



HAL
open science

Evaluation de deux méthodes de rééducation olfactive dans la perte de l'odorat post-virale : classique et intensive

Vianney Masson

► To cite this version:

Vianney Masson. Evaluation de deux méthodes de rééducation olfactive dans la perte de l'odorat post-virale : classique et intensive. Médecine humaine et pathologie. 2023. hal-04517056

HAL Id: hal-04517056

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517056v1>

Submitted on 22 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale

Présentée et soutenue publiquement Par

Vianney MASSON

Le 14/04/2023

**Evaluation de deux méthodes de rééducation olfactive dans la
perte de l'odorat post-virale : classique et intensive**

Membres du jury :

M. le Professeur Roger JANKOWSKI

Président du jury

Mme. la Professeure Gisèle KANNY

Juge

Mme. la Professeure Cécile RUMEAU

Juge

M. le Docteur Duc Trung NGUYEN

Directeur de thèse

Présidente de l'Université de Lorraine :
Madame Hélène BOULANGER

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Louise TYVAERT

Assesseurs :

- *Premier cycle* : Pr Thomas SCHWITZER et Dr Nicolas GAMBIER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Finances* : Prs Eliane ALBUSSON et Louise TYVAERT
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Relations avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Pr Jacques JONAS
- *ECOS* : Pr Patrice GALLET, Dr Eva FEIGERLOVA
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Prs Nicla SETTEMBRE, Fabienne ROUYER-LIGIER et Pablo MAUREIRA
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargé de mission

- *PASS Médecine* : Dr Nicolas GAMBIER

Présidente du Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Abderrahim OUSSALAH

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilles DAUTEL - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSIDIER - Philippe HARTEMANN - Dominique HESTIN Bruno HOEN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jacques POUREL Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE - Bruno HOEN - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *Anatomie*

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : *Histologie, embryologie et cytogénétique*

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : *Anatomie et cytologie pathologiques*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : *Biophysique et médecine nucléaire*

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : *Radiologie et imagerie médicale*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : *Physiologie*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur Mathias POUSSEL - Professeur Jacques JONAS

3^e sous-section : *Biologie cellulaire*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : *Nutrition*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : *Parasitologie et Mycologie*

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : *Maladies infectieuses ; maladies tropicales*

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *Épidémiologie, économie de la santé et prévention*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Cédric BAUMANN

4^e sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Julien BROSEUS

2^e sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3^e sous-section : *Immunologie*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : *Génétique*

Professeur Philippe JONVEAUX

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER - Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Philippe GUERCI

2^e sous-section : Médecine intensive-réanimation

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie

Professeur Nicolas GIRERD

5^e sous-section : Médecine d'urgence

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : Neurologie

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD – Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : Neurochirurgie

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN - Professeur Thomas SCHWITZER - Professeure Fabienne ROUYER-LIGIER

4^e sous-section : Pédo-psychiatrie ; addictologie

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : Médecine physique et de réadaptation

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : Rhumatologie

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : Dermato-vénéréologie

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Professeur François DAP - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : Pneumologie ; addictologie

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : Cardiologie

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY - Professeure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : Chirurgie viscérale et digestive

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : Néphrologie

Professeur Luc FRIMAT

4^e sous-section : Urologie

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : Médecine générale

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : Pédiatrie

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -
Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : Chirurgie infantile

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : Oto-rhino-laryngologie

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU -
Professeur Patrice GALLET

2° sous-section : Ophtalmologie

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3° sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : Médecine générale

Professeure associée Sophie SIEGRIST - Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie

Docteur Bruno GRIGNON

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteure
Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : Physiologie

Docteure Iulia-Cristina IOAN

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : Parasitologie et mycologie

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *Epidémiologie, économie de la santé et prévention*

Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU

2° sous-section *Médecine et Santé au Travail*

Docteure Isabelle THAON

4° sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Docteure Aurélie BANNAY (stagiaire)

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : *Immunologie*

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : *Génétique*

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3° sous-section : *Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteur Julien SCALA-BERTOLA -

Docteure Élise PAPE (stagiaire)

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : *Neurochirurgie*

Docteur Fabien RECH

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : *Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : *Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*

Docteur Fabrice VANHUYSE

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : *Pédiatrie*

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU

3° sous-section : *Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*

Docteur Charline BERTHOLD

4° sous-section : *Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : *Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –
Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

90° Section : MAÏEUTIQUE

Madame Gaëlle AMBROISE (stagiaire)

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

**A notre Maître et Président du jury de thèse,
Monsieur le Professeur Roger JANKOWSKI,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Oto-Rhino-Laryngologie,

Chef du service d'Oto-Rhino-Laryngologie du Centre Hospitalier Universitaire de
Nancy

Vous me faites l'honneur de présider et juger ce travail, qui je l'espère sera à la hauteur de vos attentes. J'ai eu le privilège de bénéficier tout au long de mon internat de votre précieuse expertise dans le domaine de la rhinologie. Vos travaux sur l'embryogénèse de l'organe naso-sinusal rapportés dans votre théorie « evo-devo », m'ont été d'une aide remarquable pour comprendre le concept de dysfonctionnement nasal chronique. En me sensibilisant aux pathologies rhino-sinusiennes, vous avez nourri mon intérêt pour le thème de l'olfaction. Ce fut un réel privilège de pouvoir évoluer à vos côtés.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect et de toute l'admiration que je vous porte.

**A notre Maître et Juge,
Madame la Professeure Gisèle KANNY**

Professeure des Universités, Praticien Hospitalier de Médecine Interne, Immunologie
Clinique et Allergologie au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie.

Votre présence dans ce jury reflète la transversalité qu'implique la compréhension et la prise en charge des troubles olfactifs liés au SARS-CoV-2.

A notre Maître et Juge

Madame la Professeure Cécile RUMEAU

Professeure des Universités, Praticien Hospitalier d'Oto-Rhino-Laryngologie au
Centre Hospitalier Universitaire de Nancy

Tu me fais l'honneur de juger ce travail et je t'en remercie.

L'étendu de tes connaissances et ton aisance chirurgicale forcent le respect. Je suis conscient de la chance que j'ai de pouvoir me former auprès de toi. Tes conseils me sont précieux et j'espère pouvoir en profiter encore à l'avenir. Je te remercie sincèrement pour ta disponibilité et ton implication dans la formation des internes ainsi qu'à la vie du service.

**A notre Maître et Directeur de thèse,
Monsieur le Docteur Duc Trung NGUYEN**

Praticien Hospitalier du service d'Oto-Rhino-Laryngologie au Centre Hospitalier
Universitaire de Nancy

Je suis fier et reconnaissant de la confiance que tu m'as faite en me proposant ce travail. Fruit d'une réflexion conjointe au début de la pandémie, cette étude menée sur près de 3 ans a été pour moi une vraie source d'apprentissage à tes côtés et je t'en remercie. Tu as toujours su te rendre disponible, de l'élaboration du protocole de recherche à l'analyse des données, tu m'as été d'une aide précieuse. Tu m'as montré la finesse de la sémiologie en rhinologie et la richesse de ton expertise dans l'exploration endonasale. Au fil de ces années j'ai pu te découvrir, à la fois rigoureux et plein d'humour, droit et juste. Mener ce travail avec toi a été un vrai plaisir et j'espère qu'il sera à la hauteur de tes exigences.

A l'équipe d'ORL du CHRU de Nancy,

Au Professeur Patrice GALLET, toujours à l'écoute de ses internes, disponible et bienveillant, tu m'as forcé à être rigoureux dans mon travail. Cette quête de l'exhaustivité m'a appris bien des choses et je t'en remercie. Ton sens de l'humour et ton énergie débordante façonnent la vie du service, ton investissement en tant que coordinateur est immense. En tant que co-référent des internes, je suis pleinement reconnaissant de tout le temps que tu consacres pour bonifier autant que possible notre formation, un grand merci.

Au Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER, pour vos précieux conseils en otologie et en escalade : vous maîtrisez l'équilibre et grâce à votre enseignement j'ai pu comprendre les secrets de la VNG. Je vous remercie pour le temps que vous m'avez consacré à l'école de chirurgie lors des ateliers de fraisage sur rocher. C'est une chance et fierté d'avoir la présidente du Collège d'ORL de France au sein de notre équipe, votre investissement pour l'amélioration de la formation des internes au plan national est un privilège.

Au Docteur Bruno TOUSSAINT, votre flegme et votre humour m'inspirent. De par votre expérience que vous nous partager, j'ai beaucoup appris tant sur l'ORL que sur la gestion d'un patient compliqué, d'une annonce délicate, sur le choix des mots et la sagesse des silences.

Au Docteur Laurent COFFINET, qui m'a fait découvrir l'ORL pédiatrique. Vous êtes un puit de connaissances, que vous m'avez généreusement partagé lors de nos déjeuners estivaux. Je garde un très bon souvenir de ces échanges riches et divers. Ce semestre a été un moment d'émulation intellectuelle, tant les pathologies rencontrées sont diverses et variées, mais fort heureusement vous étiez toujours disponibles pour me venir en aide.

Au Docteur Sarah HAMITOUCHE, qui m'a beaucoup apporté sur le versant pédiatrique de l'ORL. Toujours souriante et de bonne humeur, travailler à tes côtés est vraiment agréable.

Au meilleur duo d'assistants que Nancy ait connu, je nomme **Yazan et Jordan**. Vous avez été comme des grands frères pendant mes premiers pas dans cette spécialité. Vous m'avez tant apporté. Je me souviens de ces fous rires dans le bureau médical, mais également de vos mots réconfortants lors des premières épreuves de la vie d'interne. Vous êtes deux très belles personnes, talentueux en ORL mais moins sur MPG.

Au Docteur Maxime BARRON, le plus charismatique râleur de Lorraine. Tes compétences en otologie n'ont d'égales que la puissance de ton 6 cylindres. Monsieur est à l'aise de partout, ne serait-il pas devenu le Vincent Luis de l'Ecole Nancéienne ?

Au Docteur Samuel BRAHAMI et au Docteur Nicolas LENAY qui, avec un revers plus précis qu'une implantation cochléaire, sont la relève du tennis français.

Au Docteur Victor GORZSKOWSKI, fidèle co-référent, tu as mis beaucoup d'investissement dans ce rôle que nous partageons, et je t'en remercie. J'espère que tu t'épanouiras dans ta vie professionnelle et que ce DIU réalisé ensemble à Paris portera ses fruits.

Au Docteur Manon GERARD, ta vivacité et ta capacité à mener de front autant de projets m'inspirent.

A Jérôme, tu me fais rire chaque matin en stage, lorsque tu n'es pas en off.

A mes deux compagnons avec qui j'ai noué une amitié profonde depuis mes premiers jours en ORL, solidaires dans les hauts comme dans les bas. **Merci Jean. Merci Romain.**

Par ailleurs je souhaiterais remercier les équipes ORL de Metz avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler et notamment :

Le Docteur Hélène ELUECQUE et le Docteur Remy GROSJEAN du CHR de Metz. Vous m'avez chacun transmis beaucoup tant sur le plan médical que chirurgical et ce dès mes débuts en ORL. En m'ayant autonomisé rapidement vous m'avez donné confiance en moi et je vous en remercie.

Le Docteur Pierre LINDAS et le Docteur Jean-Paul BARBEROT de l'hôpital R. Schuman de Metz. Votre approche de l'ORL au sein de votre structure m'a apportée un regard nouveau sur cette discipline. J'ai vraiment eu l'impression d'appartenir à une petite famille dont le compagnonnage permet l'émancipation progressive au bloc opératoire. Je vous en suis très reconnaissant.

Au service de chirurgie Maxillo-Faciale de Metz et notamment au **Docteur Marouane TALBI**, exemple de calme, sérénité, finesse et justesse chirurgicale.

A tous mes co-internes que je ne peux citer, avec qui j'ai eu plaisir de travailler ces dernières années, vous m'avez chacun apporté un soutien dans ce chemin exigeant qu'est la chirurgie.

Et enfin à toute l'équipe de soignants, infirmières, aides-soignantes, audiométristes, orthophonistes, assistantes sociales, diététiciennes et secrétaires qui m'ont rendu le quotidien plus facile. Chaque jour votre aide m'est précieuse, vous êtes le maillon indispensable d'une prise en charge réussie.

A tous les patients qui ont répondu présent tout au long de ce projet de recherche, je vous remercie.

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Serment d'Hippocrate

Table des matières

Introduction.....	18
PARTIE I : INTRODUCTION GENERALE.....	20
I. L'appareil olfactif	20
A. Anatomie	20
B. Histologie	20
C. Physiologie de l'olfaction.....	23
D. Confusion autour du « goût »	30
I. Les troubles de l'odorat	32
A. Définitions et étiologies.....	33
B. Démarche diagnostique.....	34
C. Les troubles de l'odorat post-infectieux.....	36
D. Physiopathologie de l'anosmie	38
liée à l'infection par le SARS-CoV-2	
E. Répercussions sur la qualité de vie	43
II. Les méthodes d'évaluation d'un trouble de l'odorat.....	45
A. Auto-Evaluation.....	45
B. Test psycho-physique.....	46
C. Méthodes objectives.....	50
IV. La rééducation olfactive.....	52
Bibliographie	59
PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL	69
Résumé.....	69
Introduction.....	71
Matériel et Méthodes.....	72
Résultats.....	74
Discussion.....	80
Conclusion.....	84
Références de l'article.....	84
PARTIE III : PERSPECTIVES ET DISCUSSIONS	88
Conclusion.....	89
Annexes.....	90

Introduction

Comme l'écrit Annick Le Guéner dans son ouvrage « Le déclin de l'olfactif, mythe ou réalité ? » [1] les sociétés industrielles contemporaines de l'audio-visuel auraient fait de l'odorat le « parent pauvre » des sens et relégué l'olfactif dans un rôle plus que modeste. Par contraste, s'élabore la représentation d'un passé où l'olfaction conditionnait la survie de l'Homme chasseur pendant la Pré Histoire. De l'antiquité au XIXe siècle, l'olfactif a tenu une place importante dans la prophylaxie et la cure des épidémies avec le développement d'une véritable aromathérapie. Jusqu'à la révolution pasteurienne, les osphrésiologues considéraient ce sens comme un élément de sémiologie médicale fondamental, comme en témoigne le livre rédigé par Hyppolyte Cloquet en 1821 : « osphrésiologie, traité des odeurs, du sens et des organes » [2]. Mais ce sens a été progressivement vidé de ses pouvoirs extraordinaires de vie et de mort à compter de la fin du XIXe siècle avec l'apparition de la médecine moderne...

Cependant, ce sens conserve une place fondamentale dans la société, notre vie quotidienne et nos interactions. Le langage courant et argotique rend compte de l'importance des sensations olfactives dans les attractions et aversions. Ne dit-on pas ne pas « sentir » quelqu'un ou « l'avoir dans le nez » ? Sens du contact et de la proximité, il est au cœur de toute relation et notamment les plus intimes. Sans vouloir alimenter un débat déjà très riche sur la question d'un organe voméronasale effectif chez l'Homme, je citerai simplement le Pr. M. Stoddart dans son ouvrage *The Scented Ape : the Biology and culture of Human Odour* « bien qu'il n'y ait pas d'odeur pouvant induire un comportement systématique chez l'Homme, il est malgré tout possible que nous soyons, inconsciemment, manipulés par celles-ci » [3]. En comparaison avec les phéromones, molécules chimiques produites par un organisme induisant un comportement spécifique chez un autre membre de la même espèce, l'être humain est extrêmement sensible aux odeurs familiales et ce dès ses premiers jours de vie où l'odeur maternelle est vécue comme rassurante (qualifiée d'attachement olfactif selon Hubert Montagner [4]).

L'odeur est sans doute, à cause de la physiologie de l'appareil olfactif (projection directe sur la partie la plus archaïque du cerveau, le rhinencéphale, lié aux centres de la vie affective et de la fonction mnésique), la perception la plus intime et indéfectible que nous avons d'autrui. Nous avons déjà tous fait l'expérience de Marcel Proust où la saveur d'une madeleine réactive un souvenir lointain mais puissant (*A la recherche du temps perdu* [5]). Cette saveur n'est autre que l'olfaction rétro nasale.

« L'odorat est longtemps resté le plus énigmatique de nos sens » déclarait l'institut Karolinska en 2004 lorsqu'il décernait aux Américains Richard Axel et Linda Buck le prix Nobel de médecine pour leurs travaux sur la recherche génomique codant les récepteurs olfactifs. En plus des découvertes relativement tardives, l'odorat est toujours resté un sens dans l'ombre : peut-être par ce que le handicap secondaire à sa perte n'est pas visible ?

Récemment, l'épidémie de COVID-19 a mis au goût du jour ce sens.

En effet, en tant que praticien ORL, nous avons été amenés à prendre en charge de nombreux patients rapportant des troubles olfactifs secondaires à l'infection par le SARS-CoV-2. C'est dans ce cadre-là que nous avons eu le projet, au sein de notre service d'ORL de Nancy, de réaliser une étude clinique portant sur la rééducation olfactive. Il est déjà décrit dans la littérature l'existence de troubles olfactifs persistants post rhinite virale, dont le traitement habituel repose sur la rééducation olfactive.

Notre étude a voulu comparer, au sein d'une population présentant des troubles olfactifs persistants après une infection au SARS-CoV-2, l'efficacité d'un protocole de rééducation intensif par rapport au protocole de rééducation classique décrit dans la littérature. Il s'agit donc d'une étude prospective randomisée monocentrique dont le critère de jugement principal est l'amélioration de l'olfaction à 4 et 8 mois de suivi.

PARTIE I

INTRODUCTION GENERALE

I] L'appareil olfactif

A) Anatomie

La cavité nasale est compartimentée en deux espaces aériens, de part et d'autre de la cloison nasale, nommés les fosses nasales. Elles communiquent avec le milieu extérieur, en avant, par les orifices narinaux, et en arrière avec le nasopharynx au travers des choanes. Les parois latérales des fosses nasales sont divisées verticalement par 3 cornets nasaux, formés par 3 paires de lames osseuses. La fente olfactive est limitée en haut par la lame criblée de l'ethmoïde, en arrière par la face antérieure du sphénoïde, en avant par l'auvent des os propres du nez (OPN), en dedans par le septum nasal et en dehors par le bord médial du cornet moyen. Celui-ci se prolonge en haut par la lame conchale de Muret qui constitue la zone de jonction entre la masse latérale de l'ethmoïde et la lame criblée.

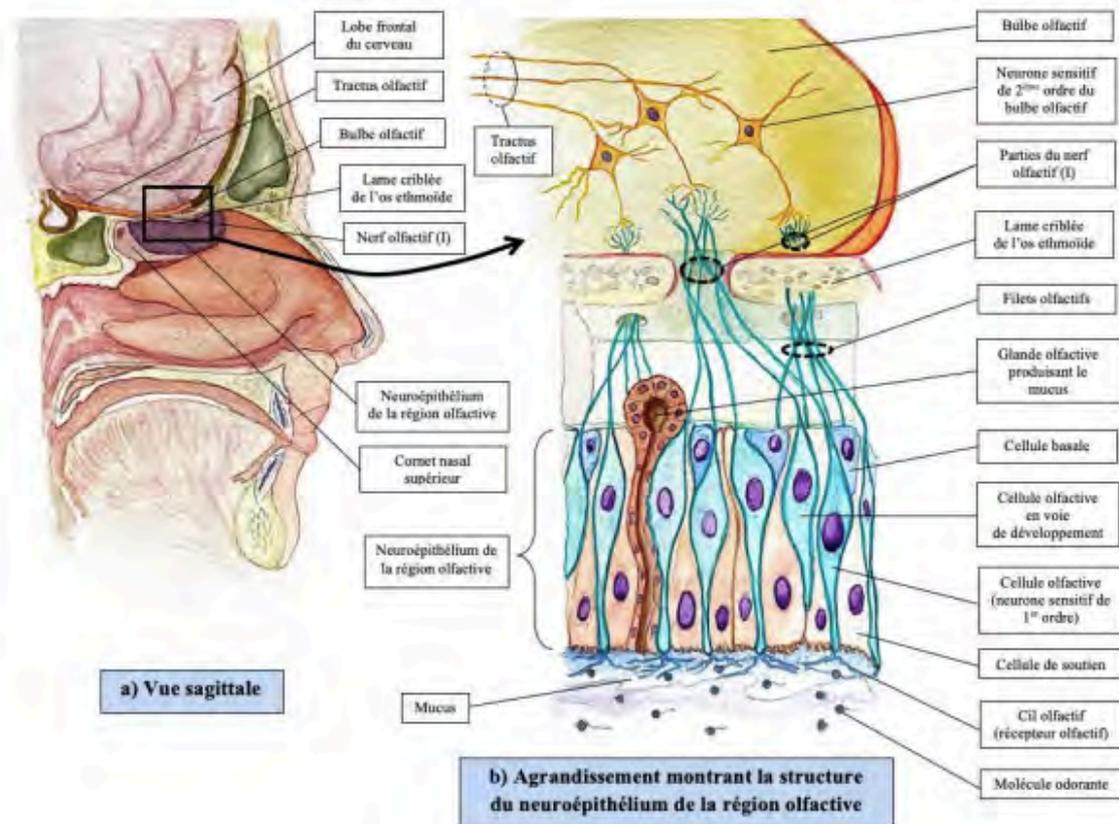
B) Histologie

L'organe de l'olfaction correspond à la muqueuse olfactive. Sa surface est d'environ 300 mm², diminuant progressivement au cours de la vie et son épaisseur est d'environ 500 µm. Elle tapisse la face inférieure de la lame criblée de l'ethmoïde mais également la partie haute du septum et de la face médiale du cornet supérieur.

La muqueuse olfactive également appelée tache olfactive ou tache jaune comprend :

- Un neuro épithélium ou épithélium olfactif, chémorécepteur reposant sur un chorion de tissu conjonctif.
- Un chorion traversé par les axones des cellules olfactives et occupé par les glandes de Bowman.

Figure 1 : représentation de la structure du neuro-épithélium olfactif



1) L'épithélium olfactif

Il repose sur une membrane basale qui le sépare du chorion. Il est constitué par un épithélium prismatique pseudo-stratifié, d'une épaisseur de 60 μm , composé de 4 types cellulaires :

- Les cellules nerveuses olfactives (immatures et matures)
- Les cellules de soutien.
- Les cellules basales.
- Les cellules microvillaires

Les cellules nerveuses olfactives (neurones olfactifs primaires), intercalées entre les cellules de soutien, représentent les cellules sensorielles principales de l'organe de l'olfaction. Il s'agit de neurones bipolaires dont la durée de vie se situe entre 30 et 60 jours. Ils sont composés par :

- Un pôle apical fait d'une dendrite dirigée vers la cavité nasale. Cette dendrite est renflée à son extrémité formant une vésicule olfactive. La vésicule olfactive est hérissée de cils,

au niveau desquels sont situés les récepteurs aux molécules odoriférantes. De chaque dendrite naissent entre 5 et 40 cils. Ils baignent dans le mucus riche en carotène qui recouvre l'épithélium et sont animés de mouvements désordonnés. C'est au niveau de ces récepteurs olfactifs qu'aura lieu la transduction (que nous détaillerons après). Actuellement, nous considérons que l'Homme possède environ 350 récepteurs olfactifs différents [6].

- Un corps cellulaire, ovoïde mesurant 7 à 9 μm , localisé dans la moitié basale de l'épithélium.

