)
- L'eucalyptus (*eucalyptus globulus*)
- Il est suggéré d'ajouter deux odeurs supplémentaires à cette série
- La menthe poivrée (*mentha piperita*) (afin de favoriser la stimulation du nerf trijumeau, même si le citron et l'eucalyptus ont une composante trigéminale)
- La graine de café (*coffea arabica*)

2. Préparation

- 6 flacons d'huiles essentielles de 10 ml suivant les odeurs citées ci-dessus
- A raison de 1 ml toutes les 2 semaines, un flacon de 10 ml est suffisant pour réaliser les 12 semaines de ce protocole
- 6 flacons opaques et identiques de 100 ml, vides
- Doser chaque huile essentielle à 2% tout en respectant les consignes ci-dessous :
- Doser 50 ml (5 cl) d'eau dans le flacon (on peut utiliser un verre gradué)
- Ajouter 20 gouttes d'huile essentielle représentant 1 ml

DÉROULEMENT DU PROTOCOLE

1. Au jour le jour

- Réaliser ces exercices le matin et le soir (temps estimé 5 minutes)
- Le matin 'à jeun', avant de prendre son petit déjeuner, même de boire sa boisson chaude
- Le soir avant ou après le dîner ou bien juste avant de se coucher
- En évitant, de manière générale les perturbations olfactives (loin des repas ou du brossage des dents par exemple).
- Secouer chaque flacon avant de procéder aux exercices
- Ouvrir le flacon sans le regarder, sans retourner le bouchon
- Renifler chacun des 6 flacons une trentaine de secondes à chaque fois
- Placer chaque flacon à environ 2 cm sous le nez (pas trop près) et réalisant un balayage de droite à gauche (figure 16)



Figure 18. Balayage du flacon de droite à gauche dans la rééducation olfactive

- Essayer différents rythmes de flairage, respirer amplement ou respirer par saccade ou par à-coups
- Inutile d'inspirer longtemps ou de répéter 100 fois.

Il faut chercher le calme et laisser venir à soi la perception... C'est le côté très psychologique de l'odorat. Il est important de sentir les odeurs sans forcer, sans chercher à reconnaître l'odeur,

2. Choix de l'environnement

Le lieu et l'ambiance dans lesquels vous allez réaliser cet entraînement durant (au moins) 12 semaines ne doivent pas être négligés ; Il faut choisir un endroit

- Calme
- Confortable
- Sans luminosité excessive
- Sans odeur particulière, ce qui pourrait perturber le test

4. Dysfonctionnement gustatif lors du Covid-19

4.1. Rappel physiologique

4.1.1. Définition du goût

La gustation est la modalité sensorielle qui permet d'apprécier la qualité chimique d'une substance à ingérer, dissoute dans la salive. Elle joue un rôle majeur dans l'identification et la sélection des aliments. Le goût est une sensation multimodale incluant l'olfaction rétro nasale, la sensibilité somesthésique ainsi que la sensibilité trigéminale chimique.

Le goût au sens commun du terme, correspond à la définition de la saveur. C'est une sensation globale qui résulte de la combinaison des réponses de l'ensemble des récepteurs sensoriels présents sur la langue et dans la bouche, le pharynx et le nez quand un aliment ou boisson est porté en bouche. Ainsi, la saveur est un mélange complexe d'informations sensorielles qui regroupent la saveur, l'odeur, l'arôme, les sensations thermiques, la texture, la douleur et l'astringence (159).

4.1.2. Données morphologiques et neuroanatomiques

Les cellules gustatives sont des cellules allongées, des cellules épithéliales sensorielles modifiées. Elles portent les récepteurs sensoriels, des protéines chimioréceptrices, localisées dans la membrane de leurs microvillosités.

Ces cellules sont logées dans les bourgeons du goût et leurs apex dans le pore gustatif, zone d'échange entre le milieu interne et externe.

❖ **Les bourgeons du goût**

Ce sont les récepteurs périphériques de la perception gustative. Nous les retrouvons sur la langue, le pharynx, l'épiglotte, l'oesophage. Ils siègent dans l'épithélium. Des cellules fusiformes gustatives, en nombre inférieur à dix, sont logées verticalement dans ces bourgeons. Les bourgeons du goût ont une forme en

bulbe d'oignon et présentent un pore à leur partie supérieure, le pore gustatif, qui aboutit à la surface de l'épithélium, alors qu'un pore basal laisse pénétrer les filets nerveux innervant les récepteurs (160) (figure 17)

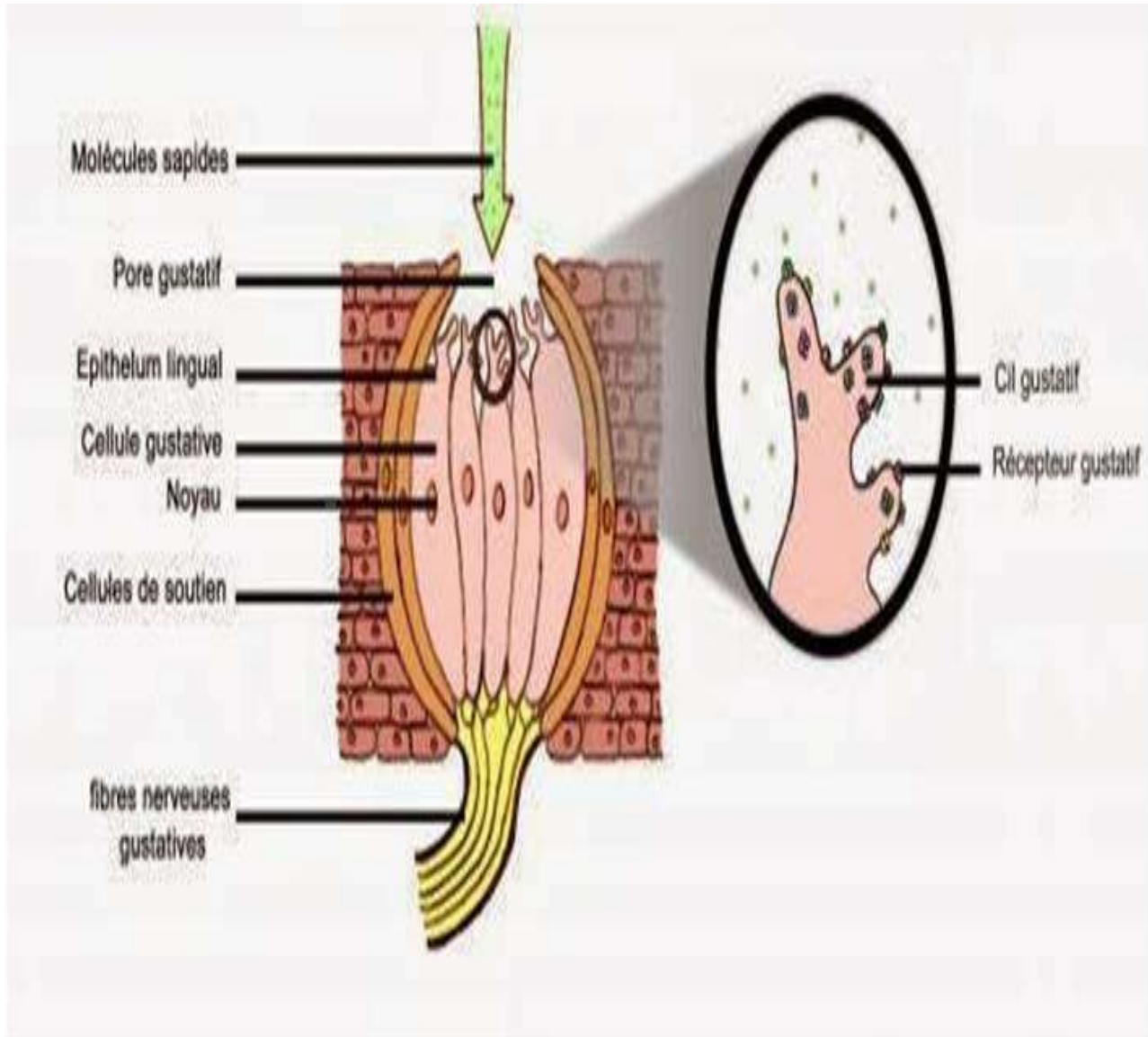


Figure 19. Schéma d'un bourgeon gustatif(161)

Les bourgeons du goût se regroupent en majorité au sein des papilles gustatives, présentes seulement au niveau du dos de la langue, chacune contenant plusieurs centaines de bourgeons du goût (162).

