

Que savons-nous des troubles de l'odorat associés à la Covid-19 ?

PIERRE-MARIE LLEDO et FRANÇOISE LAZARINI

Institut Pasteur, Université Paris Cité, Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 3571, 75015 Paris

Le coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) est l'agent infectieux responsable de la pandémie de la Covid-19. L'insuffisance respiratoire aiguë est souvent la cause du décès, d'où le nom initialement attribué à cet agent viral. Mais, malgré cette dénomination, de nombreux patients atteints de la Covid-19 présentent des symptômes extra-respiratoires, notamment des symptômes neurologiques qui ne peuvent être liés au syndrome respiratoire aigu. Parmi ceux-ci, une perte soudaine de l'odorat des personnes infectées par le SARS-CoV-2 a été signalée dans le monde entier dès le début de la pandémie. Pourtant, le rôle direct de ce coronavirus dans l'anosmie est resté longtemps inconnu et fait toujours débat.

La perte totale ou partielle de l'odorat (respectivement anosmie ou hyposmie) est un symptôme courant chez les personnes atteintes de la Covid-19, en particulier lors d'une contagion par la souche historique du SARS-CoV-2. Environ 80 % des personnes infectées ont souffert de troubles de l'odorat plus ou moins sévères. Même si cette incidence a diminué fortement depuis l'émergence de la souche mutante Omicron (1), elle pose toujours la question de la manière avec laquelle ce coronavirus prive les personnes infectées de leur sens olfactif alors qu'il était connu pour s'attaquer exclusivement aux cellules épithéliales des voies respiratoires.

Initialement jugée peu probable, l'hypothèse selon laquelle le SARS-CoV-2 infecterait d'autres cellules que les cellules épithéliales, s'est imposée peu à peu. Les neurones ou d'autres types de cellules de l'organe sensoriel olfactif pourraient être une cible de choix pour ce coronavirus. En empruntant la voie olfactive, le SARS-CoV-2 pourrait envahir le système nerveux central (on parle alors de neuroinvasion) et être à l'origine ou accélérer la progression de pathologies neurologiques ou

psychiatriques comme la maladie d'Alzheimer ou des troubles anxio-dépressifs (2 - 4). Si tel est le cas, la question qui se pose alors est de comprendre comment un virus qui se transmet essentiellement par les aérosols peut-il envahir le cerveau ?

Rappelons qu'il n'y a que quelques millimètres qui séparent la muqueuse olfactive, située dans la partie supérieure de la cavité nasale, du premier relais cérébral que l'on nomme le bulbe olfactif. Le système olfactif, composante importante des voies respiratoires, est donc susceptible d'offrir au coronavirus une voie d'entrée directe, et courte, du nez vers le cerveau. Selon cette hypothèse, le SARS-CoV-2 pourrait infecter les neurones sensoriels olfactifs situés dans l'épithélium olfactif ; les virions parviendraient ensuite au bulbe olfactif par l'intermédiaire des faisceaux d'axones des neurones olfactifs qui traversent la *lamina propria* de la muqueuse olfactive. Le coronavirus se propagerait ensuite du bulbe olfactif au reste du cerveau. Ce scénario hypothétique expliquerait à la fois le dysfonctionnement olfactif et les autres manifestations neurologiques associées à la Covid-19. Voyons les preuves et les controverses associées à cette hypothèse.

L'organe sensoriel

Les fosses nasales sont tapissées d'une muqueuse olfactive qui occupe une surface totale de 2 à 3 cm² sur les parois latérales et médianes du toit de la cavité nasale. Cette région profonde dans nos narines comprend trois catégories de cellules : les cellules de soutien, les cellules basales et les neurones sensoriels olfactifs. Ces derniers sont de véritables neurones qui possèdent de nombreux cils exprimant les récepteurs olfactifs (qui lient les molécules odorantes) découverts fortuitement par R. Axel

et L. Buck en 1991. Ainsi, loin d'être un tissu cellulaire homogène, la muqueuse olfactive se présente plutôt comme une mosaïque de cellules avec des îlots de neurones sensoriels enchâssés dans une vaste muqueuse respiratoire.