- Un pôle basal fait d'un axone amyélinique, de petit diamètre, qui traverse la membrane basale. Cet axone se réunit aux axones des autres neurones olfactifs au passage de la lame criblée de l'ethmoïde, formant des faisceaux qui se myélinisent en s'entourant d'une gaine de Schwann en gagnant le bulbe olfactif.

Les cellules de soutien (également appelées cellules sustentaculaires) sont des cellules cylindriques hautes, avec une bordure en brosse apicale et un noyau ovoïde. Elles sont impliquées dans la synthèse d'un pigment jaunâtre, responsable de la couleur jaune brun de la muqueuse (riche en rétinol et carotène). Riche en enzymes, elles permettent de phagocyter les cellules sensorielles vieillies. Elles se composent de deux segments :

- Un segment supra nucléaire : cannelé, dont le pôle apical, dépourvu de cils et comportant des microvillosités réalisant une bordure en brosse. Il participe à la formation de la membrane limitante olfactive. A ce niveau le cytoplasme renferme des granulations pigmentaires brune et des vacuoles de mucigène.

- Un segment infra nucléaire : bosselé et déprimé par les cytones des cellules olfactives

Les cellules basales sont petites et nombreuses, disposées contre la lame basale, de forme aplatie, irrégulièrement étoilées, anastomosées, entre elles et délimitant des mailles par où pénètrent les pieds des cellules de soutien pour aller se fixer sur la vitrée. Elles assurent le renouvellement tout au long de la vie des cellules de soutien et des cellules olfactives. Ce sont les seuls neurones capables de régénération après lésion.

Les cellules microvillaires semblent représenter une deuxième classe de chémorécepteurs ultrastructurellement distincts dans la muqueuse olfactive humaine, cependant, leur rôle dans l'olfaction n'a pas encore été bien démontré [7].

2) Le chorion :

Il s'agit d'un tissu conjonctif renfermant :

- Des fibres nerveuses amyéliniques : les axones des cellules neurosensorielles.
- Les glandes de Bowman : séreuses tubuloalvéolaires, déversant leur produit de sécrétion à la surface de l'épithélium olfactif par l'intermédiaire de canaux excréteurs, à l'origine du mucus dans lequel les cils baignent. Ce mucus est composé de mucopolysaccharides, d'enzymes (en particulier des lysozymes, protéines de défense), de glycoprotéines, d'anticorps et de protéines de transport des molécules odorantes (olfactory-binding-protein, OBP).
- Une vascularisation importante : à l'origine d'un abondant réseau capillaire sous épithélial ayant un rôle de thermorégulation.
- Un infiltrat lymphocytaire.

C) Physiologie de l'olfaction

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

La muqueuse nasale est innervée par deux branches sensibles du nerf trijumeau (les branches ophtalmique et maxillaire) captant les différentes sensibilités tactile, douloureuse, thermique et de pression. Ce système trigéminal traite par conséquent des sensations somesthésiques de frais (la menthe), chaud (le piment), piquant, brûlant, irritant...L'intégration des odeurs repose quant à lui sur le neuro-épithélium olfactif, véritable organe olfactif, raison pour laquelle notre travail détaillera uniquement ce dernier.

La physiologie olfactive est complexe car elle met en jeu des mécanismes physiologiques variés associant des processus mécaniques à des modalités électrophysiologiques. Ainsi, la perception d'une molécule odorante repose sur quatre étapes physiologiques allant des cavités nasales au cortex cérébral : l'aéroportage, les événements péri-récepteurs, la transduction et la physiologie olfactive centrale.

1) L'aéroportage

La première étape de la physiologie olfactive est l'aéroportage. On dénomme ainsi le transport mécanique des molécules odorantes à travers les cavités nasales jusqu'à leur dépôt sur le mucus en regard du neuroépithélium olfactif. Pour atteindre ce neuroépithélium, ces molécules doivent être de petite taille (< 300 Da) et posséder une bonne solubilité dans l'eau afin de traverser le mucus. Les molécules odorantes sont caractérisées par leur poids moyen (dont la masse peut aller de 30g/mol jusqu'à plus de 400g/mol), une faible polarité, ainsi qu'une pression de vapeur. La pression de vapeur correspond à l'équilibre entre la phase liquide et la phase solide d'une substance, tributaire de la température. Cette dernière conditionne le transport des molécules en question. Il est estimé qu'entre $200\ 000$ et $300\ 000$ molécules peuvent réunir ces conditions [8].

Lors d'une inspiration, l'air nasal et les molécules odorantes qu'il contient pénètrent la cavité nasale mais seulement 10 % de cet air nasal passe par la fente olfactive au cours d'une respiration normale en flux aérien laminaire. La relation entre le stimulus olfactif et la réponse neurophysiologique est complexe et dépend de deux paramètres essentiels : les propriétés physicochimiques propres des molécules odorantes et le débit aérien nasal.

2) La traversée du mucus avec les évènements péri-récepteurs

À la surface de la muqueuse olfactive, 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). Les molécules odorantes ont généralement un caractère hydrophobe assez marqué et leur transport vers les récepteurs olfactifs (RO) doit avoir lieu au travers de ce mucus dans lequel les odorants sont très peu solubles. Avant d'entrer en interaction avec les récepteurs olfactifs transmembranaires, les molécules odorantes sont associées à un autre type de protéines, dites « odorant binding proteins » (OBP). Au-delà de ce rôle de solubilisation des odorants et de leur transport, les OBP jouent un rôle dans l'interaction proprement dite entre l'odorant et le récepteur, en menant les odorants vers les récepteurs pour lesquels leur affinité est la plus grande.

Les évènements péri-récepteurs se définissent comme les mécanismes mis en jeu vis-à-vis des molécules odorantes dans le mucus. Ils reposent sur les OBP mais également sur des enzymes métabolisant des substances xénobiotiques (EMX). Ces enzymes jouent un rôle central dans la

biotransformation et l'élimination de composés étrangers à l'organisme. Organisées en réseau de biotransformation, elles catalysent des réactions variées (oxydations, conjugaisons ...) afin de rendre ces composés exogènes plus hydrophiles (facilitant ainsi leur élimination). Outre un rôle dans le métabolisme de molécules toxiques, ces enzymes pourraient être impliquées dans la modulation périphérique de l'olfaction. En effet, elles permettent de catalyser la biotransformation des molécules odorantes dans le but d'éviter une saturation du système olfactif [9].

3) La phase de transduction

Il s'agit de la fixation d'une molécule odorante sur un récepteur membranaire présent à la surface des cils dendritiques des NOP permettant ainsi la transformation d'un signal olfactif en signal nerveux.

En 1991, L. Buck et R. Axel publient une étude fondamentale qui ouvre la voie à la compréhension des bases moléculaires de la perception des odeurs. Par une approche génétique, ils ont démontré que les récepteurs olfactifs appartenaient à la grande famille des protéines de type GPCR (« G protein-coupled receptor »). Ces protéines sont connues pour permettre la communication chimique entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule. Elles possèdent sept domaines transmembranaires reliés par des boucles extra et intracellulaire [10].

Les trois domaines transmembranaires centraux varient d'un récepteur à l'autre alors que les deux de chaque côté sont conservés au sein de la famille des GPCR. C'est au sein des trois domaines centraux variables que se cache l'explication de la diversité des récepteurs olfactifs. En effet, des études sur la structure des trois domaines variables suggèrent qu'ils se positionnent de manière à former une cavité dans laquelle vient se loger une molécule odorante. Ainsi, chaque changement dans les domaines centraux crée une nouvelle cavité, adaptée à une molécule odorante différente. La fixation d'une molécule odorante sur un récepteur active une protéine G qui stimule sélectivement une adénylate cyclase de type III responsable de la production d'AMPC. Lorsqu'il est en concentration suffisante dans le cytoplasme, cet AMPC, jouant le rôle de second messenger, active l'ouverture de canaux ioniques permettant l'ouverture des canaux Ca^{2+} et Cl^- . Le flux d'ions qui en résulte entraîne une modification de l'état de polarisation de la membrane. Lorsque cette dépolarisation est suffisante, elle provoque la transmission de l'influx nerveux par l'intermédiaire de l'axone vers les glomérules du bulbe olfactif qui constituent le premier niveau d'intégration du signal olfactif.

Bien que les récepteurs olfactifs représentent un premier degré de discrimination olfactive, nous savons qu'une molécule odorante peut exciter plusieurs récepteurs et vice versa. Les NOP présentent donc une sélectivité olfactive relativement souple. L'information olfactive qu'ils transmettent sera identifiée lors de l'intégration centrale dont la première étape a lieu dans les glomérules olfactifs.

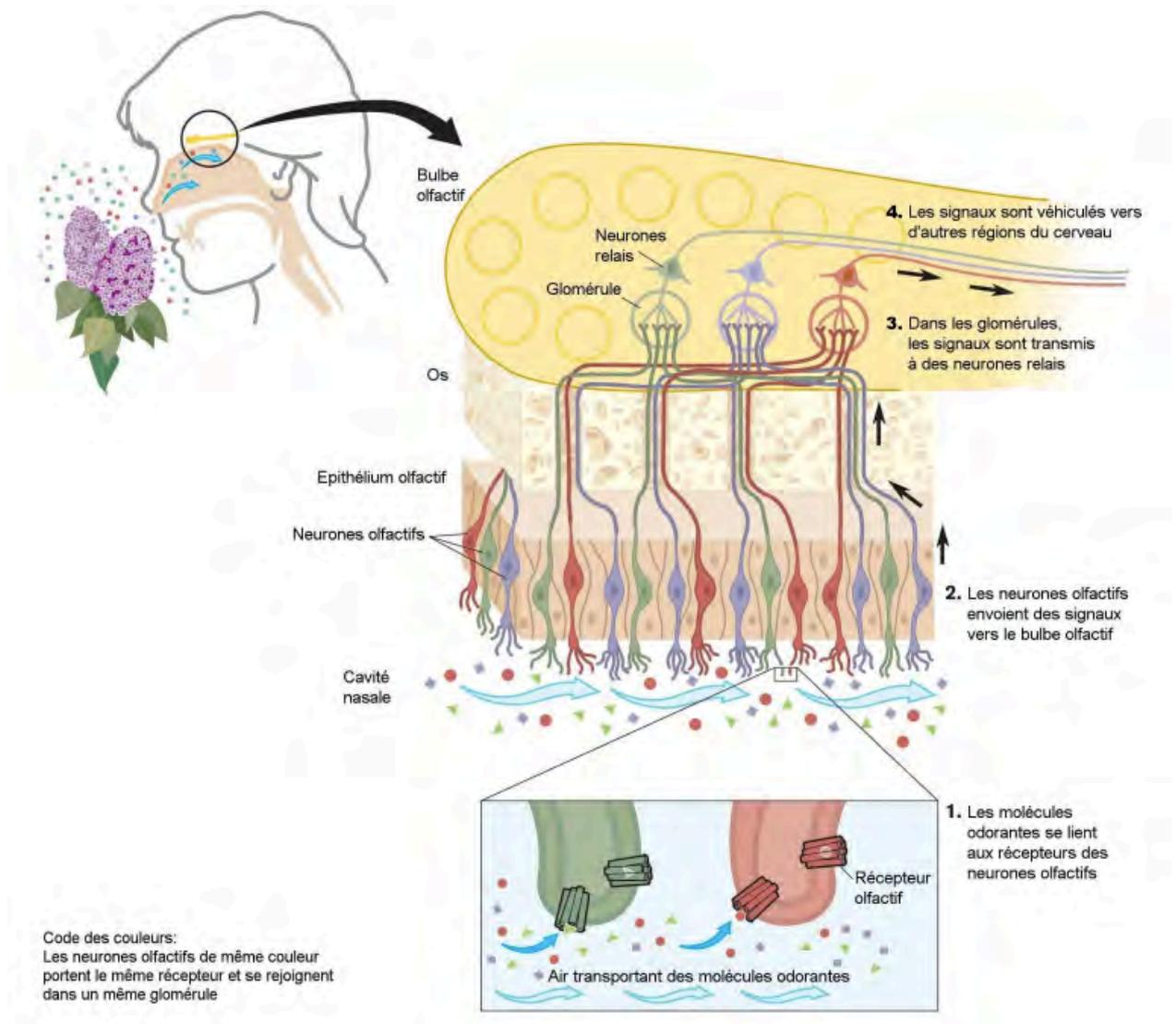


Figure 2 : Schéma illustrant la projection ordonnée de chaque axone véhiculant l'information olfactive d'un même récepteur vers le même glomérule (schématisé ici par un code couleur)

[10]

4) L'intégration centrale

Les axones, nés des pôles proximaux des NOP, se regroupent avec ceux des cellules voisines pour former des filets olfactifs traversant les orifices de la lame criblée de l'ethmoïde, se rassemblant alors en faisceaux myélinisés à l'origine du nerf olfactif, premier nerf crânien. Anatomiquement, ces filets olfactifs se répartissent en deux groupes : les nerfs olfactifs externes se disposant sur le cornet nasal supérieure et les nerfs olfactifs internes situés sur le septum nasal.

Les nerfs olfactifs pénètrent ensuite les bulbes olfactifs (structure paire), premier relais de l'intégration centrale. Le bulbe olfactif est une masse de substance grise, ovoïde et aplatie, situé entre la lame criblée et la face orbitaire du lobe frontal. Il est constitué par un ensemble de modules fonctionnels dénommés « glomérules ». Il existe environ 1800 glomérules par bulbe. Ce sont des ensembles bien définis de connections synaptiques entre des terminaisons axoniques et dendritiques. Dans chaque glomérule se trouvent les axones des NOP qui se ramifient, des cellules mitrales et des interneurones [6].

Deux types cellulaires composent le bulbe olfactif :

- Les deutoneurones, regroupés en cellules mitrales et cellules à panache qui constituent l'unique relais bulbaire de l'information olfactive initiale puisque celles-ci projettent directement leurs axones vers le cortex olfactif primaire.
- Les cellules juxta-glomérulaires (ou interneurones), composées de cellules granulaires, cellule periglomérulaire et cellules à axone court, qui modulent l'activité des deutoneurones.

Dans le glomérule, les axones des neurorécepteurs olfactifs libèrent du glutamate, neurotransmetteur excitateur et les événements péri-glomérulaires modulent la transmission en libérant principalement du GABA qui par leur action inhibitrice, réduisent, contrastent et stabilisent l'image sensorielle véhiculée par les cellules mitrales [11].

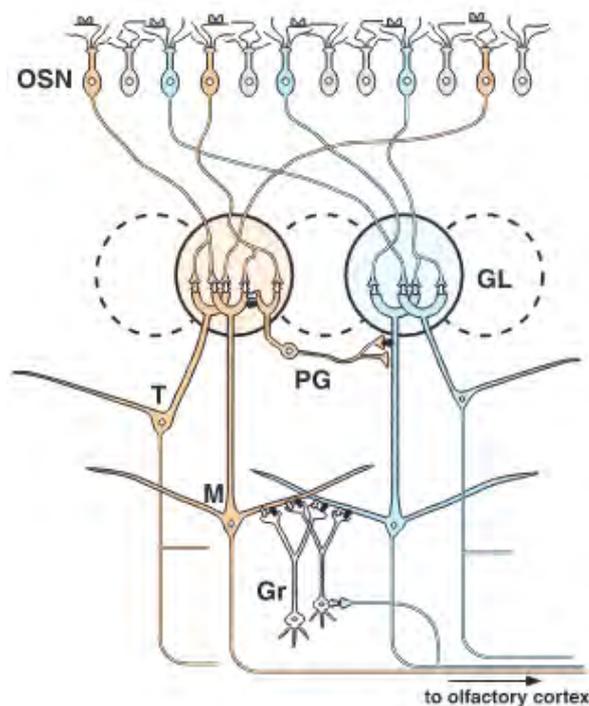


Figure 3 : Schéma résumant l'intégration glomérulaire du signal olfactif au sein des bulbes olfactifs [12]

Les potentiels d'actions se propagent dans les axones des neurorécepteurs (OSN) et aboutissent dans les glomérules (GL) qui leur sont destinés selon une systématisation propre (par exemple les neurorécepteurs exprimant la protéine bleue convergent vers le glomérule bleu). Dans chaque glomérule, l'arrivée des potentiels d'action entraîne la libération de glutamate sur l'extrémité des dendrites des cellules mitrales (M) et à panache (T). Les cellules périglomérulaires (PG) et granulaires (Gr) sont les interneurons locaux modulant la transmission nerveuse qui se propage dans l'axone vers le cortex olfactif.

Puisque tous les messages issus des récepteurs olfactifs exprimant un récepteur donné convergent vers un même glomérule, l'image périphérique d'une odeur est formée dans le bulbe par l'ensemble unique des glomérules qui correspondent aux récepteurs de cette odeur. Cette organisation si particulière permet la transformation de la détection périphérique des odorants en une carte d'activation neuronale dite carte « odotopique ».

À ce codage spatial, s'ajoute un codage temporel. Dans le bulbe olfactif se succèdent des phases excitatrices et inhibitrices à l'échelon cellulaire et globalement une activité oscillatoire de tout le bulbe rythmé notamment par le cycle respiratoire (inhalation/expiration).

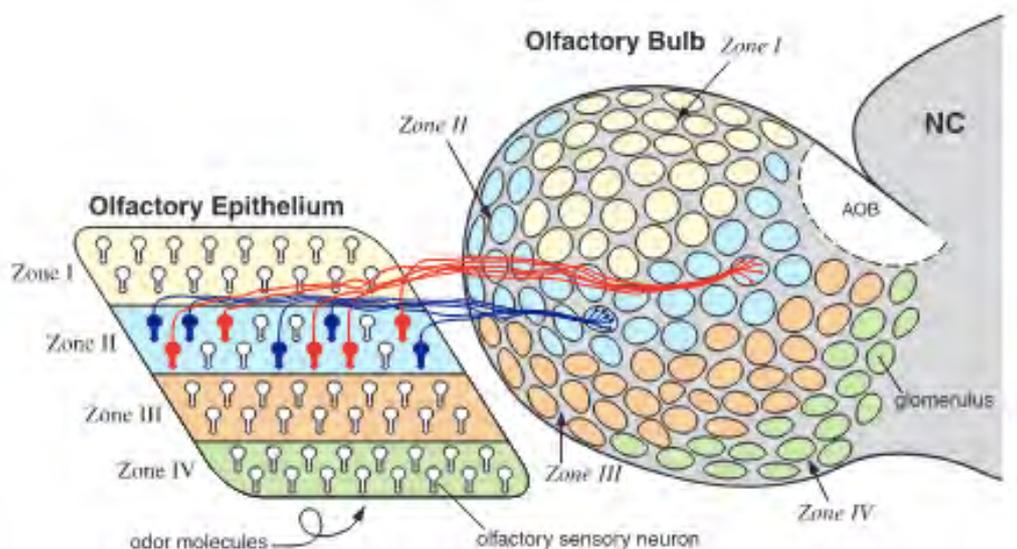


Figure 4 : Mori, K. (1999). The Olfactory Bulb: Coding and Processing of Odor Molecule Information [12]

Il s'agit d'un schéma illustrant la projection axonale « zone-to-zone » entre l'épithélium olfactif et le bulbe olfactif. Bien qu'il s'agisse d'une illustration basée sur les constatations faites sur les souris, la logique semble proche chez l'être humain : à un groupe de NOP localisé dans une zone de l'épithélium olfactif correspond un ensemble de glomérules spatialement définis [13]. De plus, les axones des NOP exprimant le même récepteur olfactif (ici au sein de la zone II, il existe les récepteurs rouges ou bleus marines) se rejoignent dans le même glomérule au sein du bulbe olfactif.

Projection centrale des voies olfactives

Les axones des cellules mitrales et des cellules à panache quittent le bulbe olfactif pour atteindre le cortex olfactif primaire. Ils atteignent, soit directement le noyau olfactif antérieur soit empruntent le tractus olfactif latéral (TOL).

Au total le tractus olfactif a peu de fonctions intégratives. En effet l'intégration olfactive a lieu au sein du cortex olfactif primaire (régions recevant des projections directes depuis le bulbe olfactif) caractérisé par le noyau olfactif antérieur, le cortex piriforme, le tubercule olfactif et le cortex entorhinal latéral (gyrus parahippocampique). Toutes ces aires forment un large réseau fortement interconnecté. Les neurones de ces régions se projettent ensuite sur l'hippocampe et

le thalamus, ainsi que sur les cortex olfactifs secondaires constitués des cortex orbitofrontal, insulaire, le gyrus cingulaire et le cervelet. L'information traitée par l'ensemble de ces structures aboutit au cortex orbitofrontal, qui apparaît comme une région essentielle pour le traitement de l'information olfactive. Au total, les projections centrales du système olfactif sont de deux types. Les premières, néocorticales, assurent la perception consciente de l'odeur. Les secondes, limbiques, sont le support de la composante affective agréable ou désagréable.

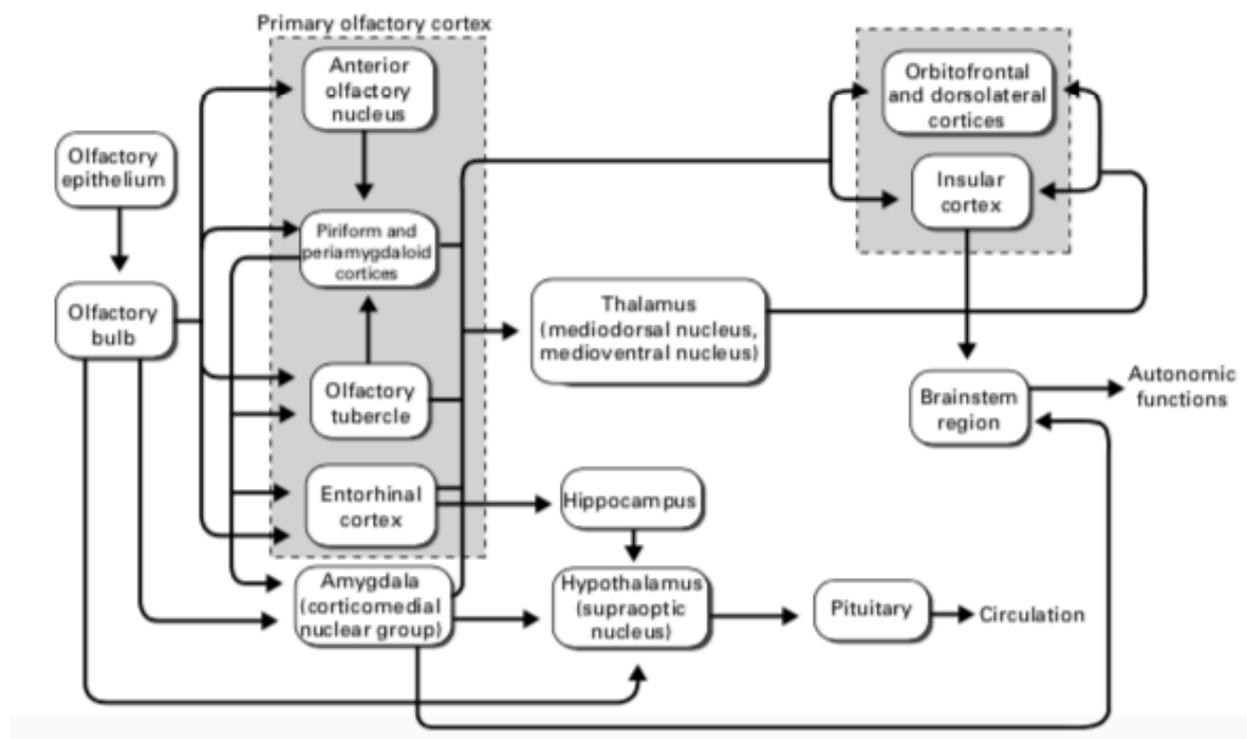


Figure 5 : Circuit de l'intégration olfactive centrale d'après Shepherd, G. M. (2006) [14]

D) Confusion autour du « goût »

Régulièrement en consultation ORL (notamment lors de l'inclusion des patients dans notre étude), les patients se plaignent de perdre le goût et l'odorat. Le mot « goût » désigne la perception gustative générée au niveau des papilles gustatives de la langue. Or, dans le langage courant, nous parlons volontiers du goût de la vanille ou de la banane, sensations qui ne sont pas seulement perçues au niveau de ces papilles. En réalité, ce que nous appelons « goût » de manière naturelle correspond scientifiquement au terme « flaveur ». La flaveur se compose de trois éléments :

- La saveur, première composante, est procurée par les molécules non volatiles présentes dans les aliments (molécule sapides). Ce sont les saveurs primaires salé, sucré, amer et acide, auxquelles les japonais ont ajouté la saveur umami, qui signifie « goûteux / savoureuse », liée au glutamate de sodium.
- La deuxième composante est l'arôme résultant des molécules volatiles, qui, lors de la mastication, sont libérées de l'aliment et qui remontent vers le système olfactif (olfaction rétro nasale). La perception de l'arôme est complexe car un arôme peut être un mélange de plusieurs molécules odorantes.
- Enfin les sensations trigéminales perçues sur l'ensemble de la muqueuse buccale permettent de ressentir les sensations thermiques, tactiles, de pseudo-chaleur (pimenté) générées par des alcaloïdes (capsaïcine, pipérine, sinigrine, etc.) ou de pseudo-froid liées aux « cooling agent » (menthol, eucalyptol, N-éthyl-pmenthane-3-carboxamide etc.), de piquant par des acides organiques (acide citrique, lactique, succinique, etc.) et d'astringence par des acides phénoliques ou flavonoïdes (acide caféique, catéchine, tannins, etc.).