Ces bourgeons sont présents dans :

- Les papilles fongiformes : elles sont situées sur les deux tiers antérieurs de la langue en avant du V lingual, et en masse à la pointe de la langue. Elles sont innervées par le nerf lingual, branche du nerf facial. Elles se manifestent comme des tâches rouges sur la langue car elles sont fortement vascularisées.
- Les papilles caliciformes : elles constituent le V lingual et sont volumineuses. Elles sont formées d'un sillon circulaire dans lequel débouchent les pores des quelques centaines de bourgeons qu'elles contiennent. Elles sont innervées par le nerf glosso-pharyngien.
- Les papilles foliées : elles sont situées sur les parties externes de la langue au niveau du V lingual. Elles sont en forme de plis et comportent une centaine de bourgeons du goût sur leur face latérale. Elles sont constituées de sillons linéaires et parallèles dans lesquels débouchent les pores des bourgeons du goût(163) (164). Elles sont innervées par le nerf glosso-pharyngien et par la corde du tympan.

Il existe aussi les papilles filiformes et sont les plus nombreuses, mais elles ne contiennent pas de bourgeon du goût. Elles ont un rôle essentiellement tactile (160) (figure 18).

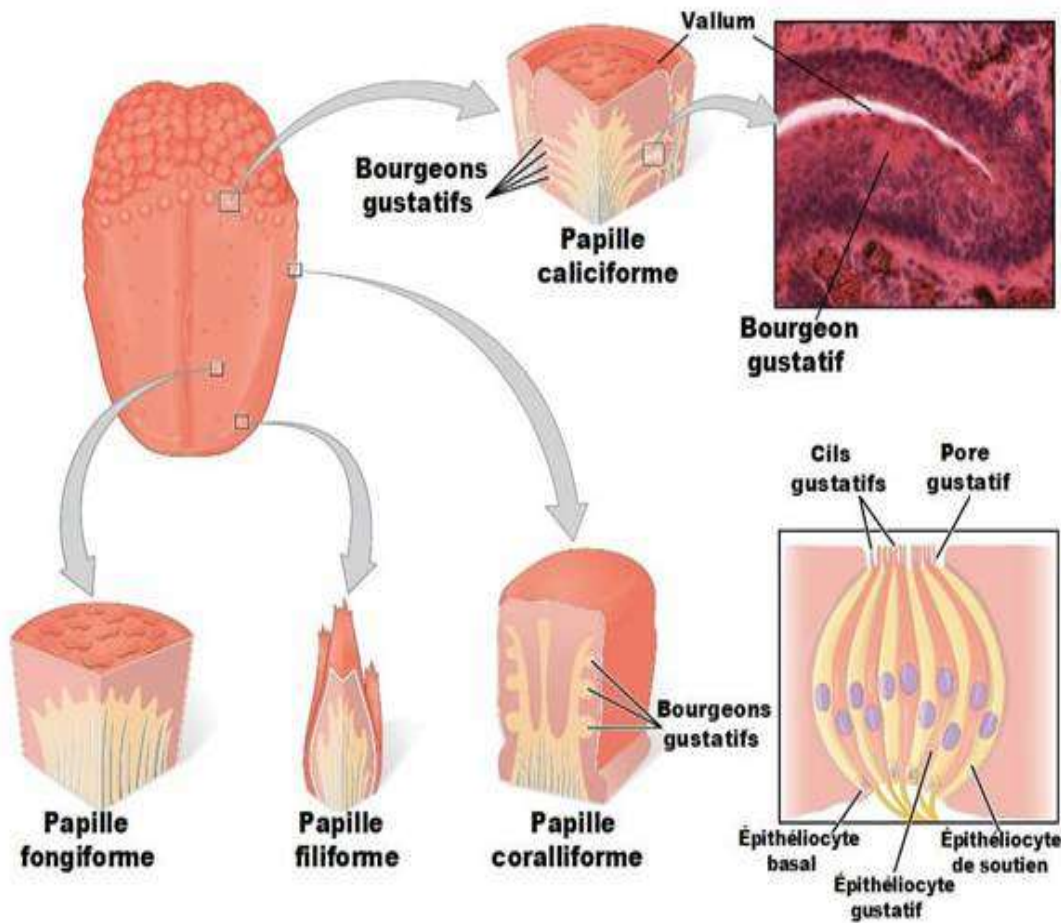


Figure 20. Schéma montrant les papilles gustatives(112)

❖ Les récepteurs

Les gustatorécepteurs sont des protéines chimioréceptrices localisées dans les microvillosités des cellules sensorielles. Ces récepteurs constituent pour le moment le chaînon le moins bien connu de la chaîne sensorielle gustative. Un récepteur peut réagir à plusieurs dizaines de molécules différentes. Les bourgeons du goût qui détectent les molécules gustatives ne sont que très peu spécifiques (164).

Le potentiel récepteur des cellules gustatives est un potentiel dépolarisant lent, en fonction de la durée de la stimulation et de la concentration des molécules solubles. Ce potentiel de récepteur déclenche un potentiel d'action qui active les canaux ioniques libérant des neurotransmetteurs

❖ Innervation

Chaque bourgeon du goût est innervé par environ 50 fibres, et chaque fibre nerveuse innerve environ 5 bourgeons du goût (165). Une même fibre nerveuse, au sein d'un bourgeon du goût, innerve plusieurs gustatorécepteurs. En entrant dans les bourgeons du goût au travers de la lame basale, les axones perdent leur enveloppe de myéline. Toutes les cellules du bourgeon sont en contact avec des fibres nerveuses. Rappelons que la durée de vie des fibres nerveuses est supérieure à celle des gustatorécepteurs.

➤ Les voies nerveuses périphériques (164) (166)

Trois nerfs crâniens participent à l'innervation des bourgeons du goût :

- La corde du tympan, branche du nerf facial VII. Elle innerve les bourgeons du goût des deux tiers antérieurs de la langue et donc les papilles fongiformes. Les fibres de la corde du tympan voyagent avec les fibres du nerf V. Ce dernier assure la sensibilité somésthésique des mêmes deux tiers antérieurs de la langue.
- Le nerf glosso-pharyngien IX, qui innerve les bourgeons du goût du tiers postérieur de la langue. Ce nerf innerve donc les papilles caliciformes et transmet les sensibilités chimiques (gustatives) et somésthésiques (mécanique et thermique).
- Le nerf vague qui innerve la plupart des bourgeons extra linguaux, notamment par le nerf laryngé supérieur pour les bourgeons du goût de l'épiglotte et de l'oesophage.

Quant aux papilles foliées, elles présentent une double innervation de la corde du tympan et du glosso-pharyngien.

Le corps cellulaire des neurones est situé dans les ganglions périphériques: le ganglion géniculé pour les neurones de la corde du tympan, le ganglion pétreux pour ceux du IX et le ganglion plexiforme pour ceux du X (figure19).