Pour que les neurones sensoriels puissent être activés, il faut que les molécules odorantes soient portées par l'air que nous inspirons. Chaque jour, nous inspirons environ 23 000 fois et ventilons près de 12 m³ d'air. De l'air jusqu'à votre cerveau, le chemin des odeurs n'est pas simple, mais depuis la découverte de Richard Axel et Linda Buck, nous connaissons un peu mieux ce trajet complexe. Pour interpréter l'anosmie décrite dès le début de la pandémie de la Covid-19, l'une des hypothèses avancées impliquait la présence d'un œdème transitoire au niveau des fentes olfactives et donc d'une désagréable sensation de « nez bouché » que nous connaissons en cas de rhume. Cette congestion nasale produite par l'œdème empêcherait le passage de l'air amenant les molécules odorantes vers les neurones sensoriels.

L'origine de la perte de l'odorat ?

En cherchant à identifier la cause de cette anosmie plus ou moins durable, plusieurs laboratoires ont écarté très vite l'hypothèse de l'obstruction des fentes olfactives car elle ne peut expliquer le caractère durable de l'anosmie alors que l'obstruction nasale n'est que temporaire. Pour Sandeep Datta, neuroscientifique à la faculté de médecine de l'université Harvard, l'infection virale de l'épithélium nasal concerne principalement les cellules de soutien (dites « sustentaculaires ») et les cellules souches, mais non les neurones sensoriels directement. Cette hypothèse qualifiée de « non nerveuse » a été avancée en raison de l'absence de récepteur ACE2 (pour « enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ») à la surface des neurones sensoriels olfactifs. Or, ACE2 est un récepteur emprunté par SARS-CoV-2 pour pénétrer dans les cellules. A contrario, les cellules sustentaculaires qui soutiennent et protègent les neurones olfactifs, expriment à leur surface les récepteurs ACE2. Or, ces cellules exercent deux fonctions importantes : d'une part, elles maintiennent dans le mucus qui tapisse l'épithélium olfactif, un équilibre ionique nécessaire au fonctionnement normal des neurones olfactifs qui produisent des signaux électriques à destination du bulbe olfactif, et d'autre part elles fournissent aussi un soutien métabolique et mécanique aux cils situés à l'extrémité des neurones olfactifs. Or, les récepteurs qui détectent les odeurs sont concentrés sur ces mêmes cils. En perturbant le fonctionnement des cellules sustentaculaires, le coronavirus altérerait indirectement la signalisation nerveuse de l'organe sensoriel vers le cerveau,

perturbant ainsi la capacité des patients COVID-19 à sentir (5).

Pour tester cette hypothèse, l'équipe dirigée par Nicolas Meunier, de l'université Paris-Saclay, a infecté des hamsters par voie nasale. Deux jours plus tard, environ la moitié des cellules sustentaculaires des rongeurs étaient infectées. Si les neurones olfactifs restaient épargnés, leurs cils avaient complètement disparu (6). Mais cette étude ne précisait pas si les dommages étaient causés par le virus lui-même ou par une invasion de cellules immunitaires responsable d'une réponse inflammatoire exacerbée de l'organe sensoriel.

Avec nos collègues de l'Institut Pasteur, du CNRS, de l'Inserm et de l'AP-HP, nous avons conduit une étude translationnelle afin de résoudre cette énigme (7). Pour ce faire, nous avons eu recours à des hamsters infectés par les narines mais aussi à des patients atteints de la Covid-19 en 2020. Notre étude montre de façon inattendue que les tests classiques RT-PCR pratiqués sur les écouvillonnages nasopharyngés peuvent se révéler négatifs alors même que le virus persiste dans l'épithélium olfactif. Nous avons révélé la présence du SARS-CoV-2 dans les neurones sensoriels humains par une technique de brossage des fosses nasales réalisée en complément de l'écouvillonnage nasopharyngé du test PCR, et à partir de patients présentant une perte d'odorat plus ou moins longue. Ce travail nous a permis de préciser les différentes étapes qui concourent aux troubles olfactifs des patients atteints de la Covid-19 (figure 1) :