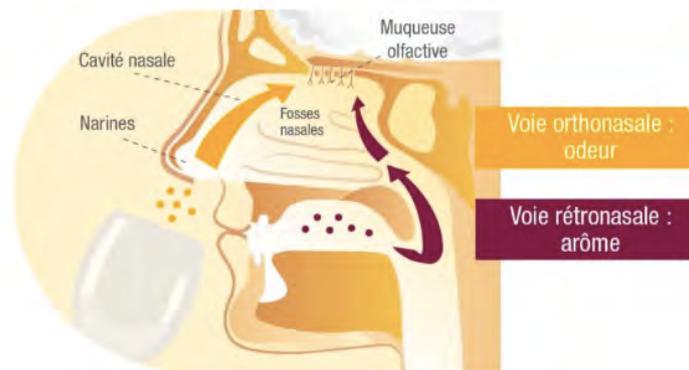


Figure 6 : Schéma illustrant l'olfaction orthonasale et rétronasale

Le goût, d'un point de vue scientifique est donc la résultante de l'intégration neurosensorielle des molécules sapides par les cellules gustatives. Ces cellules gustatives sont des cellules allongées épithéliales disposées en pelure d'oignons et liées entre elles par des jonctions serrées. Elles sont regroupées au sein des bourgeons gustatifs, chaque bourgeon contenant entre 50 et 150 cellules épithéliales. Elles abritent les récepteurs sensoriels (chimiorécepteur) au sein de leurs microvillosités situées dans le pore gustatif (apex) constituant la zone d'échange avec le milieu externe permettant de capter les molécules sapides.

Ces récepteurs gustatifs se situent pour l'essentiel dans la muqueuse linguale, qui constitue simultanément un champ très riche de sensibilités tactiles, thermiques et algiques.

II] Les troubles de l'odorat

A) Définitions et étiologies

Les troubles de l'odorat, appelés également dysosmie, sont une altération des capacités olfactive. Cette dernière peut prendre plusieurs formes :

- Les troubles quantitatifs sont représentés par une élévation des seuils de détection des substances odorantes et se classifient en anosmie et hyposmie. Le patient qui a un odorat normal est qualifié de normosmique. Lorsque les capacités olfactives sont diminuées partiellement, on considère que le patient est hyposmie et, lorsque les capacités olfactives sont réduites à néant, le patient est considéré comme anosmique.

- Les troubles qualitatifs sont décrits comme une distorsion de la qualité olfactive. Ils sont représentés par la parosmie et la phantosmie. La parosmie est une perception altérée d'un stimulus olfactif qui est présent alors que la phantosmie est la perception d'un stimulus olfactif en dehors de tout stimulus chimique présent dans l'environnement (odeurs « fantômes »). Les phantosmies, réelles hallucinations olfactives, témoignent le plus souvent de l'existence soit d'une maladie neurologique (tumeur cérébrale, épilepsie, migraine) soit d'une maladie psychiatrique (schizophrénie).

La cacosmie est un trouble olfactif se caractérisant par la perception d'une mauvaise odeur bien réelle, qui peut également être perçue par l'entourage (contrairement aux parosmies), et doit faire évoquer une étiologie infectieuse en premier lieu (sinusite fongique, foyer infectieux dentaire etc..) ou un reflux gastro-œsophagien. La diminution des capacités olfactives liée à l'âge est nommée presbyosmie. Très rarement il est décrit une hypersensibilité aux odorants, appelés hyperosmie dont les origines sont assez spécifiques [15].

La prévalence des troubles olfactifs dans la population reste sujette à controverse. Si certains auteurs ont rapporté une prévalence de 1 à 3 %, une étude publiée en 2004 a souligné l'importante prévalence des troubles olfactifs, affectant près de 20 % de la population générale, avec un taux d'anosmie et d'hyposmie de respectivement 4,7 % et 16 % [16]. Ce taux a été confirmé par une méta-analyse menée en 2021 et englobant plus de 175000 personnes qui retrouvait un taux de troubles olfactifs (subjectif ou objectif) de 22,2% [17].

Les étiologies des troubles olfactifs sont nombreuses et peuvent affecter n'importe quel niveau des voies olfactives, des fosses nasales jusqu'aux voies olfactives centrales. Les causes les plus fréquentes des troubles de l'odorat sont les atteintes inflammatoires des cavités nasosinusiennes, l'affection post-infectieuse et l'affection post-traumatique. En effet, ces trois étiologies représenteraient 75% des patients affectés par une dysfonction olfactive. Cependant, plusieurs autres pathologies peuvent affecter l'odorat, telles qu'un processus tumoral bénin ou malin (hamartome, esthésioneuroblastome, méningiome, etc), une maladie neurologique (maladies de Parkinson et d'Alzheimer qui peuvent se traduire à des stades précoces par des troubles olfactifs isolés [18–21]), l'exposition à des toxiques et enfin les anosmies congénitales (isolés ou syndromique). En outre, dans certains cas, aucune cause formelle ne peut être identifiée et l'on parle alors d'une atteinte olfactive idiopathique.

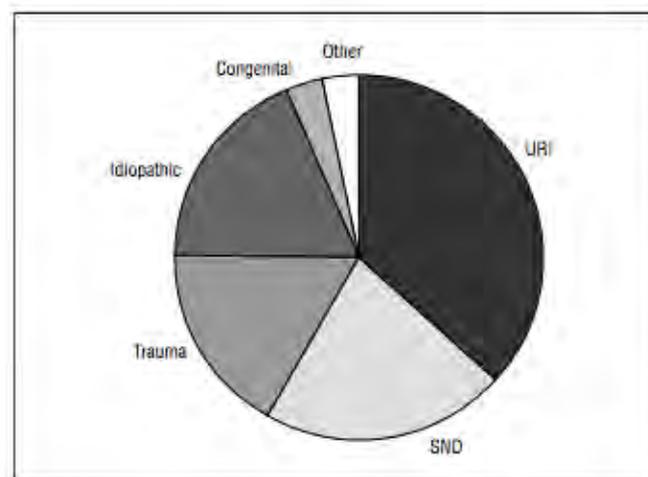


Figure 7 : Distribution des principales étiologies des troubles olfactifs [22]

D'après cette cohorte de 278 patients présentant des troubles olfactifs :
36% sont d'origine post infectieuse (upper respiratory tract infection - URI)
21% sont d'origine nasosinusiennes (sinonasal disease SND)
17% sont post traumatiques
18% sont idiopathiques

B) Démarche diagnostique

L'interrogatoire joue un rôle primordial dans la recherche étiologique et la classification des dysosmies. Il faut rechercher les circonstances de leurs survenues (traumatisme crânien, infection, prise de médicaments), une exposition à des substances toxiques (produits chimiques, tabagisme, exposition aux poussières de bois avec risque accru d'adénocarcinomes des fentes

olfactives, etc.) ainsi que les antécédents personnels et familiaux (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, schizophrénie, etc.). La fluctuation des troubles de l'odorat doit être recherchée car une fluctuation olfactive est souvent liée aux pathologies inflammatoires nasales (rhinites allergiques) ou ethmoïdales (polypose nasale), plus rarement sinusiennes (pathologies maxillaires, frontales ou sphénoïdales). Une distorsion olfactive est souvent rapportée dans l'anosmie ou l'hyposmie post-infectieuse. L'interrogatoire aide également à évaluer les retentissements sur la qualité de vie (dépression, troubles de la libido) et à rechercher d'éventuels accidents domestiques déjà survenus et liés à la perte de l'odorat.

L'examen endoscopie des cavités nasales à l'aide d'une optique rigide ou d'un nasofibroscope, en particulier des fentes olfactives, est un élément crucial dans la démarche diagnostique. Il peut se faire avec ou sans anesthésie locale. Il faut s'attarder sur la couleur et l'aspect des muqueuses, la présence de sécrétions endonasales, de ponts muqueux, décrire l'architecture septoturbinale, détailler la localisation d'une lésion suspecte, ses limites, la présence de polypes etc... Cependant, l'examen endoscopique de consultation est parfois difficile en raison d'une déviation septale, d'un éperon chondrovomérien, d'une étroitesse des cavités nasales, occasionnant alors des douleurs empêchant la visualisation des fentes olfactives. Parfois un doute subsiste sur le lien de causalité entre la plainte olfactive et les constatations endoscopiques. Par exemple, on ne peut relier une anosmie totale à une simple déviation de la cloison nasale ou un problème de valve nasale unilatérale qui ne gêne généralement pas la perception globale de l'odorat. En effet, au sein des pathologies rhino-sinusiennes, certaines occasionnent des dysosmies plus marquées que d'autres. Pour mieux cerner ces différences, on peut s'appuyer aujourd'hui sur la « théorie des trois nez » dite « evo-devo » car issue des connaissances sur l'évolution et le développement de l'organe nasal humain [23]. Celui-ci apparaît comme un assemblage, au cours de l'évolution des espèces et de l'embryogenèse humaine, de trois nez différents (nez olfactif, nez respiratoire et nez sinusien) qui peuvent développer chacun des pathologies propres (polypose nasale, rhinite respiratoire chronique, sinusite...). La gêne fonctionnelle liée à ces différentes pathologies associe en combinaisons divers symptômes d'intensité variée : sensation de nez bouché, de rhinorrhée antérieure ou postérieure, de baisse de l'odorat, de douleurs, d'éternuements ou de toux chronique. Ces symptômes étant peu spécifiques, le concept de dysfonctionnement nasal chronique a été proposé afin de faciliter la démarche étiologique. Ce concept, reposant sur la théorie « évo-dévo », a pour but de démembrer la pathologie en tenant compte de l'indépendance

physiopathologique possible des symptômes en vue de proposer un traitement adapté. En suivant le concept de dysfonctionnement nasal chronique [24] on distingue :

- La rhinite respiratoire chronique secondaire à l'inflammation de la muqueuse du nez respiratoire (tiers inférieur de la fosse nasale), qui peut être d'origine allergique (bilan allergologique spécifique positif) ou non allergique.
- La polypose nasale qui est le modèle des rhinites olfactives chroniques, résultant d'une inflammation chronique de la muqueuse non olfactive des masses latérales de l'ethmoïde. Etant donné sa proximité avec l'appareil olfactif, elle occasionne des troubles de l'odorat plus marqués que la rhinite allergique où la répercussion sur l'ethmoïde n'est que discrète.
- Les pathologies spécifiques des sinus para-nasaux (atteinte du nez sinusien), dont les greffes bactériennes ou fongiques peuvent occasionner des cacosmies.

Lorsque les investigations rhinologiques sont négatives et lorsque l'examen endoscopique des méats moyens, des méats supérieurs et des fentes olfactives est normal, il faut considérer que le diagnostic du trouble olfactif est d'origine non nasosinusienne. Les différents diagnostics qui doivent être évoqués sont alors les troubles de l'odorat post-infectieux, post-traumatique, congénitaux, d'origine toxique ou médicamenteuse ou d'origine neurologique. Afin d'avancer dans la démarche diagnostique, la réalisation d'une IRM centrée sur les bulbes olfactifs est d'une grande aide. Des mesures électrophysiologiques telles que les potentiels évoqués chémosensitifs peuvent être d'un intérêt pronostique ou médico-légal si besoin.

Malgré les investigations poussées, l'imagerie et une anamnèse fouillée, il arrive dans environ 20 % des cas qu'aucune étiologie évidente ne soit retrouvée. On utilise alors le terme de trouble olfactif idiopathique. Ces patients présentent généralement un trouble quantitatif sévère et associent des troubles qualitatifs divers. Comme il a été démontré qu'un trouble olfactif pouvait être le signe précurseur d'une maladie neurodégénérative, un examen neurologique exhaustif doit être réalisé. Un traitement d'épreuve par corticothérapie orale peut être proposé et l'absence de toute réponse positive à ce traitement est un argument supplémentaire pour évoquer une nature idiopathique. L'hypothèse d'une infection virale a souvent été avancée pour expliquer en partie ces troubles olfactifs, raison pour laquelle la rééducation olfactive est régulièrement proposée à ces patients.

C) Les troubles olfactifs post-infectieux

La dysosmie post-rhinitique ou post-infectieuse (post viral olfactory loss [PVOL] ou post upper respiratory tract infections [URTI] en anglais) représente la première cause de dysosmie dans le monde, et sa prévalence est estimée entre 15 et 35 % des dysosmies. Aux États-Unis, R.I. Henkin et al. ont estimé cette prévalence à 1 patient pour 400 habitants, ce qui représenterait 150 000 sujets en France [25]. Les virus impliqués dans l'infection des voies respiratoires supérieures appartiennent à six familles principales : rhinovirus, virus influenzae, coronavirus, virus respiratoire syncytial, virus parainfluenzae et adénovirus. Le rhinovirus est le plus commun puisqu'il représente à lui seul environ un tiers des infections [26].

Ce type de dysosmie affecte particulièrement les femmes (65 à 70 %) d'un âge moyen compris entre 50 et 60 ans. Il est souvent difficile d'établir avec certitude la relation exacte entre la rhinite aiguë et la dysosmie mais la chronologie d'apparition des symptômes est cruciale. Durant toute rhinite aiguë, une hyposmie transitoire s'installe, liée à l'obstruction nasale secondaire à l'œdème muqueux et à la présence d'abondantes sécrétions. Lorsque l'obstruction et la rhinorrhée s'estompent après une dizaine de jours, l'odorat se normalise. Si la perte olfactive persiste après la guérison de la rhinite, on parle alors de dysosmie post-rhinitique. Dans la plupart des cas, la prise de conscience de cette évolution inhabituelle de la dysosmie n'est pas immédiate. Le patient attend le plus souvent plusieurs mois avant de prendre effectivement conscience de la persistance du trouble olfactif. Le point capital du diagnostic est d'établir la relation étroite entre la dysosmie et la rhinite aiguë : la dysosmie doit être immédiatement consécutive à la rhinite aiguë. Les troubles de l'odorat sont le plus souvent quantitatif et qualitatif. L'hyposmie semble plus fréquente que l'anosmie (60% contre 40 %), s'associant dans 65% des cas avec des parosmies [26]. Ainsi, le diagnostic de dysosmie post-rhinitique est clinique et repose sur l'interrogatoire, la chronologie de l'atteinte, l'absence de symptômes rhino-sinusiens et neurologiques. Un doute peut subsister lorsqu'il existe des symptômes rhino-sinusiens persistants : il convient alors de différencier une dysosmie post-rhinitique d'une dysosmie liée à une pathologie naso-sinusienne. Dans le doute, il est préférable de réaliser une endoscopie nasale associée à un examen tomodensitométrique des cavités naso-sinusiennes, permettant d'orienter le diagnostic.

La physiopathologie expliquant la perte de l'odorat secondaire à une infection virale n'est pas parfaitement élucidée, mais plusieurs études ont prouvé une atteinte à la fois centrale et

périphérique. Certains virus neurotropes pourraient envahir le système nerveux central et le bulbe olfactif via une invasion du neuroépithélium olfactif [27,28]. En effet, le système olfactif est l'unique système sensoriel qui fournisse une porte d'entrée au système nerveux central directement accessible depuis la périphérie. Ceci a été confirmé par plusieurs études menées sur des modèles animaux après inoculation virale intranasale. Elles ont aussi permis de démontrer une augmentation des phénomènes apoptotiques et des remaniements fibrocytaires au sein du neuro-épithélium olfactif. [29–31]. En effet l'aspect histopathologique de l'épithélium olfactif chez les patients atteints d'une anosmie sévère après une infection des voies respiratoires supérieures est marqué par une altération qualitative et quantitative des cellules ciliées olfactives [32,33]. Cette altération histologique peut même se traduire par un remplacement de l'épithélium olfactif par une muqueuse respiratoire lorsque les dommages causés par l'infection sont sévères [34].

Une récupération olfactive spontanée est possible après une période d'anosmie post-infectieuse, survenant dans la majorité des cas dans les six premiers mois suivant l'infection. Celle-ci semble plus présente chez les jeunes patients qui ont plus de chance de récupérer de l'odorat que les personnes âgées. Le taux de récupération spontanée reste difficile à quantifier pour plusieurs raisons. Tout d'abord il existe un délai entre la perte de l'odorat et la consultation auprès d'un ORL, pendant lequel le patient peut spontanément récupérer l'odorat et donc annuler la consultation. Ces patients ne seront donc pas comptabilisés puisqu'ils auront récupéré avant d'être inclus dans une étude. Or nous savons que c'est pendant les premiers mois que les patients récupèrent le plus souvent. Il existe donc probablement une sous-estimation du taux de récupération spontanée qui est avancée dans la littérature autour de 30% à un environ an [35,36]. De plus les méthodes d'évaluation de l'odorat ne sont pas toutes identiques au sein des études et la définition du terme « récupération spontanée » peut sembler flou, puisqu'elle peut être partielle ou totale.

Depuis quelques années, la littérature s'accumule pour affirmer l'efficacité de la rééducation olfactive dans le traitement de l'anosmie post-infectieuse. Cette thérapeutique sera expliquée plus en détail dans la partie concernant la rééducation olfactive. Enfin pour améliorer cette récupération olfactive, plusieurs traitements ont été étudiés : corticoïdes systémiques et intranasaux, vitamine B, carovérine, acide alphasébacétique, zinc, minocycline, acupuncture... mais leur efficacité est très discutable et doit être interprétée avec prudence en raison d'une méthodologie très critiquable [37].

D) Physiopathologie de l'anosmie liée au SARS-CoV-2

La perte brutale de l'odorat est un symptôme très fréquent chez les patients atteints de la *coronavirus disease 2019* (Covid-19), avec une prévalence qui oscille selon les populations étudiées. La synthèse de 16 revues systématiques donne une fourchette de prévalence de troubles de l'odorat entre 47% [38] et 74,8% [39]. Celle-ci semble varier selon les régions du monde (54% en Europe, 51% en Amérique du Nord comparativement à 31% en Asie de l'Est pour les troubles de l'odorat). L'étude de Lechien et al. [40] sur 417 patients atteints de Covid-19 et recrutés par 12 hôpitaux européens montre quant à elle une prévalence de 85,6% pour les troubles olfactifs et de 88% pour les troubles gustatifs, avec une association significative des deux symptômes. Une méta analyse regroupant 3563 patients et publiée en 2020 montre un taux de perte d'odorat auto rapporté de 47% [41], confirmé par l'étude de Klopfenstein T [42].

Cette perte peut être le seul symptôme de l'infection par le *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) ou être associée à d'autres signes cliniques. De nombreux patients rapportent l'anosmie comme premier symptôme en l'absence de rhinorrhée ou d'obstruction nasale. L'étude menée au sein du CHRU de Nancy [43] a démontré que 80 % des patients atteints de la Covid-19 ont une perte brutale de l'odorat sans obstruction nasale. Ce chiffre est confirmé par l'étude de Ferdenzi [44] qui met en évidence une association de troubles olfactifs et d'obstruction nasale chez seulement 15% des patients, témoignant d'une atteinte très localisée au niveau de l'épithélium olfactif.

La perte brutale de l'odorat due au SARS-CoV-2 est principalement liée à la destruction massive de l'épithélium olfactif [45]. On dénombre plusieurs arguments biologiques, cliniques et d'imagerie en faveur de cette hypothèse. Le SARS-CoV-2 est nommé virus à couronne en raison de la présence de protéines (péplomères, spicules ou protéines Spike) comportant une frange de grandes projections bulbeuses qui décorent sa surface comme une couronne solaire. Ces protéines « S » interagissent avec des récepteurs cellulaires spécifiques pour se lier aux cellules hôtes. Le SARS-CoV-2 infecte les cellules par le biais d'interactions entre sa protéine S et le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) sur les cellules cibles. La liaison est suivie d'un clivage de la protéine S qui expose des domaines favorisant la fusion, permettant ainsi l'entrée du virus dans la cellule. Ce clivage semble majoritairement induit par la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) de la cellule hôte.

Ainsi, il semble nécessaire que la cellule hôte exprime le récepteur ACE2 pour que la fixation virale se fasse, et qu'elle active ses propres protéases pour que le SARS-CoV-2 puisse l'infecter. Or les cellules de l'épithélium respiratoire nasal présentent une expression plus importante des gènes impliqués dans l'entrée du SARS-CoV-2 que les cellules de l'épithélium respiratoire qui tapissent la trachée ou les poumons. Ces données suggèrent que l'épithélium nasal est le réservoir majeur du SARS-CoV-2. Ce réservoir est encore augmenté par la présence de la muqueuse olfactive. L'équipe de Chen M. en 2020 a, en effet, mis en évidence que l'expression immunohistochimique de l'ACE2 au niveau de l'épithélium olfactif humain est 200 à 700 fois plus élevée que celle des cellules épithéliales respiratoires nasales ou trachéales. Ce tropisme cellulaire particulier du SARS-CoV-2 pour l'épithélium olfactif pourrait expliquer son association avec la perte brutale de l'odorat chez une grande majorité des patients atteints de COVID-19 [46].