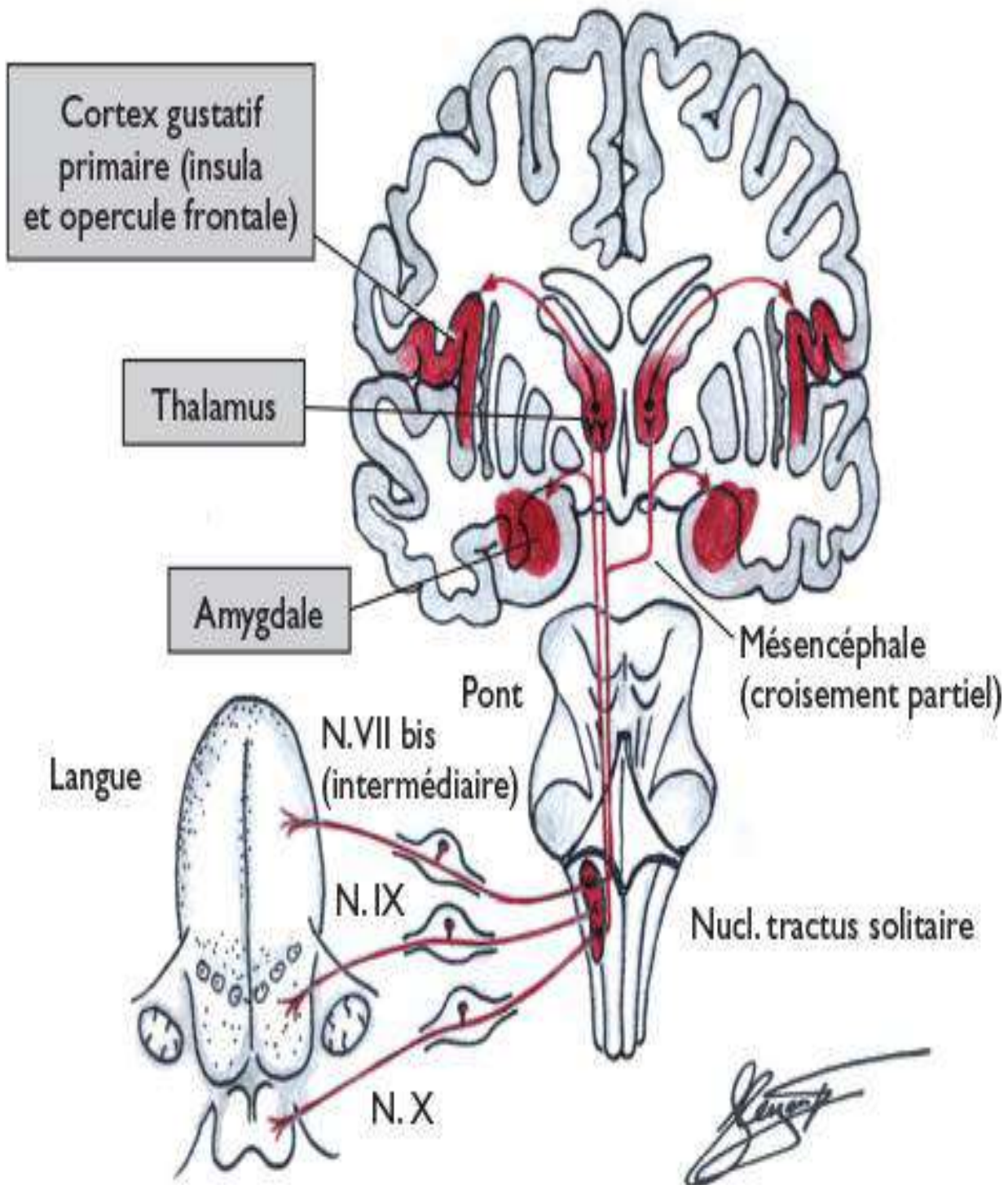


Figure 21. Les voies nerveuses périphériques de la sensibilité gustative(167)

➤ Les voies nerveuses centrales :

Les prolongements centraux de ces neurones entrent dans le tronc cérébral, et se réunissent dans le noyau du faisceau solitaire, premier relais de la chaîne sensorielle gustative (164) (168). Le noyau du faisceau solitaire est situé à la partie dorsolatérale du bulbe. Il est la zone unique de projection des fibres gustatives. La distribution des fibres est systématisée selon une topographie correspondant à l'innervation de la langue : de haut en bas facial et glossopharyngien.

Il existe ensuite des projections gustatives dans le relais pontique, deuxième relais gustatif (169) (170). Les neurones du noyau du faisceau solitaire ou du relais pontique se projettent dans le thalamus, et se terminent dans la partie médiane du noyau ventro-postéro-médian, désigné thalamus ventro-basal.

Les voies gustatives sont ipsilatérales, contrairement aux voies de la somesthésie qui sont décussées dans le lemnisque médian.

➤ Projections corticales :

L'aire gustative thalamique se projette sur le cortex ipsilatéral au niveau de l'opercule frontal et de l'insula avoisinante. Cette aire gustative corticale primaire se projette ensuite d'une part sur une région plus antérieure, dans la partie caudo-latérale du cortex orbito-frontal (l'aire gustative corticale secondaire), et d'autre part sur l'amygdale. L'aire gustative corticale secondaire se projette à la fois vers l'amygdale, le striatum ventral et l'hypothalamus latéral.

Ces deux dernières structures reçoivent également des projections de l'amygdale (164) (166) (168).

Les fibres somésthésiques possèdent des projections contralatérales en majorité, alors que les projections gustatives sont ipsilatérales. Les fibres somésthésiques et gustatives se projettent dans les mêmes aires corticales

somatosensorielles, mais si l'on observe les activations simultanées au cours de la stimulation, ce ne sont pas les mêmes pour une stimulation purement gustative et une stimulation somésthésique ou somatogustative : on observe bien l'image multimodalitaire du goût et la discrimination potentielle de ces sensorialités(171).

❖ La transduction

Elle transforme le message chimique en potentiel d'action nerveux. Les stimulants sont spécifiques, ne sont ni olfactifs, ni tactiles. Cette conversion d'un stimulus chimique en signal bioélectrique est assurée lorsque les molécules sapides entrent en contact avec des récepteurs ou des canaux ioniques membranaires situés à la surface des microvillosités des cellules gustatives (172).

La dépolarisation de la cellule gustative varie en fonction de la nature et de la concentration de la molécule sapide et constitue le potentiel récepteur. Comme un neurone, la cellule gustative possède des canaux ioniques sodiques, potassiques et calciques dépendant du potentiel. Lorsque le potentiel récepteur franchit un seuil donné, la cellule gustative est capable d'émettre des potentiels d'action (173).

La perception de la sensation est soumise à diverses conditions. Les principales tiennent à une quantité suffisante de molécules, à leur qualité et surtout à leur solubilité. Les stimuli dissous et diffusés dans la salive pendant la mastication doivent atteindre la partie apicale de la membrane de la cellule sensorielle. Les conditions accessoires sont : les mouvements des muscles de la langue favorisant la diffusion des substances sapides, la composition de la salive et la stimulation d'une surface suffisamment grande.

Le goût est un sens chimique. Les molécules sapides interagissent avec la membrane apicale des cellules des bourgeons du goût, ce qui modifie la perméabilité des canaux ioniques membranaires et crée une dépolarisation membranaire à l'origine d'un potentiel récepteur propagé à la membrane basale, libérant des neurotransmetteurs destinés à la fibre nerveuse.

4.2. Mécanismes de la dysgueusie

La dysgueusie peut être associée à plusieurs pathologies (Infection virale des voies respiratoires supérieures; diabète sucré; tumeurs malignes; candidose; maladie d'Alzheimer; asthme; maladies du foie et des reins; cardiopathie ; l'hépatite C chronique; hypothyroïdie; maladie de Parkinson; ou dépression) et plusieurs médicaments sont connus pour interférer avec la fonction gustative(174) (175) (176)

Une meilleure compréhension de la dysgueusie en relation avec le COVID- 19 est nécessaire pour aider à la prise en charge des patients atteints de COVID- 19 pendant cette pandémie et expliquer la physiopathologie des troubles du goût en général. Nous proposons des hypothèses concernant les mécanismes potentiels, qui pourront être étudiées plus en détail dans de futures études.

➤ **Atteinte des glandes salivaires**

Des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) ont été trouvés dans l'épithélium des papilles gustatives et des glandes salivaires non seulement chez les macaques rhésus mais aussi chez l'homme(177). Il a été démontré que les glandes salivaires de macaques rhésus sont une cible pour le début du SARS-CoV et que l'ARN du SARS-CoV est présent dans la salive avant que les lésions pulmonaires apparaissent(178).

Il est donc plausible que les glandes salivaires humaines puissent être affectées précocement par une infection par le SRAS-CoV-2, entraînant un dysfonctionnement des glandes salivaires avec une altération ultérieure du flux salivaire, en qualité et en quantité, qui en résulte une dysgueusie comme un symptôme précoce chez les patients asymptomatiques atteints de COVID-19.