- 1) Disparition des cils portés par les neurones sensoriels après l'infection virale ;
- 2) Présence du coronavirus dans les neurones sensoriels olfactifs ;
- 3) Désorganisation des strates qui constituent l'épithélium olfactif liée à une apoptose massive. L'épithélium qui est naturellement organisé en lamelles régulières se trouve déstructuré par l'infection virale ;
- 4) Invasion du virus dans le premier relais cérébral du système olfactif, le bulbe olfactif ;
- 5) Présence d'une neuroinflammation importante et durable dans le bulbe olfactif et d'ARN viral dans plusieurs régions du cerveau.

Tout récemment, des chercheurs américains ont confirmé pour la souche historique du SARS-CoV-2, la persistance virale dans de multiples sites de l'organisme, dont le cerveau, chez des patients décédés de la Covid et non vaccinés (8). Chez ces sujets, le virus avait infecté différents sous-types de neurones lors de l'infection aiguë et à plus de sept mois après l'apparition des symptômes (8). Ce neurotropisme et cette neuroinvasion n'ont

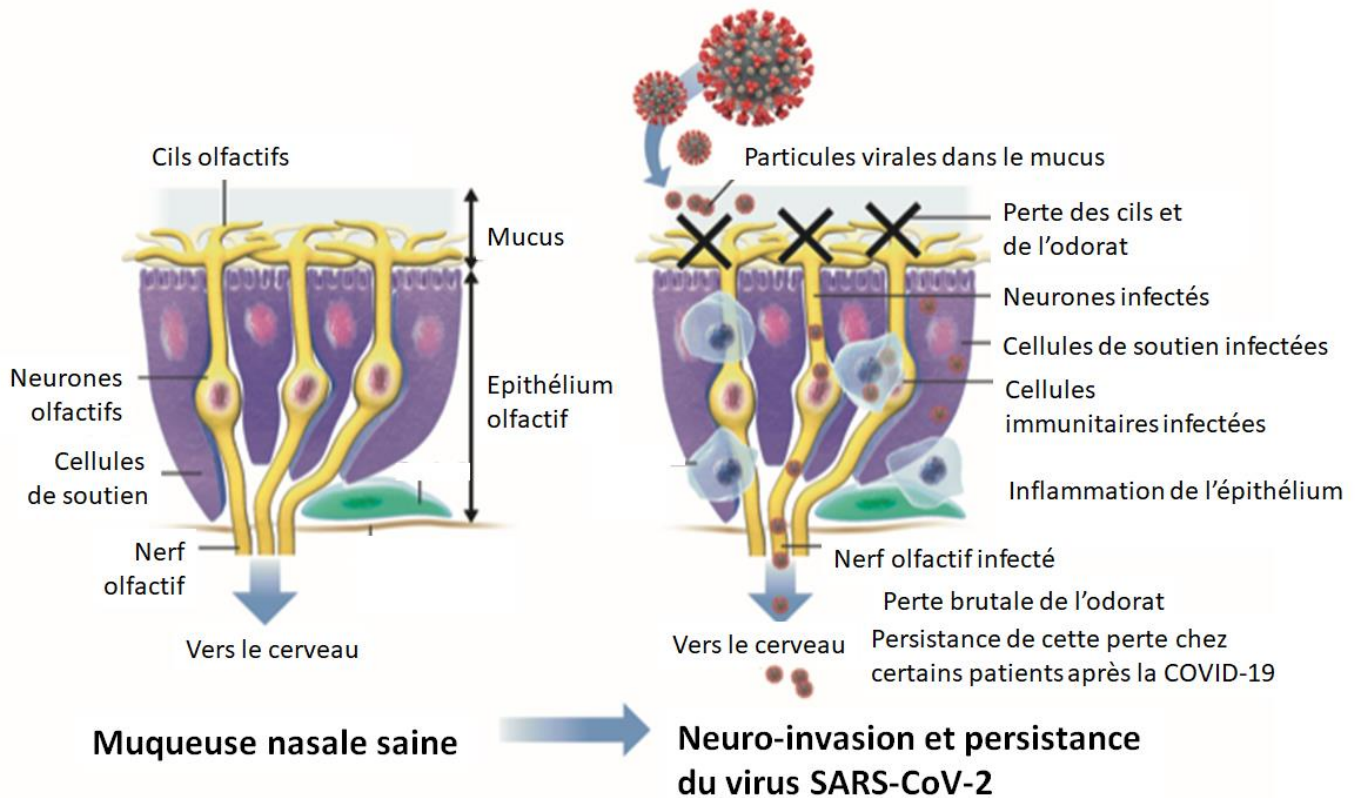


Figure 1 : Schéma représentant les différentes étapes qui surviennent au niveau de l'appareil sensoriel et qui concourent à l'anosmie liée à la Covid-19.

toutefois pas été retrouvés pour les variants de SARS-CoV-2 comme les souches Delta, Omicron BA.1 ou BA.2, suggérant des physiopathologies distinctes selon les souches virales (c.-à-d. historique ou variants) (9).

D'autres indices sur la façon dont le coronavirus fait disparaître la sensibilité à détecter des odeurs proviennent de personnes qui se remettent d'une anosmie. La majorité des patients perdent l'odorat soudainement et le récupèrent rapidement, conservant parfois une distorsion transitoire de la perception des odeurs (parosmie). En revanche, quelques-uns présentent une anosmie beaucoup plus persistante et recouvrent