L'épithélium olfactif est composé de plusieurs types de cellules comme nous l'avons décrit précédemment. Au sein de cet épithélium, certaines cellules expriment ACE2 et TMPRSS2, permettant ainsi la liaison et la pénétration du SARS-CoV-2. Deux équipes ont démontré une sur-expression intense de la protéine ACE2 dans une large population de cellules sustentaculaires concentrées dans la région dorso-médiale de l'épithélium olfactif de souris. La coexpression d'ACE2 et TMPRSS2 dans les cellules de soutien de l'épithélium olfactif suggère qu'elles pourraient être la cible initiale de l'infection par le SARS-CoV-2. Ces études ont également montré grâce à certains marqueurs spécifiques des neurones olfactifs primaires, que ceux-ci n'exprimaient pas ACE2 ou TMPRSS2 [47,48].

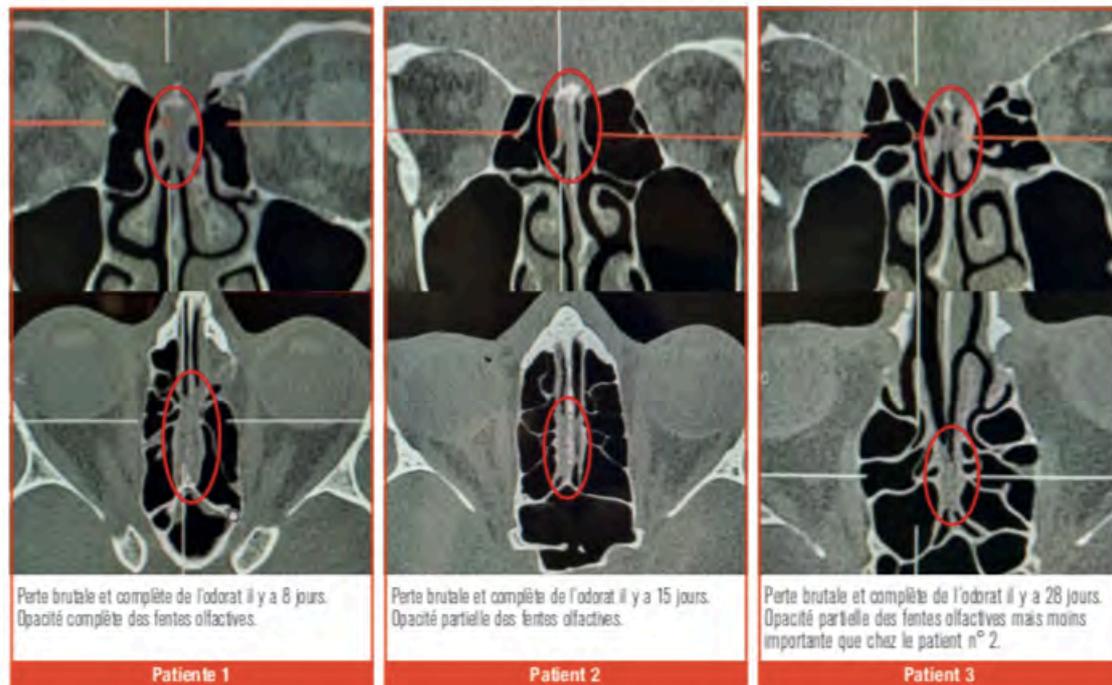
Nous savons que les cellules sustentaculaires sont fonctionnellement et anatomiquement étroitement liées aux neurones sensoriels olfactifs. Premièrement, les cellules sustentaculaires protègent les neurones olfactifs en détoxifiant les produits chimiques volatils. De plus, les cellules sustentaculaires endocytent les complexes « protéines de liaison aux odeurs-molécules odorantes » après le début de la transduction du signal au niveau des cils des neurones. Ils permettent ainsi leur découplage et donc leur recyclage pour un prochain cycle de liaison des odeurs au récepteur. Enfin, les cellules sustentaculaires fournissent aux neurones sensoriels olfactifs du glucose supplémentaire, essentiel pour parer les exigences énergétiques élevées de la cascade de transduction olfactive. Compte tenu de tous ces faits, l'altération des cellules de soutien causée par l'infection virale diminue voire inhibe la perception des molécules odorantes par les neurones sensoriels olfactifs adjacents. D'autre part, l'infection par le SARS-CoV-2 des cellules de soutien peut altérer le micro-environnement de l'épithélium olfactif, notamment

en modifiant la qualité du mucus sécrété par les glandes de Bowman, essentiel à la capture normale des molécules odorantes.

Une étude publiée récemment en 2022 a évalué la récupération spontanée de l'anosmie chez une cohorte de 123 patients présentant des troubles olfactifs post COVID 19. Les troubles olfactifs évalués par des tests psychophysiques étaient présents chez 24,2% à 6 mois, 17,9% à 12 mois, 5,8% à 18 mois et seulement 2,9%, à 24 mois. Pourtant à 24 mois, 51 patients (29,8%) rapportaient toujours un odorat jugé comme non normalisé. Cette étude soulève la difficulté de juger objectivement la récupération totale d'un odorat [49]. D'autres études font part d'un taux de récupération de l'odorat spontanée bien plus élevé autours de 98% à un mois [42,50]. Le taux de récupération spontanée de l'échantillon dépend principalement du délai à partir duquel le patient est inclus. Logiquement si l'étude inclus des patients présentant une anosmie depuis plusieurs semaines, la récupération à un mois sera plus faible qu'une étude incluant les patients au stade aigue de la maladie. Le taux de récupération spontanée à un mois pour une population présentant une anosmie aigue liée à la COVID-19 semble se situer autour de 85% [45,51,52].

Cliniquement, la plupart des patients commencent à récupérer leur odorat $11,6 \pm 2,6$ jours après la perte brutale de l'odorat sans traitement. Parmi ceux qui commencent à récupérer leur odorat, environ 51 % des patients ont totalement récupéré leur olfaction au 14^{ème} jour de la perte brutale. Or ce délai de 14 jours semble trop court pour être lié à une régénération complète des NOP, qui requiert normalement entre 30 et 60 jours. Ce délai répond, à l'inverse, beaucoup mieux à l'hypothèse d'une différenciation des cellules progénitrices en cellules de soutien car ces dernières se régénèrent plus rapidement que les neurones sensoriels olfactifs matures. Cela est un argument qui corrobore l'atteinte des cellules de soutien de l'épithélium olfactif par le SARS-CoV-2. Au niveau biologique, l'infiltration de cellules immunitaires est très importante jusqu'à J4. L'infiltration des cellules immunitaires diminue ensuite progressivement : à J10 dans l'épithélium olfactif et à J14 dans la lamina propria. À J14, l'épaisseur de l'épithélium olfactif est reconstituée de moitié, et certains cils fonctionnels réapparaissent. Une telle cinétique est compatible avec la récupération observée de l'anosmie chez les patients Covid-19 [53,54].

Pendant cette phase aiguë, nous pouvons observer au scanner des opacités complètes ou quasiment complètes des récessus olfactifs comme le montre l'imagerie ci-dessous [55].



L'opacification des fentes olfactives a également été retrouvé dans 73,9% des cas dans l'étude de Kandemirli et Altundag, réalisé sur une population d'anosmiques (confirmé par Sniffin' Sticks Test) dont les symptômes étaient présents depuis 1 à 4 mois. Dans cette étude 91,3% des patients présentaient une anomalie de signal des bulbes olfactifs sur l'IRM [56].

Il est à noter que les cellules basales, normalement au repos, jouent un rôle particulièrement important dans la régénération de l'épithélium olfactif endommagé et expriment également l'ACE2. L'infection de ces cellules peut donc ralentir la récupération fonctionnelle sur une longue durée. Si la blessure atteint une large surface et jusqu'à la profondeur de l'épithélium olfactif (où se trouvent les cellules basales), les patients peuvent ne récupérer que partiellement ou pas du tout leur odorat. C'est notamment le cas lorsque l'inflammation du neuro épithélium est importante avec un recrutement de cytokines pro inflammatoire majeur. En effet, il a été montré qu'un grand pourcentage de cellules basales étaient alors endommagées, rendant le renouvellement de l'épithélium olfactif difficile et long [53].

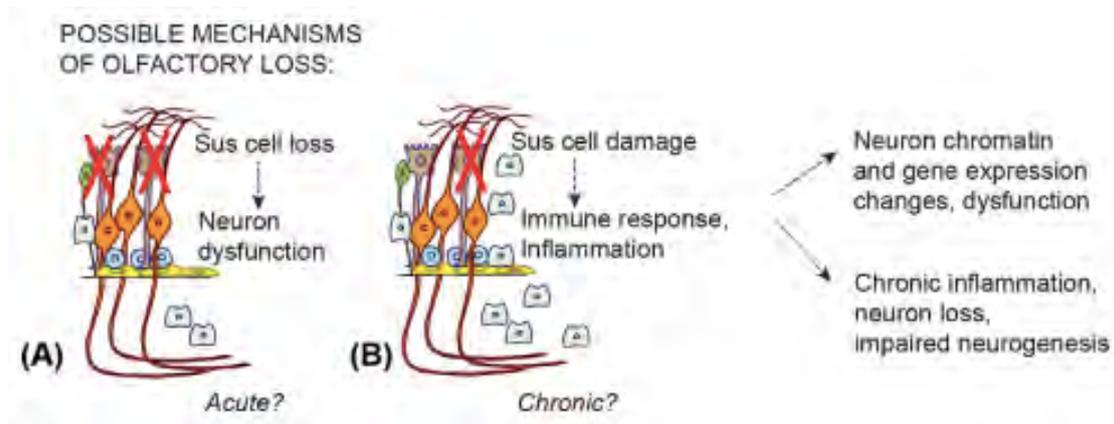


Figure 8 : Schéma exposant la physiopathologie distincte de la perte d'odorat à la phase aiguë (A) et à la phase chronique (B) [45]

Dans les suites de cette agression histologique, la régénération neuronale peut être incomplète, aberrante ou anarchique expliquant les troubles qualitatifs de l'odorat fréquemment décrits dans les suites de l'anosmie, qui sont représentés par des distorsions olfactives ou parosmies [57,58]. Les parosmies semblent donc appartenir au processus de guérison. Une équipe a permis de confirmer ceci en prouvant que les patients présentant des parosmies avaient un score aux test olfactifs supérieurs aux autres, il s'agirait donc d'un facteur de bon pronostic [59].

Les troubles olfactifs persistants au long cours (par définition supérieurs à deux mois) s'expliquent donc par une profonde atteinte de l'épithélium olfactif diffusant jusqu'aux cellules basales responsable d'une perte importante en nombre de cellules neuronales. Enfin, la cicatrisation de la muqueuse olfactive lésée peut entraîner des synéchies (adhérences cicatricielles bien visibles sur le scanner comme l'illustre l'iconographie ci-dessous), entraînant des sténoses des fentes olfactives pouvant être à l'origine de dysosmies persistantes.



Figure 9 : Synéchie présente au niveau de la fente olfactive sur ces coupes TDM chez deux patients ayant une dysosmie post-COVID-19 persistant à 7 mois [55]

Une autre hypothèse pouvant expliquer ces troubles olfactifs persistant seraient l'atteinte neurosensorielle secondaire. En effet de l'ARN et des protéines du virus ont été retrouvés dans le bulbe olfactif, le tronc cérébral et le cervelet [60]. Une atrophie du bulbe olfactif a été constaté à l'IRM chez certains patients présentant une persistance des troubles olfactifs post-COVID-19, sans qu'il ne soit établi qu'elle soit à l'origine ou consécutive des symptômes [61]. Une réduction de l'épaisseur de la matière grise, du cortex orbitofrontal et du gyrus parahippocampique a également été démontrée dans une étude britannique impliquant plus de 400 patients [62].

E) Répercussions sur la qualité de vie

Étant donné son rôle dans de nombreuses fonctions adaptatives et hédoniques, il n'est pas surprenant que la perte ou simplement la modification de l'odorat ait des conséquences sur ces fonctions. Cela peut entraîner une altération de notre santé, notre sécurité et donc de notre qualité de vie.

Tout d'abord, la perturbation des capacités de détection du danger est l'un des aspects les plus préoccupants de la dysosmie. Un patient anosmique peut ne plus être capable de détecter olfactivement le gaz, la fumée ou le feu ou reconnaître un aliment avarié. De ce fait, les risques d'accident domestiques sont plus importants dans la population anosmique. On peut aussi imaginer l'ampleur de ce problème pour certaines professions (pompiers, plombier, chimistes, ouvriers dans les industries chimiques, personnel de l'entretien du gaz, travaux publics...). Ces personnes ne pouvant plus détecter correctement des menaces chimiques ou physiques sur leur lieu de travail sont donc plus exposées à des accidents professionnels. Il en résulte certaines reconversions ou même exclusion de certains corps de métier. Par exemple l'anosmie ou parosmie représente un critère de non admissibilité pour l'armée américaine [63–67].

L'odorat représente pour certains métiers le cœur de leur travail, et nous comprenons aisément les tristes répercussions que peuvent provoquer la perte de l'odorat chez un œnologue, cuisinier ou parfumeur... Chez ces patients, la perte de l'odorat occasionne souvent la perte de leur profession, une double peine qui n'est pas encore suffisamment reconnue par l'Etat. En effet le syndicat de l'Union des œnologues de France m'a expliqué que la reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) des troubles de l'odorat des professionnels du goût et de

l'odorat ne s'est pas accompagnée des aides financières escomptées. D'après une enquête réalisée entre mai et juillet 2020 auprès de 2 526 œnologues ou sommeliers, 68 % de ceux infectés par le Covid-19 avait perdu l'odorat après la première vague. 61% ont retrouvé leurs capacités en moins d'un mois, mais 38 % du total des professionnels touchés ont reconnu en souffrir dans leur vie professionnelle [68].

Étant donné les liens entre olfaction et gustation, et le rôle de l'odorat dans le plaisir alimentaire, il n'est pas surprenant d'observer, avec le déficit olfactif, des formes d'anhédonies alimentaires. Cette incapacité à ressentir du plaisir en mangeant est loin d'être rare dans les cas de dysosmie. Ceci engendre généralement des modifications du comportement alimentaire. Parmi ces changements, on peut citer l'ajout de sel, pour compenser un plat devenu trop fade olfactivement, la consommation de nourriture plus riche en calories, car plus savoureuse (ou la baisse de la prise alimentaire). Sur le long terme, ce genre de comportement peut même engendrer des problèmes de santé, tels qu'une perte ou une prise de poids, ou des carences et des déséquilibres nutritionnels. Il semble également que les aspects conviviaux et sociaux de l'alimentation soient impactés. En effet, les personnes atteintes de dysosmie se plaignent régulièrement d'avoir des difficultés à se motiver pour cuisiner ou sortir au restaurant [69,70].

La dysosmie occasionne également des difficultés sur les relations interpersonnelles. En effet, en perdant leur odorat, certains patients deviennent incapables de sentir leur propre odeur corporelle ou celle de leur habitation, occasionnant une anxiété (peur de sentir mauvais par exemple) et entraîner un sentiment d'isolement et de solitude. Dans de rares cas, l'anosmie peut générer des problèmes d'hygiène. En effet l'odorat est un curseur d'alerte sur notre propre santé et intégrité physique (exemple de plaie plantaire mal odorante non perçue etc..). Ce sentiment d'isolement, accompagné de la crainte d'être confronté à des problèmes d'hygiène, a des conséquences sur la vie sociale des dysosmiques. Nombreux sont-ils à éprouver des difficultés dans leurs relations intimes, que ce soit par automysophobie (phobie de sentir mauvais) ou par baisse de la libido (souvent rapporté dans la littérature). De plus l'apparition de parosmies désagréables secondaire à une infection virale (comme la Covid-19) peut modifier négativement l'odeur corporelle du (de la) conjoint(e) participant ainsi à ces difficultés [71–74].

À cela peut s'ajouter un sentiment d'être incompris du fait d'un handicap non visible, et banalisé par l'entourage. Tout ceci est donc source de stress ou d'anxiété, voire de symptômes dépressifs. Le lien entre symptômes dépressifs et troubles olfactif est double. D'une part il a été prouvé que les performances olfactives étaient affectées dans la dépression par défaut de projection de l'amygdale (impliqué dans la physiologie olfactive centrale). D'autre part, les symptômes dépressifs sont retrouvés chez environ 20% des dysosmiques d'après différentes études. Ceci illustre bien les liens étroits qu'entretiennent le système olfactif et le système limbique [55–57].

Il existe des facteurs qui semblent aggraver l'effet délétère de la dysosmie sur la qualité de vie, tels que le genre et l'âge. Concernant le genre, les femmes semblent avoir une qualité de vie davantage affectée par la dysosmie, ce qui est en accord avec les études qui argumentent pour une plus grande importance de l'olfaction chez les femmes que chez les hommes dans la vie quotidienne [78]. Chez les personnes âgées, il semble que la perte olfactive aggrave l'isolement, la vulnérabilité, le sentiment de solitude, ainsi que les problèmes de malnutrition [73].

Outre le danger, l'insécurité et l'isolement que cette privation de sens occasionne, de nombreux plaisirs du quotidien disparaissent pouvant être à l'origine d'une réelle détresse psychologique. La prise en charge de certains patients anosmique doit donc être multidisciplinaire.

II) Les méthodes d'évaluation de l'odorat

A) Auto-évaluation de l'odorat

L'odorat peut être évalué de manière subjective par une auto-évaluation utilisant une échelle visuelle analogique ou certains questionnaires de qualité de vie comme par exemple le questionnaire DyNaChron [79]. C'est la méthode la plus simple et la plus rapide pour évaluer l'odorat de manière instantanée ou sur une période de temps donnée. Cependant, il s'agit d'un outil totalement subjectif qui demande une coopération parfaite et une confiance dans les réponses du sujet interrogé. Aussi une démarche combinée entre auto-évaluation et mesures par les tests psychophysiques est recommandée dans la pratique courante car elle est plus précise, surtout en cas de troubles de l'odorat fluctuants [80].

B) Test psycho-physique

Les mesures psychophysiques d'une plainte olfactive sont indispensables étant donné leur discordance avec les plaintes subjectives, notamment par négligence ou habitude des patients à leur état en cas de perte progressive. Nous disposons de différents outils d'évaluation de la capacité olfactive comprenant des tests dits psychophysiques qui évaluent ces capacités de manière quantitative et qualitative. Ces tests concernent majoritairement l'évaluation de l'ortho-olfaction, la rétro-olfaction étant aujourd'hui encore peu évaluée étant donné le manque de tests de référence la concernant [81].

Il est généralement admis que les différents tests psychophysiques étudient différentes étapes de l'intégration du message olfactif. Ainsi, les seuils de détection correspondent généralement à la perception périphérique de l'odeur alors que les tâches de discrimination et d'identification sont plus liées à l'intégration du message olfactif par les structures centrales. En effet, les troubles olfactifs liés à des pathologies nasosinusiennes augmentent généralement le seuil olfactif alors que les tâches de discrimination et d'identification sont plus ou moins préservées. À l'inverse, les patients présentant des troubles olfactifs avec des maladies neurodégénératives ont habituellement un seuil olfactif subnormal mais des tâches de discrimination et d'identification des odeurs très perturbées.

Il existe plusieurs tests psychophysiques permettant cette évaluation, mais les plus fréquemment utilisés sont le University of Pennsylvania Smell Identification Test et le « Sniffin' Sticks Test » (que nous détaillerons plus en détail car c'est celui que nous utilisons en pratique quotidienne).

Le University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) a été développé en 1984 par Doty, Shaman, et Dann (1984) [82]. Ce test contrastait alors par sa facilité d'utilisation avec les autres méthodes utilisées et permettait une reproductibilité simple d'un laboratoire à un autre permettant ainsi de comparer les résultats de différentes études. Ce test compte originellement 40 odeurs microencapsulées à gratter que le patient doit identifier, à l'aide d'un choix multiple à quatre énoncés. Un des avantages de ce test est la possibilité pour le participant de le faire à la maison, le rendant particulièrement utile lors de l'implication d'un nombre élevé de participants. En effet, l'UPSIT est un petit carnet contenant les 40 énoncés avec des instructions simples et claires. Il peut donc facilement être envoyé par la poste d'autant plus que sa durée de vie est longue et qu'il a été traduit dans plus de 30 langues différentes.

L'UPSIT mesure seulement les capacités d'identification des odeurs, mais permet tout de même, grâce aux valeurs normatives de près de 4000 patients, de détecter la sévérité d'un trouble de l'odorat. Les valeurs normatives permettent aussi de classer le participant selon son rang centile en fonction de sa tranche d'âge. La normosmie avant 70 ans est définie par un score > 34 chez l'homme et > 35 chez la femme. L'anosmie est définie pour un score <18 et l'hyposmie est donc retenue pour les scores obtenus entre ces deux cut-off. L'amélioration cliniquement significative de l'odorat est définie par une hausse du score d'au moins 4 points [83–86]. L'UPSIT a été créé aux États-Unis et le choix d'odeurs ne correspond pas toujours à certaines réalités culturelles. Comme son utilisation est largement répandue, il a été adapté à maintes reprises afin que les odeurs soient plus significatives pour la population testée [96,100–103].

Test de référence aux États-Unis, l'UPSIT a l'inconvénient d'être peu adapté culturellement aux populations européennes, malgré les adaptations proposées, et de n'explorer que les capacités d'identification des odeurs. Depuis quelques années, c'est le test allemand appelé Sniffin' Sticks Test, développé par l'équipe du Dr Hummel en 1996, qui s'est imposé comme un standard en Europe. Ce test est composé d'un ensemble de 112 feutres odorants permettant la réalisation de trois sous tests :

- Evaluer le seuil de détection (Threshold en anglais) (T)
- Test de discrimination (D)
- Test de l'identification d'odeurs (I)

L'idée derrière l'élaboration de ce test était qu'il soit réutilisable, disponible commercialement, facile d'utilisation pour les cliniciens, qu'il évalue différentes fonctions olfactives et qu'il soit actif pour le participant. L'avantage de cet instrument de mesure est sa capacité à évaluer trois grandes sphères de l'olfaction et donc une évaluation plus complète du profil olfactif du participant [91,92]. Chaque stylo ne doit être présenté qu'une fois, pendant 3 à 4 secondes, à 2 cm environ du seuil narinaire. On demande au sujet de renifler 2 fois maximum suite à un ordre simple verbal, puis le capuchon est replacé aussitôt. Entre les sous-tests, un intervalle de 3 à 5 minutes doit être respecté.

- **Test de seuil olfactif (T)**

Ce test comporte 48 stylos numérotés en rouge par triplets de 1 à 16. Dans chaque triplet, les stylos sont différenciés par la couleur de leur capuchon : rouge, vert et bleu. Les stylos rouges sont imprégnés de N-butanol ou de phényléthylalcool (odeur de rose) (BUT/PEA) dilué dans un solvant selon une concentration décroissante. Les stylos vert et bleu sont imprégnés uniquement du solvant. L'objectif pour le sujet testé est d'identifier le stylo BUT/PEA parmi le triplet de stylos présenté. Ce test doit être réalisé sans information visuelle : yeux fermés ou masqués. On commence par présenter le stylo rouge n° 1, le plus odorant (le plus concentré en BUT/PEA). Trente secondes après, un stylo vert ou bleu est testé, que le patient doit théoriquement trouver non odorant. Cette première étape permet de montrer au patient quelle odeur il est sensé identifier par la suite.