➤ **Dommages de la trajectoire neuronale périphérique du tractus gustatif**

Une nature neurologique a été suggérée comme mécanisme possible de la dysgueusie(179). En effet, les fonctions gustatives et olfactives sont étroitement liées : Une altération du système olfactif, résultant de lésions directes des cellules non neuronales de l'épithélium olfactif – où les récepteurs ACE2 sont fortement exprimés – via la réplication et l'accumulation du virus SRAS-CoV-2(180), peut également entraîner des troubles du goût. La voie lytique virale pourrait également affecter directement la trajectoire neuronale périphérique du tractus gustatif de 2 manières : soit des dommages directs des cellules exprimant l'ACE2 des papilles gustatives et des chimiorécepteurs neurosensoriels du goût périphérique, ou bien une lésion directe de l'un des nerfs crâniens responsables de la gustation (VII, IX ou X). Parmi ceux-ci, les dommages de la corde du tympan (VII) pourraient être l'explication la plus plausible : une fois que le nasopharynx est colonisé, le virus SRAS-CoV-2 pourrait utiliser la trompe d'Eustache comme port d'entrée et coloniser l'oreille moyenne, causant des dommages ultérieurs à la corde du tympan et causer une dysgueusie. L'atteinte du système nerveux central semble moins probable car les manifestations d'une telle atteinte (méningite / encéphalite par exemple) chez les patients atteints de COVID-19 durent généralement plus longtemps et sont moins fréquentes que la dysgueusie(181).

➤ **Renouvellement anormal des papilles gustatives dû à la réponse inflammatoire**

Nous proposons une voie de réponse inflammatoire. La muqueuse buccale est tapissée de récepteurs ACE2, qui sont utilisés par le virus SRAS-CoV-2 pour pénétrer dans les cellules épithéliales (182). Il est tout à fait plausible que le virus SRAS-CoV-2 se lie aux récepteurs ACE2 présents dans la muqueuse buccale, déclenchant une réponse inflammatoire, ce qui conduit à des changements cellulaires et génétiques susceptibles d'altérer le goût. (176).

Cette réponse peut être médiée par l'interaction des récepteurs de type Toll lors du contact avec le virus conduisant à des lésions tissulaires, une voie similaire à la détresse respiratoire aiguë. Wang (176) a démontré dans les tissus de mammifères que « les cellules des papilles gustatives expriment des voies de signalisation des cytokines et que l'inflammation peut affecter les fonctions gustatives via ces voies. Les cytokines inflammatoires, telles que l'interféron, peuvent déclencher l'apoptose et donc entraîner un renouvellement anormal des papilles gustatives, ce qui peut provoquer des pertes nettes de cellules gustatives et / ou fausser la représentation des différents types de cellules gustatives et à la fin, conduire au dysfonctionnement du goût.

➤ **Dysgueusie et hypoxie tissulaire**

Il est également possible que l'hypoxie tissulaire chez les patients atteints de COVID-19 cliniquement conscients et dans un état fonctionnel puisse entraîner des lésions tissulaires provoquant la perturbation du goût (183). Il a été démontré que l'anémie et le mauvais transport de l'oxygène qui en découle entraînent une dysgueusie. (184)

La caractéristique inhabituelle d'un tableau clinique léger chez certains patients atteints de COVID-19 malgré une hypoxie sévère mesurée peut expliquer pourquoi une dysgueusie est rapportée chez certains patients aux premiers stades du COVID-19.

➤ **Dysgueusie et hypozincémie**

Un autre mécanisme possible implique le zinc, qui est censé jouer un rôle important dans la perception du goût. Il est possible que la chélation du zinc par les biais de mécanismes immunitaires et de molécules connues pour augmenter leur concentration avec des processus inflammatoires puisse entraîner une hypozincémie aiguë (185) ou une modification plus localisée de l'homéostasie cellulaire du zinc des cellules gustatives orales à la suite d'une infection par le virus SRAS-CoV-2 (185). Cela peut entraîner des troubles du goût similaires à ce qui a été observé en association avec d'autres processus conduisant à une insuffisance de zinc (186).

Certains essais ont démontré le bénéfice de la supplémentation en zinc chez les patients présentant des troubles du goût (187). De plus, il a été démontré que le zinc inhibe l'activité de l'ARN polymérase des coronavirus in vitro (188) et nous pensons qu'il joue un rôle dans les réponses immunitaires antivirales.

4.3. Traitement

Selon la grande majorité des praticiens, il n'y a pas de régime thérapeutique pour la dysgueusie associée au Covid-19. La condition peut s'améliorer progressivement d'elle-même ou rester la même. Chez des patients atteints de xérostomie associée, la salive artificielle pourrait être une option thérapeutique (189).

Dans quelques séries, le dysfonctionnement gustatif a été traité par un traitement composé de L-carnitine ou d'oligo-éléments et de vitamines (155).

CONCLUSION

Les manifestations oto-rhino-laryngologiques ne sont pas des symptômes rares au cours du COVID-19, en particulier dans les formes légères et modérées de la maladie, de même qu'elles ne constituent pas des urgences thérapeutiques.

Les oto-rhino-laryngologistes doivent désormais garder cette option diagnostique à l'esprit quand ils évaluent les cas d'anosmie et de dysgueusie non spécifiques, apparus subitement et non associés à des symptômes de rhinite.

Des cas bénins de COVID-19 sans pneumonie clinique pourraient constituer une présentation clinique de la maladie chez des individus jeunes et en bonne santé. La durée des symptômes est variable et, chez certains patients, des symptômes tels qu'une anosmie et une dysgueusie peuvent persister plusieurs semaines.

D'autres études sont nécessaires pour étudier plus en profondeur, d'un point de vue clinique et pathogénique, les troubles chimiosensoriels chez les patients atteints du Covid-19.

RESUMES

RESUME

Titre: les atteintes de la sphère ORL au cours du Covid-19

Auteur: BELATIK HAMZA

Directeur de mémoire: Professeur NADOUR KARIM

Mots clés: Covid-19, ORL, anosmie, dysgueusie, SRAS-CoV-2.

La pathologie du Covid-19, due au SRAS-CoV-2, se présente principalement par des

symptômes liés aux voies respiratoires inférieures tels que la dyspnée, toux, et oppression thoracique qui pourraient évoluer rapidement vers le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Cependant, le Covid-19 provoque également différents symptômes liés aux voies respiratoires supérieures.

Peu de données publiées sur les manifestations de la sphère ORL du Covid-19 sont disponibles. Ainsi, le but de ce travail est de détecter, au cours de cette maladie, les manifestations oto-rhino-laryngologiques et les discuter, afin de les mettre en évidence dans le diagnostic clinique.

Ce travail est une étude rétrospective à propos de 127 cas Covid-19 positifs, recueillis lors d'une admission d'une journée en mai 2020, à l'hôpital militaire de campagne Covid-19 de Benslimane, dont 57 présentent des manifestations ORL. Les patients ont été mis sous azithromycine et hydroxychloroquine avec une supplémentation en vitamine C et zinc, sauf contre-indication.

L'âge moyen est de 35.17 ans (extrême d'âge 13 et 70 ans) avec une prédominance féminine de 72%.

L'anosmie est le symptôme le plus fréquent parmi les manifestations ORL du Covid-19 dans notre étude, représentant 37,8% des cas, suivi par la dysgueusie (26,77%), la pharyngite (7,09%), la rhinorrhée (6,30%), les maux de gorge (5,51%),

puis l'obstruction nasale (0.79%) et la dysphonie (0.79%). On retrouve dans la littérature des cas de surdité brusque, d'acouphènes, d'otalgies, d'angines, de paralysie faciale périphérique et de névrite vestibulaire.

Durant la première semaine, 57.18% des cas ont récupéré leur fonction olfactive, et 59.39% ont récupéré leur fonction gustative.

La prise en charge de l'anosmie repose sur la rééducation olfactive. Cependant, pour la dysgueusie associée au Covid-19, il n'y a pas d'approche thérapeutique.

ABSTRACT

Title : damage to the ENT sphere during Covid-19

Author: BELATIK HAMZA

memory director: Professor NADOUR KARIM

Keywords: Covid-19, ENT, anosmia, dysgeusia, SRAS-CoV-2.

Caused by SRAS-CoV-2, Covid-19 disease manifests mainly with symptoms related to the lower respiratory tract such as dyspnea, cough, and chest tightness which could rapidly progress to acute respiratory distress syndrome (ARDS). However, Covid-19 also causes different symptoms related to the upper respiratory tract.