l'odorat des mois plus tard (10). Or ces patients ont complètement éliminé SARS-CoV2 de leur muqueuse olfactive mais présentent une réduction importante du nombre de neurones sensoriels olfactifs matures dans l'épithélium olfactif, ce qui pourrait expliquer leur hyposmie ou leur parosmie. La perte de neurones sensoriels chez ces patients est probablement liée à l'inflammation locale persistante de l'épithélium olfactif, avec la présence de lymphocytes T et de macrophages infiltrés. La capacité de rétablissement de la fonction olfactive dépend de l'élimination du virus, de la résolution de l'inflammation et des capacités régénératrices de l'épithélium olfactif qui permettent une protection supplémentaire contre l'agression constante des toxines présentes dans l'air que nous inhalons. Grâce à cette fonction de réparation, que l'on peut stimuler par une

rééducation olfactive, les troubles de l'odorat ne devraient perdurer guère plus de quelques mois, permettant ainsi aux patients atteints de la Covid-19 de pouvoir bénéficier à nouveau de ce sens essentiel à la qualité de vie.

pierre-marie.lledo@pasteur.fr

lazarini@pasteur.fr

Références

- (1) Vaira L.A., et coll. (2022). *Rhinology*. 2022 Oct. DOI: 10.4193/rhin22.294.
- (2) Meinhardt J., et coll. (2021). *Nat Neurosci* 24, 168–175
- (3) Song E., et coll. (2021). *J Exp Med* 218 : e20202135
- (4) Bauer L., et coll. (2022). *Trends Neurosci* 45, 358–368
- (5) Brann D.H. et coll. (2020). *Sci Adv* 6(31) : eabc5801
- (6) Bryche B., et coll. (2020). *Brain, Behavior and Immunity* 89, 579-586
- (7) de Melo G.D., et coll. (2021). *Sci Transl Med* 13(596) : eabf8396
- (8) Stein S.R., et coll. (2022). *Nature* 612, 758-763
- (9) Khan M., et coll. (2022). *Neuron* 110, 3919-3935
- (10) Menzel S., et coll. (2022). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. doi: 10.1007/s00405-022-07781-1.