Le test consiste ensuite à présenter successivement des triplets de stylos en concentration croissante de BUT/PEA (numéros décroissants) jusqu'à obtenir une première réponse juste. Un triplet sur deux est présenté à cette étape pour ne pas rallonger inutilement le test. La présentation des stylos au sein d'un même triplet doit se faire dans un ordre variable. Le point de départ est la concentration pour laquelle le patient donne deux réponses justes consécutives. L'examineur présente alors le triplet de stylos de concentration immédiatement plus faible jusqu'à une première erreur. On présente alors une concentration plus forte jusqu'à obtenir deux réponses justes et ainsi de suite pour remplir la grille de gauche à droite. On obtient finalement 7 points. La moyenne des 4 derniers points est retenue comme score T de seuil olfactif. Une méthode en concentration décroissante est également possible.

- **Test de discrimination (D)**

Pour ce test, 16 triplets de 3 stylos sont également fournis, numérotés en vert de 1 à 16. Dans chaque triplet, les stylos rouges et bleus sont imprégnés d'une même odeur et le troisième (stylo vert) est imprégné d'une odeur différente. Il s'agit pour le sujet d'identifier quel stylo du triplet a une odeur différente des deux autres. L'ordre de présentation des stylos doit changer. Il convient de respecter un intervalle de temps de 30 secondes entre 2 triplets. Le patient garde les yeux fermés ou masqués. Le choix reste forcé (réponse obligatoire). Le score de discrimination retenu est le nombre de réponses justes sur seize.

- **Test d'identification (I)**

Ce test ne nécessite pas d'être en condition aveugle. Il est composé de 16 stylos bleus numérotés en noir possédant une odeur en intensité nettement supraliminaire. Chaque stylo n'est présenté qu'une seule fois et un intervalle d'au moins 30 secondes est respecté entre chaque présentation afin d'éviter la désensibilisation olfactive. Pour chaque stylo odorant, le sujet doit faire un choix forcé parmi une liste de 4 propositions écrites. Le score retenu est le nombre de réponses correctes.

Test d'identification Global Unilatéral : Droit / Gauche

1	Orange	Fraise	Mûre	Ananas	Hasard	9	Oignon	Carotte	Ail	Cornichon	Hasard
2	Vanille	Café	Cidre	Herbe	Hasard	10	Cigarette	Vin	Caillé	Fenêtré	Hasard
3	Miel	Chocolat	Vanille	Canelle	Hasard	11	Mûre	Orange	Pêche	Pomme	Hasard
4	Ciboulette	Oignon	Membre	Bois de sapin	Hasard	12	Cardon	Canelle	Poivre	Moutarde	Hasard
5	Noix de coco	Noix	Hasard	Crème	Hasard	13	Pêche	Pêche	Hasard	Ananas	Hasard
6	Pêche	Caron	Pomme	Hasard	Hasard	14	Camomille	Rose	Fenêtré	Crème	Hasard
7	Régline	Orange	Cerise	Membre verte	Hasard	15	Anis	Miel	Rosen	Biscuits	Hasard
8	Moutarde	Membre	Chewing gum	Tétiéruline	Hasard	16	Pain	Fromage	Poisson	Jarçon	Hasard

SCORE Identification globale = ...6... / 16
 soit percentile :5.....
 Nombre de réponses correctes au hasard = 2 / 16

Valeurs normales par sexe et tranche d'âge au dos....

Figure 10 : Exemple de réponses au test d'identification avec ici 6 réponses justes dont 2 au hasard, soit un Iréel de 4/16

Chacun des trois tests donne un score sur 16 points, pour un total de 48 points. Ce dernier résultat est communément appelé score TDI, pour Threshold (T), discrimination (D) et identification (I). Ce score global olfactif est la somme des scores précédents. En se basant sur la littérature [93] et notamment la récente étude portant sur plus de 9000 patients, l'anosmie est définie pour un score TDI ≤ 16 , la normosmie pour un score TDI $\geq 30,75$ et l'hyposmie entre ces deux valeurs [94]. Ces normes sont à pondérer avec l'âge car comme le décrit cet article, le score TDI décroît significativement avec l'âge, notamment après 60 ans. Il n'existe pas de différence significative entre les sexes bien que les femmes aient globalement de meilleurs scores que les hommes.

Gudziol, Hummel et al en 2006 ont prouvé qu'il existait une relation statistiquement significative entre l'amélioration au score TDI et le sentiment personnel d'avoir un meilleur odorat. La régression logistique montrait qu'une amélioration du TDI score d'au moins 5,5 points correspondait à une amélioration subjective de l'odorat pour plus de 60% des patients. C'est ainsi que le seuil d'amélioration de 5,5 points au TDI score est devenu le critère permettant d'affirmer qu'un patient était amélioré de façon significative [95]. Plus tard, certains auteurs ont avancé qu'une amélioration d'au moins 6 points au TDI était nécessaire pour considérer qu'un participant s'était amélioré de façon significative [96].

Ce test mesurant l'olfaction présente l'avantage d'explorer à la fois l'identification, la discrimination et le seuil olfactif et d'être reproductible dans le temps (à condition que l'évaluateur soit le même). C'est donc une méthode d'évaluation complète mais qui reste semi objective puisque la méthode d'analyse repose sur des réponses données par le patient. De plus cette analyse, faite à un moment ponctuel, peut être perturbée par des symptômes contemporains tel que la fatigue (manque de concentration), une rhinite ou une exposition toxique récente. Une autre limite de ce test est le temps qu'il demande (environ 30 minutes), la nécessité de se rendre chez un professionnel de santé (limitation d'accessibilité) et le coût qu'il représente à la structure médicale sans reconnaissance financière par la codification CCAM en contrepartie.

C) Méthodes Objectives

L'électro-olfactogramme (EOG)

Les mesures électrophysiologiques sont fondées sur l'enregistrement de l'activité encéphalographique (EEG) suite à la présentation, au niveau des narines d'un stimulus chimique. Pour effectuer ces mesures électrophysiologiques, il est nécessaire d'utiliser des stimulateurs appelés olfactomètres qui, fondés sur le principe de la dilution de l'air, délivrent des pulses d'odorant au niveau des fosses nasales et stimulent donc les neurones olfactifs primaires au niveau de l'épithélium. Ces olfactomètres permettent la délivrance de stimuli à la fois olfactif (vanilline, alcool phényléthylique...) et trigéminal (CO₂). Ces stimuli sont délivrés sur une période de 200 millisecondes avec un plateau de concentration qui est atteint après 20 à 40 millisecondes. Les stimuli sont donnés à intervalles réguliers de 30 secondes généralement et, afin d'éviter toute habitude, une séance délivre entre 20 et 40 stimuli.

Le potentiel évoqué olfactif (PEO) final est la moyenne des enregistrements de toutes les stimulations afin de faire ressortir les variations de potentiel synchronisées avec l'application du stimulus odorant et de réduire l'activité non synchronisée. Lorsque le PEO est obtenu, on peut conclure à la présence de la fonction olfactive, par contre, en cas d'absence des signaux du PEO, on ne peut pas conclure à une absence de fonctionnalité du système olfactif. En effet, il est généralement admis qu'il est impossible d'enregistrer des potentiels évoqués chémosensitifs chez un tiers des sujets normaux à cause du signal bruit qui est parfois défavorable. La réalisation de ces potentiels évoqués demande du temps et une expertise particulière ainsi qu'un olfactomètre dont le coût est élevé. Pour ces raisons, ces techniques ne sont réservées qu'à quelques centres (le plus souvent à des fins de recherche ou pour des raisons médico-légales).

L'IRM fonctionnelle

L'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) exploite le mécanisme concrétisé par le signal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependant*) : elle détecte l'augmentation locale et transitoire du débit sanguin par aimantation de l'hémoglobine contenue dans les globules rouges. Dans les régions du cerveau où l'activité neuronale est stimulée, l'augmentation de débit sanguin s'accompagne d'une augmentation du taux d'oxygène dans le sang. L'oxygène est porté par l'hémoglobine dans les globules rouges, et l'hémoglobine contient un atome de fer susceptible de s'aimanter ou non en fonction de la présence d'oxygène. L'IRMf consiste ainsi à mesurer l'évolution des propriétés d'aimantation des molécules d'eau autour des vaisseaux sanguins quand le sujet accomplit une tâche, et à les comparer à ces propriétés quand la personne est au repos. La très bonne résolution spatiale des images acquises en IRM permet d'imager les zones cérébrales qui s'activent durant ces tâches. Par reconstruction mathématique, l'IRMf permet de localiser les régions du cerveau spécialement actives lors de l'olfaction. La plupart de ces aires sont non-spécifiques de cette modalité sensorielle, c'est-à-dire qu'elles sont engagées également dans le cadre de processus cognitifs complexes tels que la mémoire, les émotions, l'attention etc. Il est donc tout à fait possible de construire des protocoles doubles impliquant à la fois une tâche cognitive et une ou plusieurs stimulations sensorielles : mémoire/olfaction, émotions/olfaction, attention/olfaction etc. L'IRM fonctionnelle, sous réserve que le design expérimental soit optimal, permettra donc de décortiquer l'une ou l'autre des fonctions, voire de mesurer l'impact de l'une sur l'autre ce qui ouvre des pistes intéressantes dans le domaine de la recherche.

Cependant, l'IRMf présentent certaines limites comme des variations d'activités cérébrales faibles et dispersées, une grande variabilité interindividuelle, une fluctuation d'activité selon la tâche cognitive associée au flairage des odeurs... Enfin, il s'agit d'un examen d'imagerie réservé à certains centres spécialisés et dont la réalisation est longue. Cet examen n'est donc pas adapté à l'évaluation de l'olfaction en routine mais il permet de mener des projets de recherche sur l'olfaction [97–99].

IV) La rééducation olfactive

La rééducation olfactive est née du fait que l'appareil olfactif est unique par sa faculté de régénération grâce aux cellules basales de la muqueuse olfactive. Des études menées à la fin du 20e siècles et début 21e siècle ont montré que l'exposition à une odeur de manière répétée pouvait améliorer la sensibilité olfactive [100,101].

Se basant sur ce principe de régénération neuronale et de plasticité cérébrale, *Thomas Hummel* publiait en 2009 la première étude utilisant la rééducation olfactive comme traitement des anosmies post rhinitiques, post traumatiques et idiopathiques. Cette étude proposait aux patients de renifler 4 odeurs matin et soir pendant 12 semaines [102]. Le kit se composait d'une odeur de rose (flowery), d'eucalyptus (resinous), citron (fruity) et clou de girofle (spicy). Ces odeurs ont été choisies en se basant sur les travaux de *Henning* sur le prisme des odeurs, proposant ainsi aux patients un large panel d'odeurs composé des odeurs primaires tel que décrit ci-dessous par le prisme de *Henning* :

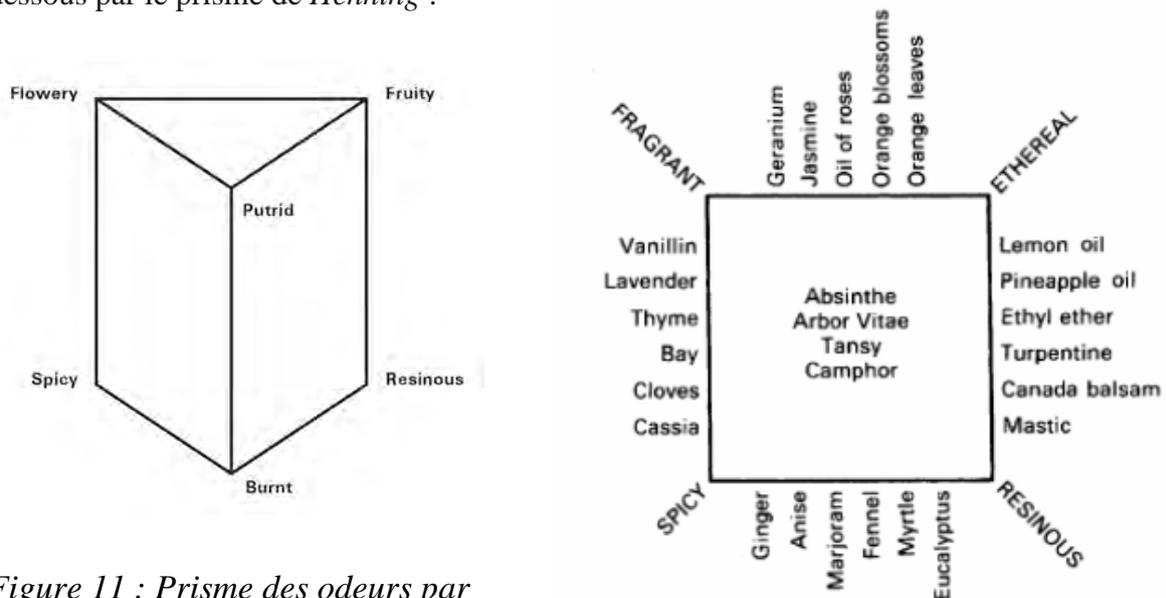


Figure 11 : Prisme des odeurs par Hans Henning dans son ouvrage *Der Geruch*, 1916 [103]

Cette étude prospective avec un groupe témoin ne réalisant pas de rééducation olfactive, a permis de mettre en évidence une amélioration sur le score TDI du Sniffin Stick Test de 10,3 points dans la population bénéficiant de la rééducation olfactive. Les résultats montraient que 28% des patients dans le groupe « training » avaient une amélioration du TDI ≥ 6 points tandis que le groupe contrôle présentait seulement 6% d'amélioration significative.

Cette étude a ouvert la voie à la recherche sur la rééducation olfactive et plusieurs articles ont ensuite été publiés.

Konstantinidis en 2013 publiait une étude prospective où les patients atteints de troubles olfactifs post rhinitiques et post traumatiques étaient analysés distinctement. Chaque groupe suivait une rééducation olfactive telle que décrite dans la série de Hummel, pendant 16 semaines. Chaque groupe était comparé avec un groupe témoin ne réalisant pas de rééducation olfactive. L'amélioration de l'odorat était définie par une amélioration du TDI score ≥ 6 points. Les résultats à 16 semaines confirmaient ainsi l'efficacité de la rééducation olfactive notamment dans les troubles olfactifs post rhinitiques [104]. De plus ces résultats mettaient en lumière un taux d'amélioration spontanée de l'odorat au sein de la population contrôle post URTI proche de ceux décrits dans la littérature, avoisinant les 30% à un an de suivi (au sein d'une population < 69 ans, car le taux de récupération spontanée décroît avec l'âge) [105].

En 2014, *Damm* publiait une étude multicentrique randomisé contrôlée en cross-over avec un niveau d'évidence encore plus élevé (coté 1b). Les patients étaient inclus dans deux bras respectifs : un groupe bénéficiait d'une rééducation olfactive avec 4 odeurs (citron, eucalyptus, clou de girofle et rose) à haute concentration deux fois par jour tandis que l'autre groupe suivait une rééducation avec 4 odeurs à faible concentration deux fois par jour. Les patients étaient évalués par le Sniffin' Sticks Test à la 18ème semaine (V2) (moment où ils échangeaient de groupe) puis à la 36ème semaine (V3 fin de l'étude). Cette étude est intéressante car elle souligne l'absence de dégradation de la fonction olfactive entre V2 et V3 au sein du groupe « high-low training group », ce qui est en faveur d'un maintien des bienfaits de la rééducation olfactive dans le temps [106].

Altundag et al proposait en 2015 de comparer une rééducation olfactive classique (COT) comme décrite par T. Hummel et une rééducation olfactive modifiée (MOT) avec 4 odeurs différentes toutes les 12 semaines à renifler deux fois par jour. Les patients étaient atteints de troubles olfactifs post rhinitiques et suivaient la rééducation pendant 36 semaines, soulignant

ici la volonté des auteurs à explorer l'intérêt d'une rééducation plus longue et plus variée [107]. Les résultats de cette étude sont en faveur d'une amélioration cliniquement significative de la rééducation olfactive dont les effets sont maximaux après 24 semaines de rééducation. Il existait une différence significative entre les résultats obtenus dans le groupe COT et MOT pour les sous test D et I mais pas sur le score TDI global. Une des raisons avancées par l'équipe pour expliquer l'absence d'amélioration significative du test de seuil au sein des deux groupes de rééducation est que ce sous test explore l'olfaction périphérique alors que la rééducation olfactive améliore particulièrement les fonctions cognitives centrales permettant l'identification de l'odeur.

Enfin pour conclure sur les effets de la rééducation olfactive, je citerai deux revues systématiques. La première, publiée en 2015 par de *K. Pekala*, a intégré 10 études et 639 patients ont été analysées [108]. Celle-ci montre qu'à part l'étude de *Schriever et al.* portant sur une population âgée (le groupe bénéficiant de la rééducation olfactive ayant un score TDI stable tandis que le groupe contrôle avait des performances olfactives diminuées), toutes les autres études confirment une amélioration de l'odorat plus importante avec la rééducation olfactive. Ceci est quantifiée par le Sniffin' Stick Test dont la hausse du score TDI global s'explique majoritairement par l'augmentation des sous test « discrimination » et « identification ». En effet le test de seuil (*threshold*) explore la phase de transduction, au niveau de l'épithélium olfactif alors que plusieurs études ont prouvés l'impact positif de la rééducation olfactive sur la plasticité cérébrale et l'intégration centrale des odeurs [109,110].

Par ailleurs, cette publication regroupe des études menées au sein de population hétérogène, prouvant ainsi un bénéfice sur différentes étiologies (anosmies post rhinitiques, post traumatiques ou secondaires à des maladies neurodégénératives).

De plus, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté, permettant ainsi de considérer la rééducation olfactive comme un traitement sécurisant et facile à mettre en œuvre.

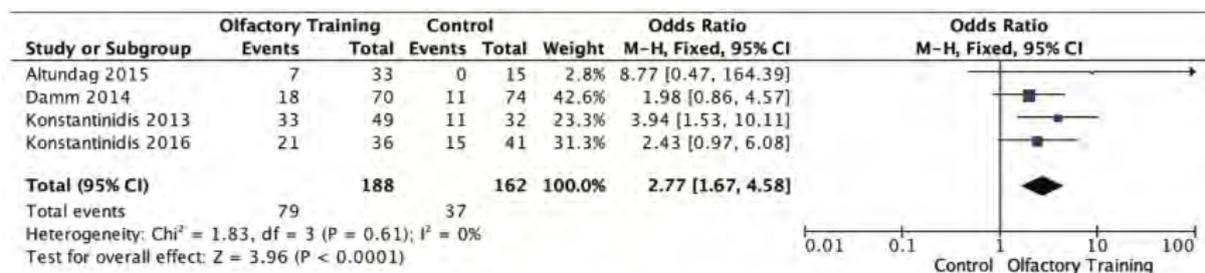
Le tableau récapitulatif de cette revue systématique est présenté sur la page suivante.

Study	Patients	Etiology of olfactory dysfunction	Length of intervention	Improved (%)
Hummel et al. ² (2009)	Total = 56; I = 40; C = 16	Postinfectious; posttraumatic; idiopathic	12 weeks	>6 TDI points: control (6%); training (30%)
Konstantinidis et al. ³ (2013)	Total = 119; post-URI I = 49; C = 32; posttraumatic I = 29; C = 15	Postinfectious; posttraumatic	16 weeks	>6 TDI points: postinfectious training (68%); postinfectious control (33%); posttraumatic training (33%); posttraumatic control (13%)
Haehner et al. ⁷ (2013)	Total = 70; I = 35; C = 35	Parkinson's disease (stable on medication)	12 weeks	>5.5 TDI points: training (20%); control (9%)
Geldler et al. ⁸ (2014)	Total = 39; I = 39	Postinfectious	32 weeks	Training (79%); > 6 TDI points: training (56%)
Fleiner et al. ⁶ (2012)	Total = 46; I = 28; I+steroids = 18	Sinonasal; postinfectious; posttraumatic; idiopathic	8 months (35 weeks)	>6 TDI points: training (10.7%); training + steroids (33%)
Knudsen et al. ⁴ (2015)	Total = 60; I _{no} = 34; C _{no} = 26; C _{no} = 20	Parkinson's disease	Same day training session	Improvements statistically significant but not noted for I _{no} and C _{no} ; C _{no} (0%)
Schneuer et al. ¹³ (2014)	Total = 91; I = 43; C = 48	Old age	12 weeks	No significant improvement (> 6 TDI points); C (worsened TDI scores); I (improved TDI scores)
Darim et al. ⁵ (2014)	Total = 144; I _{no} = 70; C = 74	Postinfectious	16 weeks	High training (63%); low training (19%)
Borromeo et al. ¹⁶ (2013)	I = 3	Idiopathic; posttraumatic; postinfectious	10 sessions over 10 weeks	Improvement in all aspects of CCCRC (100%)
Kollndorfer et al. ¹¹ (2014)	I = 11	Postinfectious	12 weeks	Olfactory threshold improvement (85%); fMRI changes (100%)

La seconde revue de la littérature portant sur ce sujet-là, a été publiée par *N. Kattar et al.* en 2020 [111]. Cette étude a inclus 16 articles ne traitant que de l'anosmie post rhinitique :

Study	Design	n	Intervention	OT duration
Altundag et al (2015) ²²	Randomized controlled trial	48	MOT vs COT	9 mo
Damm et al (2014) ²⁴	Randomized controlled trial	46	High-concentration odors vs low-concentration odors	4.5 mo
Fleiner et al (2012) ²⁵	Prospective cohort study	16	COT alone vs COT and corticosteroids	8 mo
Geißler et al (2014) ¹⁸	Prospective cohort study	39	COT	8 mo
Gellrich et al (2018) ²⁶	Prospective case-control study	61	COT	3 mo
Hummel et al (2009) ¹⁶	Prospective cohort study	24	COT	3 mo
Hummel et al (2017) ²⁷	Retrospective cohort study	170	COT	3 mo
Kollndorfer et al (2015) ¹⁷	Prospective cohort study	10	COT alone vs COT and vitamin A	3 mo
Konstantinidis et al (2013) ²⁸	Prospective cohort study	81	COT	4 mo
Konstantinidis et al (2016) ¹⁹	Prospective cohort study	111	Short-term COT vs long-term COT	4 mo, 14 mo
Oleszkiewicz et al (2018) ²⁹	Prospective cohort study	57	Simple OT vs complex OT vs odor-altering OT	6 mo
Patel et al (2017) ²³	Randomized controlled trial	43	Patient-selected essential oils OT	6 mo
Poletti et al (2017) ³⁰	Prospective cohort study	96	High-molecular-weight OT vs Low-molecular-weight OT	5 mo
Qiao et al (2019) ²¹	Prospective cohort study	60	COT	6 mo
Qiao et al (2020) ²⁰	Prospective cohort study	125	Combination 1 OT vs combination 2 OT	6 mo
Saatci et al (2020) ³¹	Prospective cohort study	60	Olfactory training ball vs COT	3 mo

Sur les 16 études présentes, 15 prouvaient une amélioration cliniquement significative. Parmi ces études, quatre remplissaient les critères d'inclusion nécessaires pour réaliser une méta analyse dont les résultats prouvent une nouvelle fois la supériorité de la rééducation olfactive avec un odds ratio d'amélioration cliniquement significative à 2,77 avec un intervalle de confiance à 95% supérieur à 1.



Cette méta analyse rapportait également une meilleure réponse à la rééducation olfactive si celle-ci durait plus longtemps et si la durée d'anosmie avant d'initier la rééducation était courte, sans pouvoir définir précisément la durée idéale de rééducation olfactive.