Few published data on the manifestations of the ENT sphere of Covid-19 are available.

Thus, the goal of this work is to detect, during this disease, the otolaryngological manifestations and discuss them, to highlight them in the clinical diagnosis.

This work is a retrospective study of 127 positive Covid-19 cases, collected during a one-day admission in may 2020, to the Covid-19 military field hospital in Benslimane, of which 57 present ENT manifestations. Patients were put on azithromycin and hydroxychloroquine with vitamin C and zinc supplementation, unless contraindicated.

The average age is 35.17 years (range 13 and 70 years) with a female predominance of 72%. Anosmia is the most frequent symptom among ENT manifestations of Covid-19 in our study, Representing 37.8% of cases, followed by dysgeusia (26.77%), pharyngitis (7.09%), rhinorrhea (6.30%), sore throat (5.51%), then nasal obstruction (0.79%) and dysphonia (0.79%).

We find in the literature cases of sudden deafness, tinnitus, earache, angina, peripheral facial palsy and vestibular neuritis.

During the first week, 57.18% of cases recovered their olfactory function, and 59.39% recovered their taste function.

The management of anosmia is based on olfactory training. However, for the dysgeusia associated to Covid-19, there is no specific therapeutic approach.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] WHO | The classical definition of a pandemic is not elusive [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 27 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/bulletin/volumes/89/7/11-088815/en/>
- [2] WHO | Novel Coronavirus – China [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 27 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
- [3] Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 15 mai 2003;348(20):1967-76.
- [4] de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. août 2016;14(8):523-34.
- [5] Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 1 mars 2020;34:101623.
- [6] Schalk & Hawn – *J Am Vet Med Ass* 1931 ; 78 : 413-23).
- [7] Bushnell & Brandly (*Poultry Science* 1933; 12: 55-60).
- [8] Almeida JD, Berry DM, Cunningham CH, Hamre D, Hofstad MS, Mallucci L, McIntosh K, Tyrrell DAJ. Virology: Coronaviruses. *Nature* 1968; 220 (5168) : 650.
- [9] Coronavirus – uma introdução geral [Internet]. Oxford Brazil EBM Alliance. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/coronavirusuma-introducao->

geral/

- [10] Monto AS. Examens médicaux: coronavirus. Yale J Biol Med . 1974; 47: 234-251.
- [11] Callow KA, Parry HF, le sergent M, Tyrrell DA. L'évolution temporelle de la réponse immunitaire à une infection expérimentale à coronavirus chez l'homme. Epidemiol Infect . 1990; 105: 435-446.
- [12] Bradburne AF. Relations antigéniques entre les coronavirus. Archiv Gesamte Virusforsch .1970; 31: 352-364.
- [13] McIntosh K, Kapikian AZ, Hardison KA, Hartley JW, Chanock RM. Relations antigéniques entre les coronavirus de l'homme et entre les coronavirus humains et animaux. J Immunol .1969; 102: 1109-1118.
- [14] Bradburne AF, Somerset BA. Les anticorps coronatifs se fatiguent dans les sérums d'adultes en bonne santé et de volontaires infectés expérimentalement. J Hyg(Lond) .1972; 70: 235-244.
- [15] Wenzel RP, Hendley JO, Davies JA, Gwaltney JM Jr., Mufson MA. Infections à coronavirus chez les recrues militaires. Etude de trois ans avec les souches de coronavirus OC43 et 229E. Am Rev Respir Dis . 1974; 109: 621-624.
- [16] Peiris JS, Lai St, Poon, LL et al. Coronavirus comme cause possible du syndrome respiratoire aigu sévère [voir commentaire]. Lancette. 2003; 361: 1319-1325.
- [17] Guan Y, Zheng BJ, He YQ et coll. Isolement et caractérisation des virus liés au coronavirus du SRAS provenant d'animaux du sud de la Chine. La science .2003; 302: 276-278.
- [18] A Brief History of Human Coronaviruses [Internet]. The Scientist Magazine®. [cite 27 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.the->

scientist.com/news-opinion/a-briefhistory-of-human-coronaviruses-67600

- [19] Coronavirus History: Origin and Evolution [Internet]. WebMD. [cité 27 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.webmd.com/lung/coronavirus-history>
- [20] Nature (1968; 220 (5168): 650); David Tyrrell.
- [21] Coronaviruses – a general introduction [Internet]. The Centre for Evidence-Based Medicine.[cité 27 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.cebm.net/Covid-19/coronaviruses-a-general-introduction/>
- [22] Valencia DN. Brief Review on COVID-19: The 2020 Pandemic Caused by SRASCoV- 2. Cureus [Internet]. 24 mars 2020 [cité 7 avr 2021];12(3). Disponible sur:<https://www.cureus.com/articles/29459-brief-review-on-Covid-19-the-2020-pandemic-caused-by-SRAS-CoV-2>
- [23] AVMA-Detailed-Coronoavirus-Taxonomy-2020-02-03.pdf [Internet]. [cité 28 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/AVMADetailed-Coronoavirus-Taxonomy-2020-02-03.pdf>
- [24] AVMA-Detailed-Coronoavirus-Taxonomy-2020-02-03.pdf [Internet]. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/AVMA-Detailed-Coronoavirus-Taxonomy-2020-02-03.pdf>
- [25] Lee, HJ, CK Shieh, AE Gorbalenya, EV Koonin, N. La Monica, J. Tuler, A. Bagdzhadzhyan et MM Lai. 1991 .La séquence complète (22 kilobases) du gène 1 du coronavirus murin codant pour les protéases putatives et l'ARN polymérase.Virology 180 : 567 –582.
- [26] Bond, CW, JL Leibowitz et JA Robb. 1979 .Coronavirus murins pathogènes.

- II. Caractérisation des protéines spécifiques du virus des coronavirus murins JHMV et A59V. *Virology* 94 : 371 –384.
- [27] Brian, DA, BG Hogue et TE Kienzle. 1995 . La glycoprotéine d'hémagglutinine estérase de coronavirus, p. 165 –179. Dans SG Siddell (éd.), *The Coronaviridae* . Plenum Press, New York, NY.
- [28] FIG. 1. Coronavirus virion. (A) Electron micrograph of MHV particles.... [Internet]. ResearchGate. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Coronavirus-virion-A-Electron-micrograph-of-MHV-particles-B-Schematic-of-virion_fig1_7429542
- [29] Coronaviruses – a general introduction [Internet]. The Centre for Evidence-Based Medicine.[cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.cebm.net/Covid-19/coronaviruses-a-general-introduction/>
- [30] Pathogenèse du SRAS-CoV-2 et du COVID-19: une revue | LSBio [Internet]. [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.lsbio.com/media/whitepapers/SRASCoV-2-and-Covid-19-pathogenesis-a-review>
- [31] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. L'entrée des cellules du SRASCoV- 2 dépend de l'ACE2 et du TMPRSS2 et est bloquée par un inhibiteur de protéase cliniquement prouvé. *Cellule* . 2020.
- [32] Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al; Réseau biologique pulmonaire HCA. Les facteurs d'entrée du SRAS-CoV-2 sont fortement exprimés dans les cellules épithéliales nasales avec les gènes immunitaires innés. *Nat Med* . 2020.
- [33] Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. L'analyse des données ARN-seq monocellulaires sur l'expression du récepteur ACE2 révèle le risque

potentiel de différents organes humains vulnérables à l'infection 2019-nCoV. *Avant Med* .2020.

- [34] Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et risque de COVID-19. *N Engl J Med* . 2020.
- [35] Huang, C. et coll. *Lancette*
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5\(2020\)](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5(2020)).
- [36] Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Découvertes pathologiques du COVID-19 associé au syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Lancet Respir Med* . 2020.
- [37] van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, et al. Blocage de la kallikréinekinine chez les patients atteints de COVID-19 pour prévenir le syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Elife* . Publié en ligne le 27 avril 2020.
- [38] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Des paramètres de coagulation anormaux sont associés à un mauvais pronostic chez les patients atteints de pneumonie à nouveau coronavirus. *J Thromb Haemost* . 2020.
- [39] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence des complications thrombotiques chez les patients en soins intensifs gravement malades atteints de COVID-19. *Thromb Res* . 2020.
- [40] El-Anwar MW, Elzayat S, Fouad YA. ENT manifestation in COVID-19 patients. *Auris Nasus Larynx*. août 2020;47(4):559-64.
- [41] Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China | *NEJM* [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur:<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>

- [42] S. Tian, W. Hu, L. Niu, H. Liu, H. Xu, S.Y.
Xiao Pulmonary pathology of earlyphase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer J Thorac Oncol, 15 (2020).
- [43] PP Liu , A. Blet , D. Smyth , H. Li La science sous-jacente au COVID-19: implications pour le système cardiovasculaire Circulation (2020).
- [44] M. Bansal Maladie cardiovasculaire et COVID-19 Diabetes Metab Syndr, 14 (2020).
- [45] P. Rizzo, F. Vieceli Dalla Sega, F. Fortini, L. Marracino, C. Rapezzi, R. Ferrari
COVID-19 dans le coeur et les poumons: pourrions-nous `` entailler ’ ’ la tempête inflammatoire? Basic Res Cardiol.
- [46] Yi Xu, Xufang Li, Bing Zhu, Huiying Liang, Chunxiao Fang , Yu Gong, et al.
Caractéristiques de l’infection pédiatrique par le SRAS-CoV-2 et preuves potentielles d’une excrétion virale fécale persistante Nat Med , 26 (4) (2020 avril).
D. Zhao , F. Yao , L. Wang , L. Zheng , Y. Gao , J. Ye , et al. Une étude comparative sur les caractéristiques cliniques de la pneumonie à coronavirus 2019 (COVID-19) avec d’autres pneumonies Clin Infect Dis , 71 (15) (2020 28 juillet).
- [47] L. Xu , J. Liu , M. Lu , D. Yang , X. Zheng Lésions hépatiques lors d’infections à coronavirus humains hautement pathogènes Foie Int (2020).
- [48] N. Chen , M. Zhou , X. Dong , J. Qu , F. Gong , Y. Han , et al.
Caractéristiques épidémiologiques et cliniques de 99 cas de pneumonie à nouveau coronavirus 2019 à Wuhan, Chine: une étude descriptive Lancet , 395 (10 223) (2020 15 février).
- [49] Feng Gong , Kenneth I. Zheng , Qin-Qin Yan , Rafael S. Rios , Giovanni

- Targher , Christopher D. Byrne , et al. COVID-19 et dysfonctionnement hépatique: perspectives actuelles et stratégies thérapeutiques émergentes J Clin Transl Hepatol , 8 (1) (2020 28 mars).
- [50] Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SRAS-CoV-2.
- [51] CNS Neurosci Ther.2020 Apr 7.
- [52] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020 Apr 10
- [53] Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SRAS-CoV-2 Infection. N Engl J Med. 2020 Apr 15.
- [54] Vaira LA, Deiana G, Fois AG, Pirina P, Madeddu G, De Vito A, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. Head Neck. juin 2020;42(6):1252-8.
- [55] Mustafa MWM. Audiological profile of asymptomatic Covid-19 PCR-positive cases. Am J Otolaryngol.juin 2020;41(3):102483.
- [56] Présentation clinique – COVID Reference [Internet]. [cité 9 janv 2021]. Disponible sur: https://covidreference.com/clinical_fr
- [57] Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective – Recalcati – 2020 –Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology – Wiley Online Library [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.16387>
- [58] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Feb 28.
- [59] Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with

coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis.

- [60] Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation*. 2020 Apr 6.
- [61] Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *MedRxiv* 2020
- [62] Recommandations de l'ACR pour l'utilisation de la radiographie thoracique et de la tomodensitométrie (TDM) en cas de suspicion d'infection à COVID-19. Mis à jour le 22 mars 2020.
- [63] Chung M, Bernheim A, Mei X et al (2020) Caractéristiques d'imagerie CT du nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV). *Radiologie*. 295.
- [64] Rodrigues, JCL et coll. Une mise à jour sur COVID-19 pour le radiologue – Une déclaration de la société britannique d'imagerie thoracique. (2020) *Radiologie clinique*.
- [65] Wong HYF, Lam HYS, Fong AH et coll. Fréquence et distribution des résultats radiographiques thoraciques chez les patients positifs au COVID-19. (2019) *Radiologie*
- [66] Shi XH, Jiang N, Cao Y et al (2020) Résultats radiologiques de 81 patients atteints de pneumonie COVID-19 à Wuhan, Chine: une étude descriptive. *Lancette Infect Dis*.
- [67] Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S et al (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): une revue systématique des résultats d'imagerie chez 919 patients. *AJR Am J Roentgenol* 215.
- [68] Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology*. 2019

- [69] Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *Eur Radiol.* 2020.
- [70] Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020.
- [71] Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020.
- [72] Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020.
- [73] Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology.* 2020.
- [74] Performance des radiologues dans la différenciation du COVID 19 de la pneumonie virale au scanner thoracique, Bai et coll. *Radiologie.* Publié en ligne: 10 mars 2020.
- [75] Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford J, Stöger L, Beenen L, et al. CO-RADS – A categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. *Radiology* [Internet]. 27 avr 2020 [cité 2 janv 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233402/>
- [76] <https://www.louvainmedical.be/fr/article/methodes-diagnostiques-du-Covid-19>.
- [77] Krüttgen A, et al. Comparison of four new commercial serologic assays for determination of SRAS-CoV-2 IgG. *J Clin Virol.* 2020.

- [78] Scohy A., et al. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. J Clin Virol. 2020.
- [79] Vandenberg O. Development and potential usefulness of the COVID-19 Ag Respi- Strip diagnostic assay in a pandemic context. medRxiv. 2020.
- [80] Panda, S., Mohamed, A., Sikka, K. et al. Manifestation oto-rhino-laryngologique et résultat à long terme dans le COVID-19 léger: expérience d'un centre de soins tertiaires en Inde. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 73, 72-77 (2021).
- [81] Vaira LA, Deiana G, Fois AG, Pirina P, Madeddu G, Vito AD, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. Head Neck. 2020;42(6):1252-8.
- [82] Egehan Salepci ,Bilge Turk ,Safiye Nur Ozcan ,Merve Ekici Bektas , Alperen Aybal ,Ilyas Dokmetas etSuat Turgut Archives européennes d'oto-rhinolaryngologie le volume 278 , pages525 – 535 (2021).
- [83] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China.medRxiv. 9 févr 2020;2020.02.06.20020974.
- [84] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet.15 févr 2020;395(10223):507-13.
- [85] Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Dela Cruz CS, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. JAMA. 17 mars 2020;323(11):1092-3.
- [86] Lechien, JR, Chiesa-Estomba, CM, De Siati, DR, Horoi, M., Le Bon, SD,

Rodriguez, A.,... Saussez, S. (2020). Dysfonctionnements olfactifs et gustatifs en tant que présentation clinique des formes légères à modérées de la maladie à coronavirus (COVID-19): une étude européenne multicentrique. Archives européennes d'oto-rhino-laryngologie.

- [87] Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. Int Forum Allergy Rhinol. 2020;10(7):821-31.
- [88] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. medRxiv. 9 févr 2020;2020.02.06.20020974.
- [89] Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. Int Forum Allergy Rhinol. 2020;10(7):821-31.
- [90] Chaurasia P, Kuchhal V, Ahmad S, Rawat P. ENT manifestations in Covid-19 positive patients. Int J Health Clin Res. 30 nov 2020;3(10):187-91.
- [91] Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. J Med Virol.2020;92(6):568-76.
- [92] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China.medRxiv. 9 févr 2020;2020.02.06.20020974.
- [93] Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Olfactory Dysfunction and Sinonasal Symptomatology in COVID-19: Prevalence, Severity, Timing, and Associated Characteristics. Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.

juill 2020;163(1):114-20.