Deux autres facteurs prédictifs de bonne réponse à la rééducation olfactive ont été mis en évidence dans l'article *Postinfectious Olfactory Loss: A Retrospective Study on 791 Patients* publié par A. Cavazzana et al (2017) [112] :

TABLE III.
Results for Multinomial Logistic Regression Models With Clinical Change as the Outcome.

	B	SE B	Wald	Significance	Odds Ratio	95% CI (Lower)	95% CI (Upper)
Clinical decline vs. clinical improvement							
Intercept	-7.58	1.83	17.20	<.001			
TDI at T1	0.23	0.04	26.14	<.001	1.25	1.15	1.37
Age at T1	0.04	0.02	3.19	.07	1.04	1.00	1.09
Sex, male	0.12	0.48	0.06	.81	1.12	0.44	2.88
Presence of phantosmia, no	-0.55	0.51	1.18	.28	0.58	0.22	1.55
Presence of parosmia, no	0.75	0.50	2.20	.14	2.11	0.79	5.67
Disease duration	<0.001	<0.001	0.42	.52	1.00	1.00	1.00
T1-T2 interval	<0.001	<0.001	0.73	.39	1.00	1.00	1.00
No change vs. clinical improvement							
Intercept	-0.92	1.08	0.74	.39			
TDI at T1	0.23	0.04	26.14	<.001	1.25	1.15	1.37
Age at T1	0.01	0.01	0.55	.46	1.01	0.98	1.04
Sex, male	0.15	0.34	0.19	.66	1.16	0.60	2.24
Presence of phantosmia, no	-0.65	0.34	3.57	.06	0.52	0.27	1.03
Presence of parosmia, no	0.27	0.35	0.59	.44	1.31	0.66	2.60
Disease duration	<0.001	<0.001	1.00	.32	1.00	1.00	1.00
T1-T2 interval	<0.001	<0.001	0.47	.49	1.00	1.00	1.00

$R^2 = 0.17$ (Cox & Snell), $R^2 = 0.2$ (Nagelkerke). Model: $\chi^2(14) = 43.26, P < .001$.
B = beta; CI = confidence interval; SE B = standard error of beta; T1 = first visit; T2 = second visit; TDI = odor threshold (T), odor discrimination (D), and odor identification (I).

Ils s'étonnaient de ne pas voir la durée de l'anosmie (« disease duration ») comme facteur pronostic. Or, à ce sujet la littérature est contradictoire (bien qu'il existe davantage d'études considérant une durée de perte d'odorat courte avant traitement comme un facteur prédictif de bonne réponse).

L'ensemble des éléments décrits peuvent se synthétiser ainsi :

- La majorité des études prouvent une amélioration cliniquement significative de l'odorat plus importante avec la rééducation olfactive que sans.
- La rééducation olfactive est plus efficace sur les anosmies post rhinitique.
- La durée de la rééducation doit être d'au moins 12 semaines.
- Les facteurs prédictifs de bonnes réponses cliniques sont : un jeune âge, une réserve olfactive présente (score TDI initiale non nul). Une durée des symptômes courte avant traitement semble plutôt de bon pronostic mais il existe des récupérations olfactives même très tardives.
- Les schémas de rééducation olfactifs modifiés (variation des odeurs par exemple) ne sont pas corrélés avec une amélioration cliniquement supérieure par rapport aux schémas classiques, mais semblent permettre un meilleur taux d'observance.
- L'effet bénéfique principal de la rééducation olfactive sur le score TDI s'explique principalement par une amélioration au test d'identification.

Bien que le mécanisme physiopathologique de la rééducation olfactive ne soit pas totalement élucidé, plusieurs études confirment l'effet bénéfique de la rééducation olfactive à la fois sur le système olfactif périphérique (épithélium olfactif) et central.

Tout d'abord, *T. Hummel* et al publiait en 2018 « *Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium* » [113]. Cette étude comprenant 38 patients atteints de troubles olfactifs (post rhinitiques et idiopathiques) et 27 volontaires sains avait pour objectif d'évaluer l'influence de la rééducation olfactive sur l'électro olfactogramme (EOG). L'olfaction était mesurée par le Sniffin' Sticks Test et l'EOG avant et après une rééducation olfactive de 4 à 6 mois. Cette étude montre trois faits intéressants :

- Entre le groupe sain et malade avant le début de la rééducation, il existe une différence significative du nombre de réponses à la stimulation par PEA et H2S à l'EOG. Ceci objective et confirme l'atteinte périphérique des anosmies post infectieuses.

- Il existe une augmentation significative des réponses au PEA et H2S après la rééducation olfactive, cette dernière a donc un effet bénéfique sur l'épithélium olfactif.

- Cette augmentation de réponses à l'EOG n'est pas corrélée avec l'amélioration clinique définie par une augmentation du TDI score de 6 points. Le test Sniffin' Sticks présente donc des limites pour évaluer avec précision l'olfaction périphérique.

Ensuite plusieurs études ont tenté de quantifier l'effet de l'exposition olfactive sur la plasticité cérébrale. Tout d'abord l'étude publiée en 2021 par *Gözde Filiz et al* a mesuré le volume des bulbes olfactifs et l'épaisseur corticale des aires olfactives au sein d'un groupe d'étudiant sommelier avant et après 18 mois de formation (exposition intense aux stimuli olfactifs). Les résultats ont permis de montrer une augmentation volumétrique significative des bulbes olfactifs comme le montrent les figures ci-dessous. De plus la plasticité cérébrale après entraînement olfactif est démontrée par la mesure corticale à l'IRM avec notamment une augmentation significative de l'épaisseur du cortex entorhinal droit [114]. Ces données sont en accord avec les résultats de l'étude publiée en 2022 par *A. Rezaeyan et al.* où l'exposition olfactive était plus proche de celle proposée par la rééducation olfactive décrite par *T.Hummel*. Les patients qui bénéficiaient de la rééducation olfactive présentaient une épaisseur corticale plus importante au niveau du gyrus frontale supérieure droit. De plus l'amélioration du score TDI au sein de cette population était de nouveau plus marquée sur le test d'identification corroborant le fait que la rééducation olfactive semble surtout améliorer les performances olfactives centrales (comme l'identification d'odeurs) [115].

Bibliographie

1. Le Guérier A. Le déclin de l'olfactif, mythe ou réalité ? 2003;14:25-45.
2. Cloquet H. Osphrésiologie: ou, traité des odeurs, du sens et des organes de l'olfaction; avec l'histoire détaillée des maladies du nez et des fosses nasales, et des opérations qui leur conviennent. Méquignon-Marvis; 1821.
3. Stoddart DM. The Scented Ape: The Biology and Culture of Human Odour. Cambridge University Press; 1990.
4. Montagner H. L'Attachement: Les débuts de la tendresse. Odile Jacob; 1988.
5. Proust M. Du côté de chez Swann. Gallimard; 1992.
6. Holley A. Système olfactif et neurobiologie. Terrain. Anthropologie & sciences humaines 2006;107-22.
7. D.T Nguyen , L'olfaction dans la polypose nasosinusienne avec ou sans hamartome épithélial respiratoire adénomatoïde de la fente olfactive , 2012.
8. Lledo PM, Gheusi G, Vincent JD. Information processing in the mammalian olfactory system. *Physiol Rev* 2005;85:281-317.

9. Heydel JM, Coelho A, Thiebaud N, Legendre A, Le Bon AM, Faure P, et al. Odorant-binding proteins and xenobiotic metabolizing enzymes: implications in olfactory perireceptor events. *Anat Rec (Hoboken)* 2013;296:1333-45.
10. Un Prix Nobel pour le flair de deux savants, Marie-Anne Phelouzat , 2005
11. Shepherd GM, Rowe TB, Greer CA. An Evolutionary Microcircuit Approach to the Neural Basis of High Dimensional Sensory Processing in Olfaction. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2021;15.
12. Kensaku Mori. The Olfactory Bulb: Coding and Processing of Odor Molecule Information | Science.
13. Kurihara S, Tei M, Hata J, Mori E, Fujioka M, Matsuwaki Y, et al. MRI tractography reveals the human olfactory nerve map connecting the olfactory epithelium and olfactory bulb. *Commun Biol* 2022;5:843.
14. Shepherd GM. Smell images and the flavour system in the human brain. *Nature* 2006;444:316-21.
15. Manesse C. Le déficit olfactif : Le comprendre, le diagnostiquer, et compenser ses effets sur la qualité de vie.
16. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction: A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope* 2004;114:1764-9.
17. Desiato VM, Levy DA, Byun YJ, Nguyen SA, Soler ZM, Schlosser RJ. The Prevalence of Olfactory Dysfunction in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2021;35:195-205.
18. Walker IM, Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfaction as an early marker of Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol* 2021;182:317-29.
19. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:436-46.
20. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 1988;38:1237-44.
21. Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neurosci Bull* 2017;33:515-25.
22. Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:635-41.

23. R. Jankowski. Les trois nez de la thorie EVO-DEVO.
24. R. Jankowski et al. Dysfonctionnement nasal chronique. EM-Consulte, 2017;
25. Henkin RI, Levy LM, Fordyce A. Taste and smell function in chronic disease: a review of clinical and biochemical evaluations of taste and smell dysfunction in over 5000 patients at The Taste and Smell Clinic in Washington, DC. *Am J Otolaryngol* 2013;34:477-89.
26. Seiden AM. Postviral olfactory loss. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2004;37:1159-66.
27. Mori I, Nishiyama Y, Yokochi T, Kimura Y. Olfactory transmission of neurotropic viruses. *J Neurovirol* 2005;11:129-37.
28. Detje CN, Meyer T, Schmidt H, Kreuz D, Rose JK, Bechmann I, et al. Local type I IFN receptor signaling protects against virus spread within the central nervous system. *J Immunol* 2009;182:2297-304.
29. Perlman S, Evans G, Afifi A. Effect of olfactory bulb ablation on spread of a neurotropic coronavirus into the mouse brain. *J Exp Med* 1990;172:1127-32.
30. Mohammed AK, Magnusson O, Maehlen J, Fonnum F, Norrby E, Schultzberg M, et al. Behavioural deficits and serotonin depletion in adult rats after transient infant nasal viral infection. *Neuroscience* 1990;35:355-63.
31. Mori I, Goshima F, Imai Y, Kohsaka S, Sugiyama T, Yoshida T, et al. Olfactory receptor neurons prevent dissemination of neurovirulent influenza A virus into the brain by undergoing virus-induced apoptosis. *J Gen Virol* 2002;83:2109-16.
32. Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology* 1994;32:113-8.
33. Jafek BW, Hartman D, Eller PM, Johnson EW, Strahan RC, Moran DT. Postviral Olfactory Dysfunction. *American Journal of Rhinology* 1990;4:91-100.
34. Douek E, Bannister LH, Dodson HC. Recent advances in the pathology of olfaction. *Proc R Soc Med* 1975;68:467-70.
35. Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, et al. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:265-9.
36. Hummel T. Perspectives in Olfactory Loss Following Viral Infections of the Upper Respiratory Tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:802.

37. Nguyen DT, Jankowski R, Gallet P, Rumeau C. Rééducation olfactive dans l'anosmie post-infectieuse. *La revue du praticien* 2020;70.
38. Saniasiaya J, Islam MA, Abdullah B. Prevalence of Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis of 27,492 Patients. *The Laryngoscope* 2021;131:865-78.
39. Passarelli PC, Lopez M, Bonaviri G, Garcia-Godoy F, D'Addona A. Taste and smell as chemosensory dysfunctions in COVID-19 infection. *American journal of dentistry* 2020;33:135-7.
40. 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* 2020;277:2251-61.
41. Borsetto D, Hopkins C, Philips V, Obholzer R, Tirelli G, Polesel J, et al. Self-reported alteration of sense of smell or taste in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis on 3563 patients. *Rhinology* 2020;58:430-6.
42. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect* 2020;50:436-9.
43. Gorzkowski V, Bevilacqua S, Charmillon A, Jankowski R, Gallet P, Rumeau C, et al. Evolution of Olfactory Disorders in COVID-19 Patients. *Laryngoscope* 2020;130:2667-73.
44. Ferdenzi C, Bousquet C, Aguera PE, Dantec M, Daudé C, Fornoni L, et al. Recovery From COVID-19-Related Olfactory Disorders and Quality of Life: Insights From an Observational Online Study. *Chemical Senses* 2021;46:bjab028.
45. Choi R, Gupta R, Finlay JB, Goldstein BJ. Olfactory dysfunction and COVID-19. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;33:141-6.
46. Chen M, Shen W, Rowan NR, Kulaga H, Hillel A, Ramanathan M, et al. Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication. *Eur Respir J* 2020;56:2001948.
47. Fodoulian L, Tuberosa J, Rossier D, Boillat M, Kan C, Pauli V, et al. SARS-CoV-2 Receptors and Entry Genes Are Expressed in the Human Olfactory Neuroepithelium and Brain. *iScience* 2020;23:101839.
48. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv* 2020;6:eabc5801.

49. Lechien JR, Vaira LA, Saussez S. Prevalence and 24-month recovery of olfactory dysfunction in COVID-19 patients: A multicentre prospective study. *J Intern Med* 2023;293:82-90.
50. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci* 2020;35:e174.
51. Reiter ER, Coelho DH, Kons ZA, Costanzo RM. Subjective smell and taste changes during the COVID-19 pandemic: Short term recovery. *American Journal of Otolaryngology* 2020;41:102639.
52. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic – an observational cohort study. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2020;49:26.
53. Schwob JE. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec* 2002;269:33-49.
54. Schwob JE, Jang W, Holbrook EH, Lin B, Herrick DB, Peterson JN, et al. Stem and progenitor cells of the mammalian olfactory epithelium: Taking poietic license. *J Comp Neurol* 2017;525:1034-54.
55. Trung D. De la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique de la perte de l'odorat dans la Covid-19. 2021;71.
56. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, Sanli DET, Saatci O. Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia. *Academic Radiology* 2021;28:28-35.
57. Sven Saussez et al. Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered , *Eur Arch Otorhinolaryngol*.
58. Altundag A, Yilmaz E, Kesimli MC. Modified Olfactory Training Is an Effective Treatment Method for COVID-19 Induced Parosmia. *The Laryngoscope* 2022;132:1433-8.
59. Menzel S, Haehner A, Woosch D, Marquardt B, Ressel C, Draf J, et al. Parosmia as a predictor of a better olfactory function in COVID-19: a multicentric longitudinal study for upper respiratory tract infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022;1-10.
60. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* 2021;24:168-75.

61. Tsivgoulis G, Fragkou PC, Lachanis S, Palaiodimou L, Lambadiari V, Papathanasiou M, et al. Olfactory bulb and mucosa abnormalities in persistent COVID-19-induced anosmia: a magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol* 2021;28:e6-8.
62. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature* 2022;604:697-707.
63. Blomqvist EH, Brämerson A, Stjärne P, Nordin S. Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology* 2004;42:189-94.
64. Nordin S, Blomqvist EH, Olsson P, Stjärne P, Ehnhage A, NAF2S2 Study Group. Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta Otolaryngol* 2011;131:826-32.
65. Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:317-9.
66. D M, A K, et al. Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC ear, nose, and throat disorders* 2013;13.
67. Schäfer L, Schriever VA, Croy I. Human olfactory dysfunction: causes and consequences. *Cell Tissue Res* 2021;383:569-79.
68. Sophie Pallas et al. Covid-19 et troubles de l'odorat et du goût : nouvelles données cliniques et perspectives pour les œnologues et les professionnels de la dégustation et de l'olfaction en situation d'anosmie, *Revue Française d'Oenologie*.
69. Aschenbrenner K, Hummel C, Teszmer K, Krone F, Ishimaru T, Seo HS, et al. The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *Laryngoscope* 2008;118:135-44.
70. Nutrition and taste and smell dysfunction - Kershaw - 2018 - World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery - Wiley Online Library.
71. Leschak CJ, Eisenberger NI. The role of social relationships in the link between olfactory dysfunction and mortality. *PLoS One* 2018;13:e0196708.
72. Boesveldt S, Parma V. The importance of the olfactory system in human well-being, through nutrition and social behavior. *Cell Tissue Res* 2021;383:559-67.
73. Sivam A, Wroblewski KE, Alkorta-Aranburu G, Barnes LL, Wilson RS, Bennett DA, et al. Olfactory Dysfunction in Older Adults is Associated with Feelings of Depression and Loneliness. *Chem Senses* 2016;41:293-9.
74. Ilona Croy. Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review | *Chemical Senses* | Oxford Academic. 2014;

75. Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, Muus JS, Schlosser RJ. The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chemical Senses* 2016;41:479-86.
76. Burón E, Bulbena A. Olfaction in affective and anxiety disorders: a review of the literature. *Psychopathology* 2013;46:63-74.
77. Marion Rochet. Depression, Olfaction, and Quality of Life: A Mutual Relationship , *Brain Sci.* 2018;
78. Herz RS, Inzlicht M. Sex differences in response to physical and social factors involved in human mate selection: The importance of smell for women. *Evolution and Human Behavior* 2002;23:359-64.
79. Nguyen DT, Guillemin F, Arous F, Jankowski R. Assessment of quality-of-life outcomes after surgery for nasal polyposis with the DyNaChron questionnaire. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;272:367-75.
80. Nguyen DT, Nguyen-Thi PL, Jankowski R. How does measured olfactory function correlate with self-ratings of the sense of smell in patients with nasal polyposis? *Laryngoscope* 2012;122:947-52.
81. Fjaeldstad AW, Konieczny DT, Fernandes H, Gaini LM, Vejlø M, Sandberg K. The relationship between individual significance of olfaction and measured olfactory function. *Current Research in Behavioral Sciences* 2022;3:100076.
82. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of pennsylvania smell identification test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *The Laryngoscope* 1984;94:176-8.
83. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984;94:176-8.
84. Bérubé S, Demers C, Bussière N, Cloutier F, Pek V, Chen A, et al. Olfactory Training Impacts Olfactory Dysfunction Induced by COVID-19: A Pilot Study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2022;85:1-10.
85. Pires Í de AT, Steffens ST, Mocelin AG, Shibukawa DE, Leahy L, Saito FL, et al. Intensive Olfactory Training in Post-COVID-19 Patients: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2022;36:780-7.
86. Patel Z, Wise S, DelGaudio J. Randomized Controlled Trial Demonstrating Cost-Effective Method of Olfactory Training in Clinical Practice: Essential Oils at Uncontrolled

Concentration: RCT: Cost-Effective Method of Olfactory Training. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology* 2017;2.

87. Ogihara H, Kobayashi M, Nishida K, Kitano M, Takeuchi K. Applicability of the cross-culturally modified University of Pennsylvania Smell Identification Test in a Japanese population. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:404-10.

88. Aytug Altundag et al. Cross-Culturally Modified University of Pennsylvania Smell Identification Test for a Turkish Population. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2015;

89. Feng G, Zhuang Y, Yao F, Ye Y, Wan Q, Zhou W. Development of the Chinese Smell Identification Test. *Chem Senses* 2019;44:189-95.

90. Doty RL, Smith R, Mckeown DA, Raj J. Tests of human olfactory function: Principal components analysis suggests that most measure a common source of variance. *Perception & Psychophysics* 1994;56:701-7.

91. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. « Sniffin » sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997;22:39-52.

92. Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test(®). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2016;133:203-6.

93. Haehner A, Mayer AM, Landis BN, Pournaras I, Lill K, Gudziol V, et al. High test-retest reliability of the extended version of the « Sniffin' Sticks » test. *Chem Senses* 2009;34:705-11.

94. Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hähner A, Hummel T. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:719-28.

95. Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T. Clinical significance of results from olfactory testing. *Laryngoscope* 2006;116:1858-63.

96. Pekala K, Chandra RK, Turner JH. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:299-307.

97. Localisation des aires olfactives et gustatives — plateforme ACCES, institut français de l'éducation. 2019;

98. Mignot C. Modulation des activations cérébrales par des odeurs subliminales : une étude en IRM fonctionnelle.

99. Cerf-Ducastel B. fMRI Activation in Response to Odorants Orally Delivered in Aqueous Solutions. *Chemical Senses* 2001;26:625-37.
100. Wang L, Chen L, Jacob T. Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *J Physiol* 2004;554:236-44.
101. Youngentob SL, Kent PF. Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant identification task. *Brain Res* 1995;670:82-8.
102. Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope* 2009;119:496-9.
103. Hans Henning. *Der Geruch*. 1916.
104. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* 2013;123.
105. Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, et al. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:265-9.
106. Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study: Olfactory Training. *The Laryngoscope* 2014;124:826-31.
107. Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam O, et al. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss: Treatment of Olfactory Loss. *The Laryngoscope* 2015;125:1763-6.
108. Pekala K, Chandra RK, Turner JH. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:299-307.
109. Kollndorfer K, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Pollak M, Trattnig S, et al. Recovery of olfactory function induces neuroplasticity effects in patients with smell loss. *Neural Plast* 2014;2014:140419.
110. Susana Borromeo et al. Objective Assessment of a New Olfactory Rehabilitation Approach in Adults with Olfactory Impairments Using Functional Magnetic Resonance (fMRI)
111. Kattar N, Do TM, Unis GD, Mignerone MR, Thomas AJ, McCoul ED. Olfactory Training for Postviral Olfactory Dysfunction: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol.--head neck surg*. 2021;164:244-54.

112. Cavazzana A, Larsson M, Münch M, Hähner A, Hummel T. Postinfectious olfactory loss: A retrospective study on 791 patients: Postinfectious Olfactory Loss. *The Laryngoscope* 2018;128:10-5.
113. Hummel T, Stupka G, Haehner A, Poletti SC. Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium. *Rhin* 2018;0.
114. Filiz G, Poupon D, Banks S, Fernandez P, Frasnelli J. Olfactory bulb volume and cortical thickness evolve during sommelier training. *Hum Brain Mapp* 2022;43:2621-33.
115. Rezaeyan A, Asadi S, Kamrava SK, Khoei S, Zare-Sadeghi A. Reorganizing brain structure through olfactory training in post-traumatic smell impairment: An MRI study. *J Neuroradiol* 2022;49:333-42.

Evaluation de deux méthodes de rééducation olfactive dans la perte de l'odorat post-virale : classique et intensive

V. MASSON^a, R. JANKOWSKI^a, C. RUMEAU^a, P-L NGUYEN-THI^b,
G. KANNY^c, D.T. NGUYEN^a

^a *Service d'ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, CHRU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Allée du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France*

^b *Unité d'évaluation médicale, Unité de Méthodologie, Data management et Statistique – UMDS, CHRU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Allée du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France*

^c *Service de médecine interne et immunologie clinique, CHRU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, Allée du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France*

Résumé

Objectifs : Déterminer si la rééducation olfactive intensive offre de meilleures chances de récupération de l'odorat qu'une rééducation olfactive classique chez les patients présentant une perte de l'odorat persistant suite à la COVID-19.