- [94] Merchant SN , Adams JC , Nadol JB . Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2005;26:151-60
- [95] Vallamkondu J , John A , Wani WY , et al . Physiopathologie du SRAS-CoV-2 et évaluation des coronavirus dans les maladies du SNC avec un accent sur les cibles thérapeutiques . *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020.
- [96] Be C, A D, Pc R. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. *Trends Hear* [Internet]. 29 juill 2014 [cité 7 avr 2021];18. Disponiblesur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25080364/?dopt=Abstract>
- [97] Abramovich S, Prasher DK. Electrocochleography and brain-stem potentials in Ramsay Hunt syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Sept 1986;112(9):925-8.
- [98] Elibol E. Otolaryngological symptoms in COVID-19. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol – Head Neck Surg*. avr 2021;278(4):1233-6.
- [99] Malayala SV, Raza A. A Case of COVID-19-Induced Vestibular Neuritis. *Cureus*. 30 juin 2020;12(6):e8918.
- [100] Fiani B, Covarrubias C, Desai A, Sekhon M, Jarrah R. A Contemporary Review of Neurological Sequelae of COVID-19. *Front Neurol*. 2020;11:640.
- [101] Freni F, Meduri A, Gazia F, Nicastro V, Galletti C, Aragona P, et al. Symptomatology in head and neck district in coronavirus disease (COVID-19): A possible neuroinvasive action of SRAS-CoV-2. *Am J Otolaryngol*. Oct 2020;41(5):102612.

- [102] Sriwijitalai W, Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: A note. *Am J Otolaryngol*. juin 2020;41(3):1024-73
- [103] Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, Wellish M, Hedley-Whyte ET, Rentier B, Mahalingam R. Varicella zoster virus, a cause of waxing and waning vasculitis: the New England Journal of Medicine case 5-1995 revisited. *Neurology*. Déc 1996;47(6):1441-6.
- [104] Chetty R, Batitang S, Nair R. Large artery vasculopathy in HIV-positive patients: another vasculitic enigma. *Hum Pathol*. mars 2000;31(3):374-9
- [105] Paybast S, Gorji R, Mavandadi S. Guillain-Barré Syndrome as a Neurological Complication of Novel COVID-19 Infection: A Case Report and Review of the Literature. *The Neurologist*. juill 2020;25(4):101-3.
- [106] Juliao Caamaño DS, Alonso Beato R. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SRAS-CoV-2. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. juill 2020;77:230-2.
- [107] Ottaviani D, Boso F, Tranquillini E, Gapeni I, Pedrotti G, Cozzio S, et al. Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from an Italian COVID-hospital. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. juin 2020;41(6):1351-4.
- [108] Manganotti P, Bellavita G, D'Acunto L, Tommasini V, Fabris M, Sartori A, et al. Clinical neurophysiology and cerebrospinal liquor analysis to detect Guillain-Barré syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 patients: A case series. *J Med Virol*. févr 2021;93(2):766-74.
- [109] Espíndola O de M, Siqueira M, Soares CN, Lima MASD de, Leite ACCB, Araujo AQC, et al. Patients with COVID-19 and neurological manifestations

show undetectable SRAS-CoV-2 RNA levels in the cerebrospinal fluid. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. juill 2020;96:567-9.

- [110] Zhang W, Xu L, Luo T, Wu F, Zhao B, Li X. The etiology of Bell's palsy: a review. *J Neurol*. juill 2020;267(7):1896-905.
- [111] Malayala SV, Raza A.A Case of COVID-19-Induced Vestibular Neuritis. *Cureus* [Internet]. [cité 6 avr 2021];12(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7392187/>
- [112] Mat Q, Noël A, Loiselet L, Tainmont S, Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, et al. Névrite vestibulaire comme présentation clinique du COVID-19. *Ear Nose Throat J*. 11 févr 2021;0145561321995021.
- [113] Pérez-Sayáns M, Ortega KL, Braz-Silva PH, Martín Carreras-Presas C, BlancoCarrión A. Can "COVID-19 tongue" be considered a pathognomonic finding in SARS-CoV-2 infection? *Oral Dis* [Internet]. 3 mars 2021 [cité 1 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8014841/>
- [114] Savtale S, Hippargekar P, Bhise S, Kothule S. Prevalence of Otorhinolaryngological Symptoms in Covid 19 Patients. *Indian J Otolaryngol HeadNeck Surg* [Internet]. 8 févr 2021 [cité 6 avr 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02410-5>
- [115] Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer P-Y, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Médecine Mal Infect*. 1 août 2020;50(5):436-9.
- [116] Lee Y, Min P, Lee S, Kim S-W. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci* [Internet]. 6 mai 2020 [cité 14 mars 2021];35(18). Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211515/>

- [117] Coïncidence de l'épidémie de COVID-19 et de l'épidémie de dysfonctionnement olfactif | medRxiv [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20041889v1>
- [118] Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Selfreported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 28 juill 2020;71(15):889-90.
- [119] Most common symptoms of COVID [Internet]. [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://covid.joinzoe.com/post/research-update-april-1-2020>
- [120] Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. medRxiv. 25 févr 2020; 2020.02. 22. 20026500.
- [121] DUFOUR M. Anatomie de l'appareil locomoteur : tête et tronc. 2ème édition. Issyles- Moulineaux : Elsevier Masson. 369 pages. ISBN : 978-2-294-7148-3.
- [122] Médias - Tête et cou - Laboratoire d'Anatomie | Faculté de Médecine et Maïeutique de Lille [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://anatomie.univ-catholille.fr/ressources-pedagogiques/iconotheque/mediastete-et-cou/>
- [123] SALESSE R., GERVAIS R. Odorat et goût : De la neurobiologie des sens chimiques aux applications. 1^{er} éd. Versailles : Quae, 2012. 539 pages.

ISBN : 978-2-7592-1770-0.

- [124] SOUDRY Y., LEMOGNE C., MALINVAUD D., CONSOLI S.-M., BONFILS P. Olfactory system and emotion: common substrates. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2011 Jan;128(1):18-23. Epub 2011 Jan 11. Review. PMID: 21227767.

Article original : DOI : 10.1016/j.anorl.2010.09.007.

- [125] Zhao K, Dalton P., Yang GC, Scherer PW. Numerical modeling of turbulent and laminar airflow and odorant transport during sniffing in the human and rat nose.

Chem Senses. 2006;31:107-18.

- [126] Bonfils P, Nores JM, Halimi P, Avan P. Corticosteroid treatment in nasal polyposis with a three-year follow-up period. Laryngoscope. 2003;113:683-7.

- [127] Salesse R, Gervais R. Odorat et gout. De la neurobiology aux applications. Quae éditions, 2012, 538 pages.

- [128] Heydel JM, Coehlo A, Theibaud N, Legendre A, Lebon AM, Faure P, et al. Odorant-binding proteins and xenobiotic metabolizing enzymes: implications in olfactory perireceptor events. Anat Rec. 2013;296:1333-45.

- [129] Pernollet JC, Sanz G, Briand L. Les récepteurs des molécules odorantes et le codage olfactif. C R Biol. 2006;329:679-90.

- [130] Bonfils P, Tran Ba Huy P. Les troubles du goût et de l'odorat, Éditions de la Société Française d'ORL, 1999, 620 pages.

- [131] Bonfils P. Odorat : de l'aéroportage au cortex. Bull Académie Natl Médecine. Juin 2014;198(6):1109-22

- [132] Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. Mars2020;579(7798):265-9
- [133] Hummel et al. – 2017 – Position paper on olfactory dysfunction.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: https://www.rhinologyjournal.com/Documents/Supplements/supplement_26.pdf
- [134] Revue internationale de rhinologie [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.rhinologyjournal.com/Abstract.php?id=2449>
- [135] Bartheld CS von, Hagen MM, Butowt R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *medRxiv*. 17 juin 2020; 2020. 06. 15. 20132134.
- [136] Naeini AS, Karimi-Galougahi M, Raad N, Ghorbani J, Taraghi A, Haseli S, et al. Paranasal sinuses computed tomography findings in anosmia of COVID-19. *Am J Otolaryngol*. 1 nov 2020;41(6):102636.
- [137] Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host- Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms | ACS Chemical Neuroscience [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscemneuro.0c00122>
- [138] Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Mothes R, Franz J, Laue M, et al. Olfactory transmucosal SRAS-CoV-2 invasion as port of Central Nervous System entry in COVID-19 patients. *bioRxiv*. 4 juin 2020;2020.06.04.135012.
- [139] Sia SF, Yan L-M, Chin AWH, Fung K, Choy K-T, Wong AYL, et al.