Introduction : La littérature accorde une place privilégiée à la rééducation olfactive dans la prise en charge des troubles olfactifs post infectieux en se basant sur un protocole de rééducation classique à 4 odeurs. Cependant peu d'études ont été faites quant au bénéfice d'intensifier cette rééducation.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'un essai clinique prospectif randomisé évaluant la rééducation olfactive pour une perte persistante de l'odorat liée à la COVID-19, évoluant depuis au moins 5 semaines et moins de 12 mois. Les patients sont répartis dans deux groupes, bénéficiant d'une rééducation olfactive classique avec 4 odeurs (n=49) ou d'une rééducation olfactive intensive avec 8 odeurs (n=30). L'odorat a été évalué par le test Sniffin' Sticks, l'auto-questionnaire DyNaChron olfactif et l'échelle visuelle analogique lors de l'inclusion (V1), à 4 mois (V1) et à 8 mois (V3).

Résultats : Quel que soit son schéma, la rééducation olfactive améliore de manière significative l'évaluation subjective (EVA ou DyNaChron) de l'odorat à 4 mois ou à 8 mois et une tendance à l'amélioration, mais non significative, des tests psychophysiques de mesure de l'odorat. Le taux de patients atteignant la différence minimale cliniquement importante (pour chacune des 3 méthodes d'évaluation) à 4 mois est plus élevé, mais de manière non significative, au sein du groupe bénéficiant de la RO intensive comparativement au groupe classique.

Conclusion : Une rééducation olfactive par 8 odeurs peut probablement avoir des résultats plus prometteurs qu'une rééducation classique de 4 odeurs. Cependant, notre étude ne peut pas confirmer cette hypothèse probablement liée à un manque de puissance.

Mots-clés : Anosmie et hyposmie post infection-virale ; COVID-19 ; Rééducation olfactive ; Test Sniffin' Sticks ; DyNaChron ; EVA ; SARS-CoV-2

Introduction

La perte d'odorat est désormais reconnue comme l'un des symptômes cardinaux du COVID-19. Le déficit semble être le plus souvent transitoire, avec une récupération de l'odorat après plusieurs jours ou semaines, mais cette perte d'odorat perdure dans certains cas. Selon différentes études, la prévalence de la perte d'odorat due au COVID-19 dans le monde varie de 43% à 85,6% [1–4]. Bien que le taux de récupération spontanée de l'odorat soit élevé à la phase aiguë [5,6], il est difficile d'établir ce taux avec précision. Le taux de récupération complète de l'odorat a été subjectivement rapporté autour de 65% à 2 mois [7]. Les troubles olfactifs persistant à 2 mois étaient présents chez environ 20% des patients [8].

Au début de l'épidémie de COVID-19, le traitement de la perte de l'odorat n'était que peu codifié par manque de recul. Cependant, la prise en charge de l'anosmie post-virale hors SARS-CoV-2 est quant à elle bien documentée. Elle comprend habituellement une corticothérapie par voie générale de courte durée associée à une rééducation olfactive. Développée depuis environ une décennie, la rééducation olfactive (RO) a en effet prouvé son efficacité dans la prise en charge des hypo-anosmies post infectieuses [9–13].

La plupart des études proposent le même protocole de RO, qui a été initialement décrit par *Hummel T.* en 2009 [14] à savoir : sentir deux fois par jour quatre odeurs, chaque odeur durant 10 secondes. Ces odeurs sont la rose (alcool phénylique éthylique), l'eucalyptus (eucalyptol), le citron (citronellal) et le clou de girofle (eugénol). Ces odorants ont été choisis selon le « prisme olfactif » de *Henning* [15]. De nombreuses études ont prouvé que ce protocole de rééducation permettait d'améliorer la récupération olfactive des patients présentant des troubles olfactifs post COVID-19 [16–21].

Si la rééducation olfactive permet de stimuler la récupération olfactive, plusieurs questions restent en suspens quant au protocole à proposer. Quand débiter cette rééducation ? Quelles sont les méthodes adaptées et efficaces ? Quelles odeurs choisir et sur quelle durée ? Il semblerait que plus la durée de rééducation est longue, meilleur est le résultat [13]. De même, l'utilisation d'un panel d'odeurs variables semble induire une meilleure récupération que la méthode habituellement utilisée à seulement quatre odeurs [12].

Nous avons donc avancé l'hypothèse selon laquelle une rééducation olfactive intensive (8 odeurs) permettrait d'avoir des résultats meilleurs que celle classique (4 odeurs) chez les patients atteints de troubles olfactifs liée au SARS-CoV-2. L'objectif principal de l'étude était de comparer le taux d'amélioration de l'odorat à 4 et 8 mois après le début de la rééducation olfactive qui était réalisée, de façon classique dans un groupe et, intensive dans l'autre.

Matériel et Méthodes

Les patients ont été pris en charge dans le service d'ORL du CHRU de Nancy pour une perte persistante de l'odorat liée à la COVID-19, évoluant depuis au moins 5 semaines et moins de 12 mois. La période d'inclusion s'est étalée du 1er juillet 2020 au 1er avril 2021. Il s'agit d'une étude clinique prospective, randomisée, ouverte et monocentrique. Le protocole de l'étude a été approuvé par le CPP (N° : 2020-A01397-32). Les patients respectant les critères d'inclusion ont fourni un consentement éclairé par écrit. Etaient exclus les patients mineurs, les femmes enceintes ou allaitantes, ceux présentant une perte d'odorat depuis plus de 12 mois ou en lien avec une autre étiologie (polypose nasale, rhinite allergique confirmée, neurologique, post-traumatique, ou neurodégénérative, congénitale, etc).

Les patients inclus étaient randomisés en deux groupes : le groupe « classique » bénéficiant d'une rééducation olfactive par 4 odeurs et le groupe « intensif » recevant une rééducation olfactive par 8 odeurs. Le nombre de sujets nécessaires pour constituer l'étude était de 80 personnes. Cependant, une personne est sortie d'étude en raison d'une inclusion par erreur car elle était mineure au moment de l'inclusion.

Lors de la première consultation (V1), nous avons réalisé un examen endoscopique des fosses nasales rigoureux afin d'éliminer les pathologies rhino-sinusiennes pouvant contribuer au trouble de l'odorat. Un interrogatoire exhaustif était mené afin de vérifier les critères d'inclusion. A l'issue de la première visite (V1), un kit de rééducation olfactive a été remis à chaque patient en fonction du groupe assigné. Ces kits fournis par la société française Exhalia présentaient une contenance de 4 ml (hauteur 45mm par 14mm de diamètre). Le kit classique était composé des 4 odeurs le plus utilisées dans la littérature (eucalyptus, citron, girofle et rose). Le kit intensif était composé de huit odeurs : les quatre odeurs classiques plus la fraise, l'herbe, la lavande et l'épicéa. Les consignes de la rééducation ont été expliquées verbalement et remises par écrit à chaque patient. Ils devaient sentir chaque odeur du kit pendant 10 secondes

avec une pause de 10 secondes entre chaque odeur, 2 fois par jour (matin et soir) pendant 32 semaines (soit 448 séances). Chaque entraînement devait être reporté par le patient dans son agenda de rééducation olfactive, qu'il devait présenter à la visite de suivi à 4 mois (V2) et à 8 mois (V3).

L'évaluation de l'odorat a été réalisée lors de la première consultation (V1) ainsi qu'à la visite de contrôle du 4^{ème} mois (V2) et du 8^{ème} mois (V3) selon 3 méthodes différentes :

- Le test olfactif Sniffin' Sticks (Burghardt, Wedel, Allemagne) en utilisant deux sous tests : la détection de seuil d'odeur (phényléthylalcool - PEA) qui donne lieu au score T et l'identification des odeurs qui donne lieu au score I. Les tests de seuil et l'identification ont été choisis car ils représentent respectivement le mieux la fonction olfactive périphérique et centrale [22]. Concernant le test d'identification des odeurs, le choix forcé fait intervenir le hasard dans le score d'identification, notamment chez les patients anosmiques qui peuvent donner jusqu'à 8 bonnes réponses sur 16 de manière aléatoire. [23] Pour cette raison, le score d'identification réel (Ir), correspondant aux bonnes réponses non données au hasard, a été calculé pendant le test d'odorat. Cette méthode permet d'affiner l'évaluation de l'odorat chez les patients présentant une hyposmie sévère avec une fonction olfactive résiduelle, par rapport aux patients présentant une anosmie complète (score Ir=0).

- L'auto-évaluation de l'odorat recueillie par l'échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 (correspondant à une perte totale de l'odorat) à 10 (correspondant à un odorat « normal »).

- L'auto-questionnaire DyNaChron, plus particulièrement les items du domaine olfactif (items n°30 à 39) (cf les annexes). Chaque item était coté sur une échelle de 0 à 10 permettant au patient d'exprimer la gêne ressentie (entre 0 = aucune gêne et 10 = gêne insupportable). Plus la gêne était importante, plus le score DyNaChron olfactif était élevé [24]. Ainsi le score du domaine olfactif du questionnaire DyNaChron est compris entre 0 et 100.

Analyses statistiques

Le nombre de sujets nécessaires dans chaque groupe a été calculé a priori à l'aide du logiciel SAS (Power ans Sample size 13.1) en se basant sur le taux de récupération olfactive spontanée estimé à 33% dans les troubles de l'odorat post-infection virale [11,25] et les taux de récupération olfactive selon la méthode choisie : 1) Pour le groupe de rééducation classique :

avec un taux de récupération attendue à 50%, le nombre de sujets nécessaires était de 50 personnes (avec risque alpha à 6,85% et puissance à 83.9%) ; 2) Pour le groupe de rééducation intensive : avec un taux de récupération attendue à 60%, le nombre de sujets nécessaires était de 30 personnes (avec risque alpha à 3,99% et puissance à 90,3%).

La randomisation a été réalisée en assignant un numéro au patient (1,2,3..) en fonction de l'ordre chronologique de recrutement. Les patients numérotés par un chiffre impair intégraient le groupe classique et ceux numérotés par un chiffre pair intégraient le groupe intensif. Lorsque le groupe intensif atteignait le nombre de 30 patients, les patients inclus par la suite ont été mis dans la groupe classique afin d'atteindre le nombre de 50 patients.

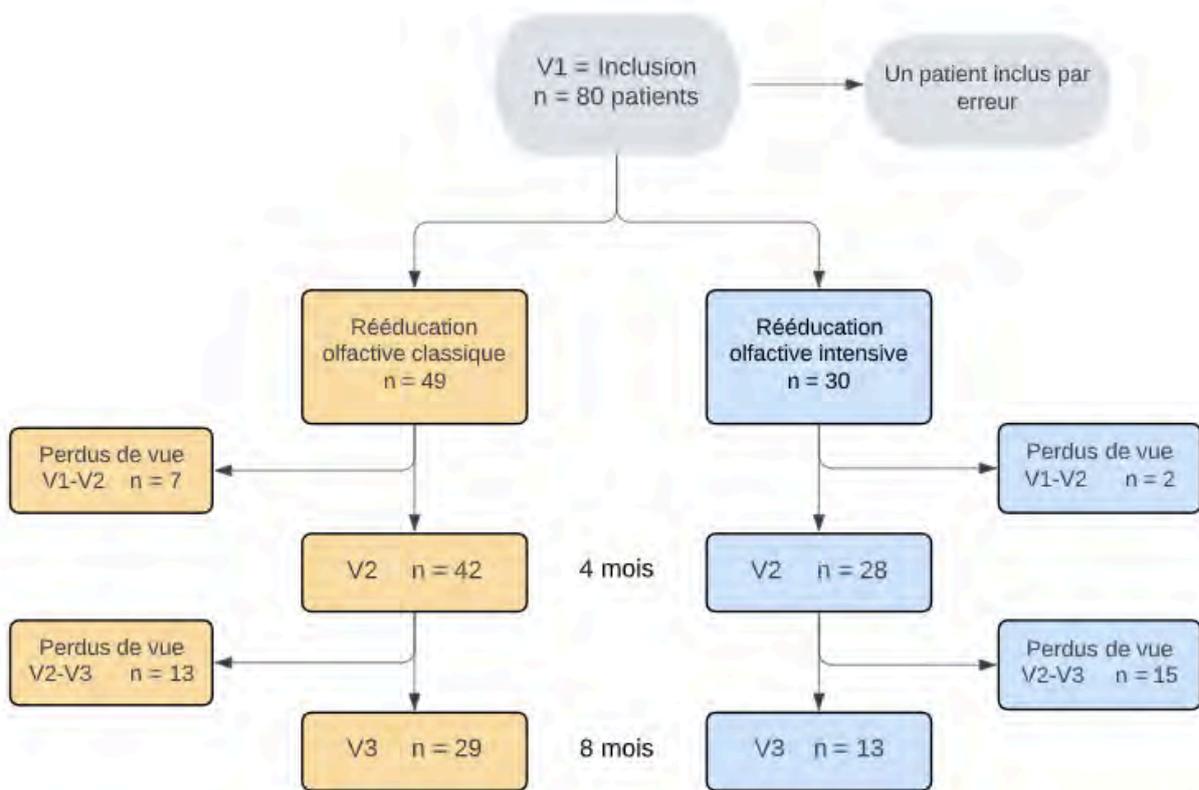
L'amélioration de l'odorat se définit en comparant les résultats du bilan olfactif avant et après rééducation olfactive. Nous avons déterminé les seuils de différence minimale cliniquement importante (DMCI) en se basant sur la méthode de distribution, dans laquelle l'effet de taille (effect size) permet de déterminer la DMCI via la formule $DMCI = 0,5 * ET_{baseline}$ (ET étant l'écart type de la moyenne à V1) [26,27]. Nous avons volontairement pris le score d'identification réel (Ir) pour s'affranchir des risques de surestimation liés aux bonnes réponses dues au hasard [28].

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS v9.1 (SAS Inst., Cary, NC). La valeur $p < 0,05$ était considérée comme significative. Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne \pm écart-type, les variables qualitatives en fréquence et pourcentage. Le test du Chi2 ou le test Fisher exact (lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5) ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives entre les groupes. Le test de Wilcoxon-Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les variables quantitatives entre les groupes.

Résultats

Au total, 79 personnes ont été incluses dans l'étude (19 hommes et 60 femmes, âge moyen de $42,3 \pm 14,3$ ans) : 49 dans le groupe rééducation olfactive classique et 30 dans le groupe rééducation olfactif intensive. A la deuxième visite (V2), 9 sujets ont été perdus de vue. Entre V2 et V3, 13 patients ont été perdus de vue dans le groupe classique contre 15 dans le groupe intensif (figure 1). Au total, seuls 42 sujets étaient présents à la fin de l'étude (29 dans le groupe classique et 13 dans le groupe intensif), soit un taux de « perdus de vue » de 46,8% à 8 mois.

Figure 1 : Diagramme de flux



Les caractéristiques de la population globale sont présentées dans le tableau 1. Le délai moyen entre la perte de l'olfaction et inclusion était de $6,9 \pm 2,4$ mois. Au moment de l'inclusion, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur les capacités olfactives (tableau 3) ni sur le délai entre la perte de l'odorat et l'inclusion (tableau 2). Cependant il existe une différence cliniquement significative sur la répartition des sexes entre les deux groupes ($p = 0,022$) (tableau 2).

Tableau 1 : Caractéristique de la population globale. PBO : perte brutale de l'odorat ; EVA : l'échelle visuelle analogique quantifiant l'odorat (sur 10) ; Tlr : score du test de seuil et d'identification réelle (sur 32) ; T : score du test de seuil (sur 16) ; Ir, score réel du test d'identification (sur 16)

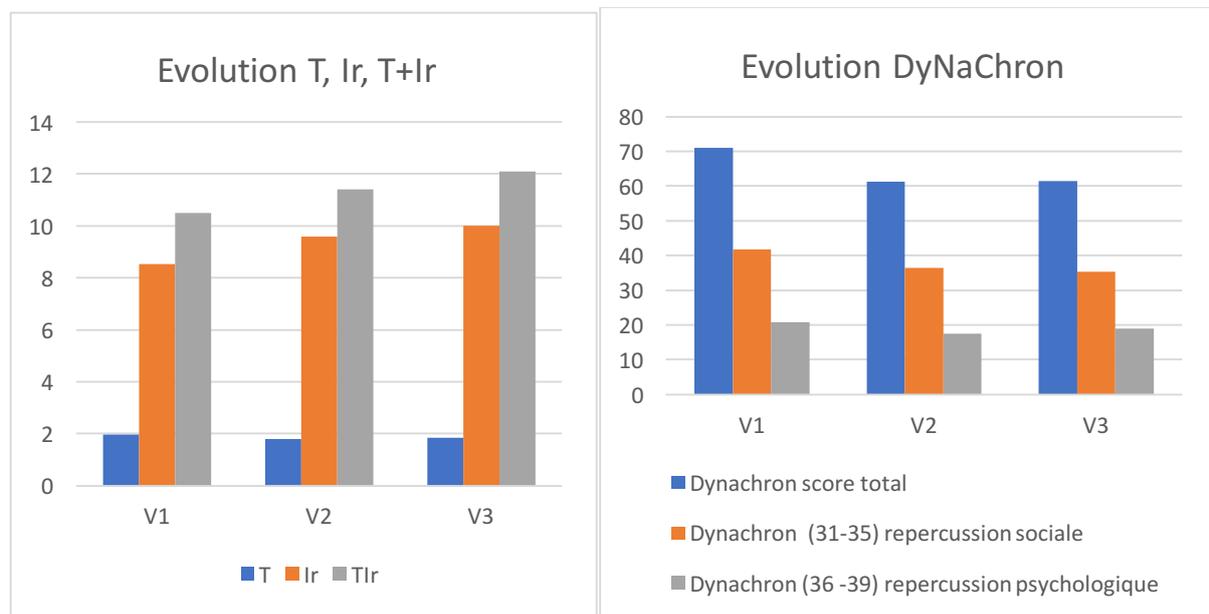
	V1	V2	V3
Femmes, n(%)	60(76)	54 (77,1)	30 (71,4)
Hommes, n(%)	19(24)	16 (22,9)	12 (28,6)
Perdu de vue, n(%)	X	9 (11,4)	37 (46,8)
Age (années)	42,3 ± 14,3	X	X
Délais entre PBO et inclusion (mois)	6,9 ± 2,4	X	X
Intervalle entre deux visites (mois)	X	4,3±0,8	5,1 ± 1,2
Auto évaluation EVA	3,3 ± 2,1	4,8 ± 2,3	5 ± 2,6
Tlr	10,5 ± 4,7	11,4 ± 4,2	12,1 ± 5,2
T	1,95±2	1,8±2	1,9±2,8
Ir	8,5±3,5	9,6±3,2	10±3,5
DyNaChron score olfactif	71,1 ± 18,9	61,3 ± 25	61,4 ± 24,6
DyNaChron (Q31-Q35) répercussions sociales	41,7 ± 9,7	36,4 ± 14	35,4 ± 13,9
DyNaChron (Q36 -Q39) répercussions psychologiques	20,8 ± 10,7	17,5 ± 11,1	18,9 ± 10,8

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des deux groupes : rééducation classique et intensive. RO : rééducation olfactive ; PDV : perdu de vue ; PBO : perte brutale de l'odorat.

	RO Classique (n=49)	RO intensive (n=30)	p
Femmes, n(%)	33(67,3)	27(90)	0,022
Hommes, n(%)	16(32,7)	3(10)	
PDV à V2 (%)	8(16,3)	2(6,7)	
PDV à V3 (%)	23(46,9)	18(60)	
Age à l'inclusion (ans)	44,8 ± 14,4	38,9 ± 13,4	0,056
Délai PBO et inclusion (mois)	6,8 ± 2,7	7,2 ± 1,9	0,73
Intervalle entre V1 et V2 (mois)	4,3 ± 0,6	4,4 ± 0,9	0,39
Intervalle entre V2 et V3 (mois)	5,3 ± 1,3	4,8 ± 1,1	0,33

L'ensemble des paramètres mesurant l'olfaction confirme la tendance à l'amélioration au sein de la population générale (tableau 1). Cette tendance semble plus marquée sur les évaluations subjectives qu'au test Sniffin' Stick. Lorsque nous regardons en détail le score composite TIr (T + Iréel) le score T (seuil) stagne dans le temps contrairement au score Ir qui est amélioré au fur et à mesure des visites. Ainsi l'élévation du score TIr réside seulement dans l'amélioration du sous test d'identification (I).

Figure 2 et 3 : Evolution du score au test Sniffin' Sticks (à gauche) et du score DyNaChron olfactif (à droite) au sein de la population étudiée (données poolées des 2 groupes)



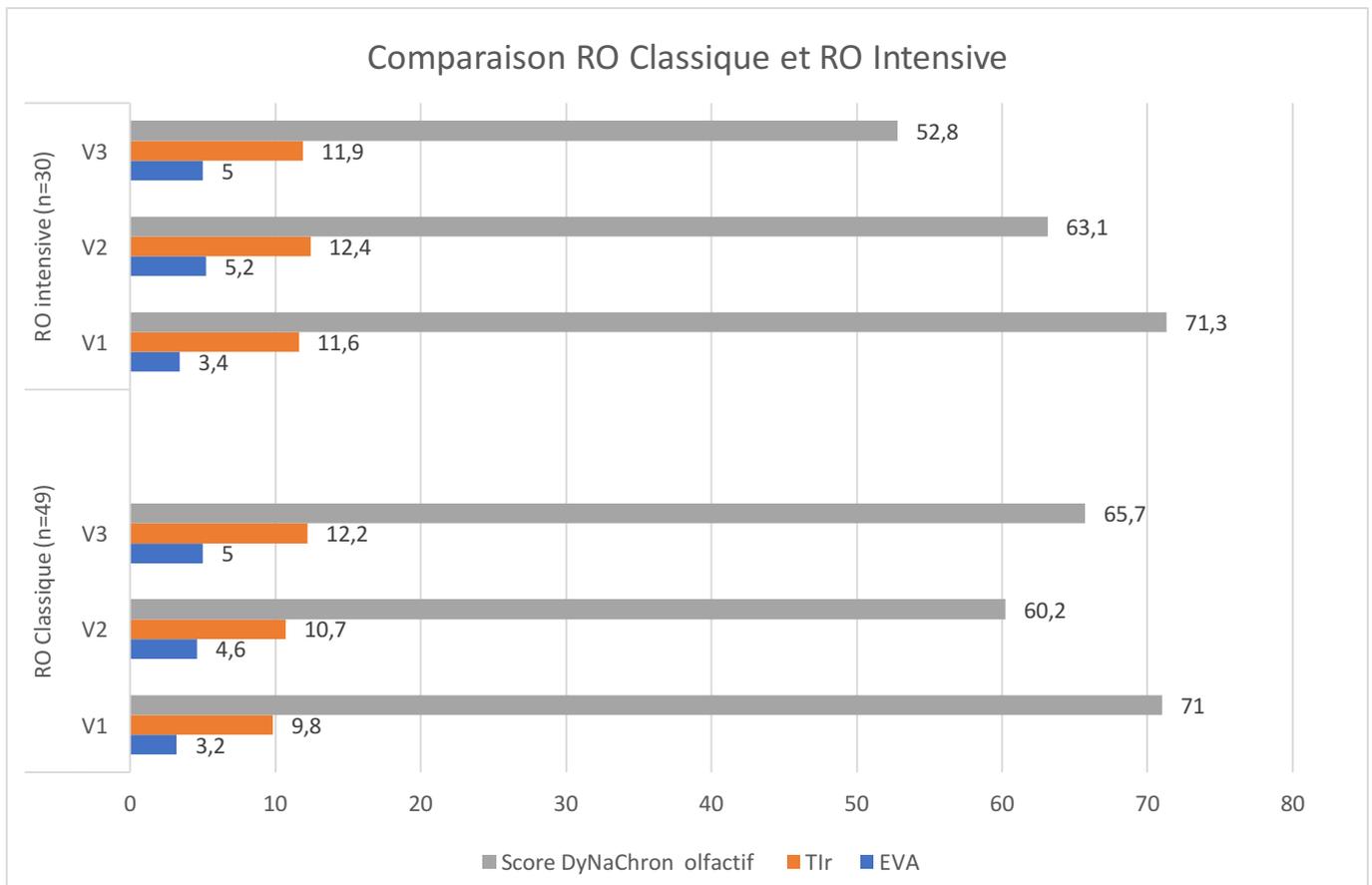
L'analyse faite sur chaque groupe montre une amélioration significative des scores aux tests subjectifs (EVA et DyNaChron olfactif) après 4 ou 8 mois de rééducation olfactive (tableau 3). Les résultats au Sniffin' Sticks Test sont plus contrastés avec une augmentation significative du score composite TIr dans le groupe « classique » ($p = 0,02$ à V3), mais pas dans le groupe « intensif » ($p=0,25$ à V2 et $p=0,46$ à V3).