Pathogenesis and transmission of SRAS-CoV-2 in golden hamsters. Nature. juill 2020;583(7818):834-8.

- [140] Frontiers | A lifetime of neurogenesis in the olfactory system | Neuroscience [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2014.00182/full>
- [141] Genes | Free Full-Text | Sustentacular Cell Enwrapment of Olfactory Receptor Neuronal Dendrites: An Update [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/5/493>
- [142] Dell'Era V, Farri F, Garzaro G, Gatto M, Valletti PA, Garzaro M. Smell and taste disorders during COVID-19 outbreak: Cross-sectional study on 355 patients. Head Neck. 2020;42(7):1591-6.
- [143] Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denny JC. Outil de rapport sur l'anosmie COVID-19: résultats initiaux. Otolaryngol Neck Surg. 1 juill 2020;163(1):132-4.
- [144] JKMS: Journal of Korean Medical Science [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2020.35.e174>
- [145] Bryche B, Albin AS, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Gouilh MA, et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SRAS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. bioRxiv. 16 juin 2020;2020.06.16.151704.
- [146] Liang F. Sustentacular Cell Enwrapment of Olfactory Receptor Neuronal Dendrites: An Update. Genes. mai 2020;11(5):493.
- [147] Expression of the SRAS-CoV-2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with

Age | ACS Chemical Neuroscience [Internet]. [cité 15 mars 2021].

Disponible sur:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acchemneuro.0c00210>

- [148] Transcriptional profiling reveals potential involvement of microvillous TRPM5- expressing cells in viral infection of the olfactory epithelium | bioRxiv [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur:

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.14.096016v3>

- [149] Butowt R, von Bartheld CS. Anosmie dans COVID-19: mécanismes sous-jacents et évaluation d'une voie olfactive vers une infection cérébrale. The Neuroscientist. 11 sept 2020;1073858420956905.

- [150] Bryche B, Albin AS, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Gouilh MA, et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SRAS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. bioRxiv. 16 juin 2020;2020.06.16.151704.

- [151] Bilinska K, Jakubowska P, Von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SRASCoV- 2 Entry Proteins, ACE2 and TMPRSS2, in Cells of the Olfactory Epithelium: Identification of Cell Types and Trends with Age. ACS Chem Neurosci. 3 juin 2020;11(11):1555-62.

- [152] Non-neuronal expression of SRAS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia | Science Advances [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur:<https://advances.sciencemag.org/content/6/31/eabc5801>

- [153] Elevated ACE2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SRAS-CoV-2 entry and replication | bioRxiv [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur:

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.05.08.084996v1>

- [154] Lésions transitoires massives de l'épithélium olfactif associées à l'infection des cellules sustentaculaires par le SRAS-CoV-2 chez les hamsters dorés syriens | bioRxiv [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.16.151704v1>
- [155] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 6 avr 2020;1-11
- [156] Whitcroft KL, Hummel T. Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. 18 juill 2019;
- [157] Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*. 1 mars 2017;55(1):17-26.
- [158] Hirac GURDEN, Jean-Michel MAILLARD-Protocole de rééducation olfactive- 1ère rééducation olfactive-12 semaines - Odeurs 1-6.
- [159] Woods. Taste and flavour perception. in Symposium on "Taste, flavour and palatability"; Nutrition Society Q. 1998.
- [160] Smith, D.V. and R.F. Margolskee, Making sense of taste. *Sci Am*, 2001. 284(3): p.32- 9.
- [161] <http://tpe-perception-du-gout.e-monsite.com/pages/partie-i-comment-percoit-on-legout/langue.html>.
- [162] Scott, T.R. and J.V. Verhagen, Taste as a factor in the management of nutrition. *Nutrition*, 2000. 16(10): p. 874-85.

- [163] Faurion, Exploration fonctionnelle et troubles du goût. Encycl. Med. Chir., 1996. 20- 490-D-10: p. 10p.
- [164] Kandel, Schwartz, and Jessel., Principales of neural science, MacGrawHill, Editor. 2000.
- [165] Ganong, Review of Medical Physiology, AppletontkLange, Editor. 1995.
- [166] Norgren, R., Gustatoy system, in The Human Newous System.1990, AcademiaPress.
- [167] Netgen. Anosmie et agueusie : à propos d'un cas [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur:
<https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-488/Anosmie-et-agueusie-a-propos-d-un-cas>
- [168] Rolls, E.T., Taste and olfactoryprocessing in the brain and its relation to the control of eating. Crit Rev Neurobiol, 1997. 11(4): p. 263-87.
- [169] Kinnamon, S.C. and R.F. Margolskee, Mechanisms of taste transduction.Curr Opin Neurobiol, 1996. 6(4): p. 506-13.
- [170] Pritchard, T.C., R.B. Hamilton, and R. Norgren, Neural coding of gustatory information in the thalamus of Macaca mulatta. J Neurophysiol, 1989. 61(1): p. 1 - 14
- [171] Cerf, B., et al., Functional lateralization of human gustatory cortex related to handedness disclosed byJ2MRZ study. Ann N Y Acad Sci, 1998. 855: p. 575-8.
- [172] Serratrice and Azulay, Olfaction et Gustation. Encycl. Med. Chir., 2006. 17- 003- M10: p. 12p
- [173] Lindemann, B., Receptors and transduction in taste.Nature, 2001. 413(6852): p. 219- 25.

- [174] Syed Q, Hendler KT, Koncilja K. The Impact of Aging and Medical Status on Dysgeusia. *Am J Med.* juill 2016;129(7):753.e1-6.
- [175] Ackerman BH, Kasbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy.* juin 1997;17(3):482-96.
- [176] Wang H, Zhou M, Brand J, Huang L. Inflammation and taste disorders: mechanisms in taste buds. *Ann N Y Acad Sci.* juill 2009;1170:596-603.
- [177] Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 24 févr 2020;12(1):8.
- [178] Wang W-K, Chen S-Y, Liu I-J, Chen Y-C, Chen H-L, Yang C-F, et al. Detection of SARS-associated coronavirus in throat wash and saliva in early diagnosis. *Emerg Infect Dis.* juill 2004;10(7):1213-9.
- [179] Lahiri D, Ardila A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus.* 29 avr 2020;12(4):e7889.
- [180] Butowt R, Bilinska K. SRAS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chem Neurosci.* 6 mai 2020;11(9):1200-3.
- [181] Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *J Med Virol.* oct 2020;92(10):1793-4.
- [182] Liu L, Wei Q, Alvarez X, Wang H, Du Y, Zhu H, et al. Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques. *J Virol.* avr 2011;85(8):4025-30.
- [183] Why don't some coronavirus patients sense their alarmingly low oxygen levels? | Science | AAAS [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur:

<https://www.sciencemag.org/news/2020/04/why-don-t-some-coronavirus-patients-sense-their-alarmingly-low-oxygen-levels>

- [184] Yukawa M, Naka H, Murata Y, Katayama S, Kohriyama T, Mimori Y, et al. Folic acid-responsive neurological diseases in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. Juin 2001;47(3):181-7.
- [185] Clark HL, Jhingran A, Sun Y, Vareechon C, de Jesus Carrion S, Skaar EP, et al. Zinc and Manganese Chelation by Neutrophil S100A8/A9 (Calprotectin) Limits Extracellular *Aspergillus fumigatus* Hyphal Growth and Corneal Infection. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 janv 2016;196(1):336-44.
- [186] Takeda N, Takaoka T, Ueda C, Toda N, Kalubi B, Yamamoto S. Zinc deficiency in patients with idiopathic taste impairment with regard to angiotensin converting enzyme activity. *Auris Nasus Larynx*. déc 2004;31(4):425-8.
- [187] Heckmann SM, Hujoel P, Habiger S, Friess W, Wichmann M, Heckmann JG, et al. Zinc gluconate in the treatment of dysgeusia--a randomized clinical trial. *J Dent Res*. janv 2005;84(1):35-8.
- [188] te Velthuis AJW, van den Worm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 4 nov 2010;6(11):e1001176.
- [189] Tanasa IA, Manciu C, Carauleanu A, Navolan DB, Bohiltea RE, Nemescu D. Anosmia and ageusia associated with coronavirus infection (COVID-19) – what is known? *Exp Ther Med*. 1 sept 2020;20(3):2344-7.