A l'issue du suivi sur 8 mois, il n'a pas été prouvé de différence significative des capacités olfactives entre le groupe « rééducation classique » et le groupe « rééducation intensive » (tableau 3). Soulignons l'évolution étonnante du score DyNaChron olfactif au sein du groupe RO classique qui se dégrade entre V2 et V3, expliquant l'absence d'amélioration significative de ce score entre V1 et V3 au sein de cette population ($p=0,53$). Il n'existe cependant pas de différence significative lorsque l'on compare le score DyNaChron olfactif entre les deux groupes ($p= 0,2$).

Tableau 3 : Comparaison de l'évolution de l'odorat entre les deux groupes. RO : rééducation olfactive ; EVA : l'échelle visuelle analogique quantifiant l'odorat (sur 10) ; Tlr : score du test de seuil et d'identification réelle (sur 32) ;

	RO Classique (n=49)					RO intensive (n=30)					p (RO classique – RO intensive)		
	V1 (n=49)	V2 (n=41)	V3 (n=26)	p (V1-V2)	p (V1-V3)	V1 (n=30)	V2 (n=28)	V3 (n=12)	p (V1-V2)	p (V1-V3)	V1	V2	V3
EVA	3,2± 2,1	4,6± 2,2	5± 2,4	< 0,0001	< 0,0001	3,4± 2,1	5,2 ± 2,5	5± 3,1	< 0,0001	0,006	p = 0,58	p = 0,2	p = 0,95
Tlr	9,8± 4,8	10,7± 3,9	12,2± 4,6	0,18	0,02	11,6± 4,5	12,4± 4,5	11,9± 6,5	0,25	0,46	p = 0,1	p = 0,07	p = 0,33
Score DyNaChron olfactif	71± 20,6	60,2± 25,3	65,7 ± 22,6	0,02	0,53	71,3± 15,3	63,1± 24,7	52,8± 27,10	0,0068	0,0041	p = 0,69	p = 0,68	p = 0,2

Figure 4 : Comparaison de l'odorat entre les groupes de rééducation olfactive classique et intensive selon les 3 méthodes d'évaluation de l'odorat.



Selon les données dans le tableau 1, nous avons calculé les DMCI pour chaque méthode d'évaluation de l'odorat : DMCI = 1,05 points pour l'EVA ; 9,45 pour le score du questionnaire DyNaChron olfactif et 2,35 pour le score TIR.

Le tableau 4 montre des pourcentages plus élevés de patients ayant une amélioration minimale cliniquement importante de l'odorat au sein du groupe intensif que dans le groupe classique à 4 mois, sans qu'il n'existe de différence statistiquement significative selon les 3 méthodes d'évaluation olfactive entre les deux groupes de rééducation. Le taux important de perdus de vue à 8 mois ne permet pas de conclure sur les résultats obtenus à 8 mois.

Tableau 4 : Distribution des patients selon l'évolution de l'odorat entre les deux groupes selon DMCI calculées (DMCI = 1,05 points pour l'EVA ; 9,45 pour le score du questionnaire DyNaChron olfactif et 2,35 pour le score Tlr.)

*test du Chi-2 ; ** test exact de Fisher RO : rééducation olfactive ; EVA : l'échelle visuelle analogique quantifiant l'odorat (sur 10) ; Tlr : score du test de seuil et d'identification réelle (sur 32)

Amélioration cliniquement significative (en nombre de patient)	RO classique (n=49)	RO intensive (n=30)	p
EVA entre V1-V2	19 (38,8%)	18 (60%)	0,22*
EVA entre V1-V3	20 (40,8%)	8 (26,7%)	0,69**
Tlr entre V1-V2	11 (22,4%)	9 (30%)	0,79*
Tlr entre V1-V3	10 (20,4%)	3 (10%)	0,47**
Score DyNaChron olfactif entre V1-V2	15 (30,6%)	11 (36,7%)	0,27*
Score DyNaChron olfactif entre V1-V3	7 (14,3%)	9 (30%)	0,01*

Discussion

Les résultats de notre étude montrent que : 1) Quel que soit son schéma, la rééducation olfactive améliore de manière significative l'évaluation subjective de l'odorat à V2 ou à V3 (EVA ou DyNaChron) et une tendance à l'amélioration, mais non significative, des tests psychophysiques de mesure de l'odorat ; 2) Le taux de patients atteignant la DMCI (pour chacune des 3 méthodes d'évaluation) à 4 mois est plus élevé, mais de manière non significative, au sein du groupe bénéficiant de la RO intensive comparativement au groupe classique ; 3) Il existe un taux de perdus de vue important à 8 mois dans chaque groupe.

Bien que le mécanisme exact de l'anosmie infectieuse post-virale ne soit pas parfaitement élucidé, la physiopathologie la plus plausible repose sur une altération qualitative et quantitative des récepteurs des neurones olfactifs par les particules virales. Ceci induirait une réponse immunitaire pouvant détruire le neuroépithélium olfactif [29,30]. La physiopathologie de l'anosmie liée à l'infection par le SARS-CoV-2 repose plutôt sur une destruction massive de la muqueuse olfactive secondaire à l'invasion des cellules sustentaculaires (exprimant ACE2 et

TMPRSS2) par le virus et la réaction pro-inflammatoire qui en découle [31]. Il apparaît donc logique de proposer une RO aux patients qui présentent une perte de l'olfaction post COVID-19 lorsque qu'elle perdure.

Les résultats de notre étude sont en ligne avec les résultats des études précédemment publiés sur l'efficacité de la rééducation olfactive chez les patients soufferts d'une perte de l'odorat post-infectieuse [32]. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'efficacité de cette thérapeutique. L'exposition répétitive d'odeurs pourrait moduler la régénération de la muqueuse olfactive puisqu'il a été démontré, par une approche histologique sur modèle animaux, que le taux de renouvellement neuronal exprimant un sous ensemble de récepteurs olfactifs dépendait de la stimulation olfactive [33]. Il y aurait également des modifications de la neurogenèse du bulbe olfactif secondaire à la stimulation olfactive [34]. Enfin, la plasticité cérébrale accompagnant une réorganisation des réseaux neuronaux contribuerait à ces effets [35]. Pour ces raisons-là, nous avons émis l'hypothèse que plus l'entraînement olfactif était intense, meilleur en serait la récupération. Malgré l'absence de significativité statistique, probablement liée au nombre important de perdus de vues, nos résultats semblent encourageant car le taux de patients atteignant la DMCI des 3 méthodes d'évaluation à 4 mois est plus élevé au sein du groupe bénéficiant de la RO intensive comparativement au groupe classique. Peut-être un entraînement olfactif intensif stimule davantage la plasticité cérébrale accompagnant une réorganisation des réseaux neuronaux ? D'autres études utilisant des méthodes évaluant le changement plus objectif de l'odorat (par mesure des volumes des bulbes olfactifs) sont nécessaires pour répondre à cette question. Par ailleurs, une limite de notre étude est l'absence du groupe témoin parce que l'amélioration olfactive observée dans notre étude pourrait être liée à la récupération spontanée. Cependant, comme la rééducation olfactive a fait preuve de son efficacité dans la perte de l'odorat post-infectieuse, il apparaissait non éthique de ne pas la proposer.

La dégradation du score DyNaChron olfactif entre V2 et V3 dans le groupe RO classique est étonnante car elle ne suit pas la courbe des autres paramètres de l'olfaction qui s'améliorent sur cette période-là. Elle ne peut donc pas s'expliquer par le simple fait que certains patients améliorés à V2 aient arrêté l'étude à ce moment-là. En analysant en détail le score DyNaChron dans le tableau 1, nous remarquons que le score DyNaChron des répercussions psychologiques augmente entre V2 et V3. Cette différence entre les deux groupes soulève quelques réflexions. Il est possible que le fait d'intensifier la rééducation olfactive donne plus d'espoir en la

récupération et diminue la lassitude par une variation plus importante des odeurs expliquant les répercussions psychologiques plus faibles. Une autre analyse réside dans l'interprétation du taux de perdus de vue qui est plus marqué au sein du groupe classique à 4 mois (14,3% contre 6,7%) mais cette courbe s'inverse après (44,9% pour la RO classique contre 60% pour la RO intensive). La RO intensive semble augmenter la motivation les premiers mois mais pourrait décourager les patients au long cours (car elle demande plus de temps). Il ne reste alors au sein de ce groupe à 8 mois que les plus résilients, ceux qui ressentent un vrai bénéfice à le faire et cela se traduit sur les scores subjectifs.

Ces difficultés de compliance à la rééducation olfactive ont également été mises en lumière par l'étude de *C. Vandersteen* et al [36]. Pendant 6 mois, 43 patients ont bénéficié d'une rééducation olfactive avec une exposition quotidienne à deux odeurs aléatoires différentes provenant d'un kit spécial comprenant 11 pots de cire parfumée le matin et le soir. Bien que l'étude ait duré 6 mois, les patients ont en réalité effectué en moyenne 3,5 mois de RO (preuve d'une compliance également difficile). Le taux d'inobservance semble donc augmenter après le délai de 4 mois, pouvant alors justifier un accompagnement plus personnalisé ou un support de RO plus ludique. En effet, il a été prouvé que les patients bénéficiant d'une rééducation olfactive à l'aide d'une balle intégrant 4 odeurs présentaient un taux d'observance significativement supérieur au groupe témoin (RO classique) se traduisant par des scores au test Sniffin' Sticks significativement plus élevé (score TDI) [37]. Nous avons essayé de contacter les patients dans notre cohorte pour une évaluation à 8 mois. Cependant, un grand nombre de patients n'ont pas voulu continuer l'étude pour plusieurs raisons : récupération complète de l'odorat, ou aucune amélioration, raison professionnelle car nos patients sont dans la tranche d'âge active, distance, etc.

En raison de l'effectif trop faible à 8 mois, il apparaît impossible de conclure à un réel bénéfice de la RO intensive face à la RO classique par manque de puissance d'étude. Cependant nous n'avons pas évalué les troubles qualitatifs de l'odorat (parosmie) qui pourraient être améliorés par une rééducation olfactive intégrant un panel d'odeur plus large. C'est ce qu'affirme l'étude menée par *Aytug Altundag* [38] comparant deux groupes : l'un bénéficiait d'une rééducation olfactive modifiée (MOT) avec 4 odeurs différentes toutes les 12 semaines sur 36 semaines (soit 9 mois) et l'autre refusait la rééducation olfactive. Les résultats ont montré que les parosmies étaient significativement améliorées dans chaque groupe à l'issue des 9 mois de suivi avec toutefois une amélioration significativement supérieure dans le groupe bénéficiant de la

rééducation olfactive. De plus à 9 mois, le score TDI dans le groupe «MOT» était significativement supérieur au groupe « contrôle ».

Un essai clinique randomisé réalisé au Brésil et publié en 2022 s'est également intéressé à l'efficacité d'une rééducation olfactive intensive [39]. Elle a recruté 80 patients présentant un trouble olfactif persistant après infection par la COVID-19 pour comparer la RO à l'aide de 4 (COT) ou 8 essences (MOT) sur 4 semaines. L'amélioration cliniquement significative a été définie comme une augmentation ≥ 4 points au score UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test). Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée dans la progression du score UPSIT entre les groupes MOT et COT. Notre étude, réalisée sur une période plus longue corrobore ces résultats.

Notre étude se démarque par une analyse prospective sur une longue période et le caractère innovant qu'elle offre de par le traitement proposé (rééducation olfactive intensive) et la méthode d'analyse reposant à la fois sur un test subjectif exhaustive (DyNaChron) et un test psycho-physique excluant les réponses dues au hasard. Le défaut de corrélation entre les résultats du test Sniffin' Stick et l'évaluation subjective de l'odorat (tableau 3) fait part des limites que présentent les tests psycho-physiques, qui semblent, dans ce contexte, peu sensibles pour mesurer de faibles variations de l'odorat. Cette limite que nous décrivons pour le test Sniffin' Stick est également rapportée dans la littérature avec l'UPSIT, un autre test psycho-physique fréquemment utilisé [40]. Cette discordance de résultats a également été mis en lumière avec une étude publiée en 2022 évaluant la récupération spontanée de l'anosmie chez une cohorte de 123 patients présentant des troubles olfactifs post COVID-19. Les troubles olfactifs évalués par des tests psychophysiques étaient présents chez seulement 2,9%, des patients à 24 mois, alors que 29,8% des patients rapportaient à cette date un odorat jugé comme non normalisé [41]. Il apparaît donc difficile de juger objectivement la récupération totale d'un odorat.

Conclusion

Les données de notre étude ne permettent pas de conclure à un bénéfice significatif de la RO intensive par rapport à la RO classique dans le traitement des dysosmies post COVID-19 malgré un taux de patients atteignant la DMCI des 3 méthodes d'évaluation à 4 mois plus élevé au sein du groupe bénéficiant de la RO intensive comparativement au groupe classique. Le suivi prospectif sur 8 mois illustre également la difficulté à réaliser une RO quotidienne. Il apparaît de ce fait, judicieux de proposer un suivi adapté et personnalisé après 4 mois de rééducation olfactive afin de maintenir une adhésion au schéma thérapeutique. Enfin, il existe une discordance entre l'évaluation subjective de l'odorat et la mesure semi-objective par le test Sniffin' Sticks, dont le sous test T (seuil) ne semble pas sensible, dans ce contexte, aux faibles améliorations de l'odorat.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec ce travail.

Références

1. Von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. medRxiv 2020;2020.06.15.20132134.
2. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 2020;163:3-11.
3. Esmaeili M, Abdi F, Shafiee G, Asayesh H, Abdar ZE, Baygi F, et al. Olfactory and Gustatory Dysfunction in 2019 Novel Coronavirus: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Int J Prev Med 2021;12:170.
4. 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 2020;277:2251-61.
5. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. Médecine et Maladies Infectieuses 2020;50:436-9.

6. Seo MY, Lee SH. Treatment and Prognosis of COVID-19 Associated Olfactory and Gustatory Dysfunctions. *J Pers Med* 2021;11:1037.
7. Fortunato F, Martinelli D, Iannelli G, Milazzo M, Farina U, Di Matteo G, et al. Self-reported olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 patients: a 1-year follow-up study in Foggia district, Italy. *BMC Infectious Diseases* 2022;22:77.
8. Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Salzano G, et al. Smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a 60-day objective and prospective study. *J. Laryngol. Otol.* 2020;134:703-9.
9. Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study: Olfactory Training. *The Laryngoscope* 2014;124:826-31.
10. Geißler K, Reimann H, Gudziol H, Bitter T, Guntinas-Lichius O. Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:1557-62.
11. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* 2013;123.
12. Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam O, et al. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss: Treatment of Olfactory Loss. *The Laryngoscope* 2015;125:1763-6.
13. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Constantinidis J. Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology* 2016;54:170-5.
14. Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope* 2009;119:496-9.
15. Hans Henning. *Der Geruch.* 1916.
16. Yaylacı A, Azak E, Önal A, Aktürk DR, Karadenizli A. Effects of classical olfactory training in patients with COVID-19-related persistent loss of smell. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2023;280:757-63.
17. Hopkins C, Alanin M, Philpott C, Harries P, Whitcroft K, Qureishi A, et al. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic - BRS Consensus Guidelines. *Clin Otolaryngol* 2021;46:16-22.

18. Lechien JR, Vaira LA, Saussez S. Effectiveness of olfactory training in COVID-19 patients with olfactory dysfunction: a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2023;280:1255-63.
19. Helman SN, Adler J, Jafari A, Bennett S, Vuncannon JR, Cozart AC, et al. Treatment strategies for postviral olfactory dysfunction: A systematic review. *allergy asthma proc* 2022;43:96-105.
20. Addison AB, Wong B, Ahmed T, Macchi A, Konstantinidis I, Huart C, et al. Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2021;147:1704-19.
21. Ferdenzi C, Bellil D, Boudrahem S, Bousquet C, Daude C, Degraix JL, et al. La rééducation olfactive : bénéfices d'une prise en soins pluri-professionnelle. *La Presse Médicale Formation* 2022;3:5-12.
22. Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T. Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *Laryngoscope* 2017;127:291-5.
23. Sonnet MH, Nguyen DT, Nguyen-Thi PL, Arous F, Jankowski R, Rumeau C. Fine-tuned evaluation of olfactory function in patients operated for nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:2837-43.
24. Kacha S, Guillemin F, Jankowski R. Development and validity of the DyNaChron questionnaire for chronic nasal dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:143-53.
25. Hummel T. Perspectives in Olfactory Loss Following Viral Infections of the Upper Respiratory Tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:802.
26. Copay AG, Subach BR, Glassman SD, Polly DW, Schuler TC. Understanding the minimum clinically important difference: a review of concepts and methods. *Spine J* 2007;7:541-6.
27. Wright A, Hannon J, Hegedus EJ, Kavchak AE. Clinimetrics corner: a closer look at the minimal clinically important difference (MCID). *J Man Manip Ther* 2012;20:160-6.
28. Eluecque H, Nguyen TD, Jankowski R. Influence of random answers on interpretation of the Sniffin' Stick identification test in nasal polyposis. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 2014;132.
29. Rombaux P, Martinage S, Huart C, Collet S. Post-infectious olfactory loss: a cohort study and update. *B-ENT* 2009;5 Suppl 13:89-95.

30. Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology* 1994;32:113-8.
31. Bryche B, St Albin A, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Ar Gouilh M, et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun* 2020;89:579-86.
32. Nguyen DT, Jankowski R, Gallet P, Rumeau C. Rééducation olfactive dans l'anosmie post-infectieuse. *LA REVUE DU PRATICIEN* 2020;70.
33. Van der Linden CJ, Gupta P, Bhuiya AI, Riddick KR, Hossain K, Santoro SW. Olfactory Stimulation Regulates the Birth of Neurons That Express Specific Odorant Receptors. *Cell Rep* 2020;33:108210.
34. Gürbüz D, Kesimli MC, Bilgili AM, Durmaz HÖ. Olfactory rehabilitation and olfactory bulb volume changes in patients after total laryngectomy: a prospective randomized study. *Braz J Otorhinolaryngol* 2022;88:607-12.
35. Nguyen DT, Jankowski R, Gallet P, Rumeau C. Rééducation olfactive dans l'anosmie post-infectieuse. *La revue du praticien* 2020;70.
36. Vandersteen C, Payne M, Dumas LÉ, Cancian É, Plonka A, D'Andréa G, et al. Olfactory Training in Post-COVID-19 Persistent Olfactory Disorders: Value Normalization for Threshold but Not Identification. *JCM* 2022;11:3275.
37. Saatci O, Altundag A, Duz OA, Hummel T. Olfactory training ball improves adherence and olfactory outcomes in post-infectious olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:2125-32.
38. Altundag A, Yilmaz E, Kesimli MC. Modified Olfactory Training Is an Effective Treatment Method for COVID-19 Induced Parosmia. *The Laryngoscope* 2022;132:1433-8.
39. Pires Í de AT, Steffens ST, Mocelin AG, Shibukawa DE, Leahy L, Saito FL, et al. Intensive Olfactory Training in Post-COVID-19 Patients: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2022;36:780-7.
40. Bérubé S, Demers C, Bussière N, Cloutier F, Pek V, Chen A, et al. Olfactory Training Impacts Olfactory Dysfunction Induced by COVID-19: A Pilot Study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2022;85:1-10.
41. Lechien JR, Vaira LA, Saussez S. Prevalence and 24-month recovery of olfactory dysfunction in COVID-19 patients: A multicentre prospective study. *J Intern Med* 2023;293:82-90.

PARTIE III

PERSPECTIVES & DISCUSSIONS

La forte prévalence des troubles de l'odorat liée à la pandémie par la COVID-19 a permis de sensibiliser la société mais également le corps médical à ce handicap invisible qu'est l'anosmie. Nous avons vu croître le nombre de consultations en ORL pour ce motif. La détresse que présentait ces patients nous a poussé à initier une étude prospective dont le but premier était d'aider autant que possible les patients à récupérer leur odorat. Outre la recherche d'un traitement, les patients avaient avant tout besoin de se confier, d'être rassurés et compris. C'est au contact de ces patients, devenus experts dans leur domaine, que j'ai appréhendé l'histoire naturelle de la maladie et les moyens mis en œuvre par chacun pour améliorer leur qualité de vie. En effet, je n'ai vu que très peu de patients se présenter en consultation sans avoir au préalable réalisé une rééducation olfactive « faite-maison ». Ceci corrobore la grande difficulté d'évaluer au sein de la population un taux de récupération de l'odorat dit spontané, c'est-à-dire sans rééducation olfactive. Or pour juger de l'efficacité de la rééducation olfactive, il serait nécessaire de la comparer à un groupe qui aurait interdiction d'avoir recours à quelque forme de rééducation olfactive. Lorsque nous connaissons la détresse que l'anosmie provoque et la nécessité d'apporter une perspective à ces patients, leur interdire le recours à la rééducation olfactive apparaît anéthique.

Une des limites de notre étude est le taux important de perdus de vue. Ceci soulève le problème de compliance à la rééducation qui nécessite une exposition bi journalière. Un projet d'avenir serait d'identifier les freins et les solutions permettant de rendre la rééducation olfactive plus attrayante.

Enfin de nombreuses molécules ont été testées pour stimuler la récupération olfactive depuis l'apparition de l'anosmie post COVID-19. Il faut rester vigilant quant à ces études menées sur de faibles échantillons, dont la méthodologie est peu rigoureuse que ce soit sur l'évaluation de l'odorat ou sur l'interprétation statistique des données. Il n'y a pas, à ma connaissance, d'autres traitements aussi sûrs, fiables et efficaces que la rééducation olfactive pour traiter cette anosmie. Aussi, elle demeure le traitement de première intention recommandée par les sociétés savantes dans l'anosmie post virale. Néanmoins l'utilisation récente de PRP (Plasma Riche en Plaquette) a démontré une amélioration significative de l'odorat mais il serait nécessaire de réaliser d'autres études avec un échantillon plus important de patients pour conclure à l'efficacité de ce traitement (étude de *Yan. et al.* menée sur seulement 26 patients) [1].

Conclusion

La récente pandémie liée au SARS-CoV-2 a provoqué la perte brutale de l'odorat chez de nombreuses personnes partout dans le monde. La perte soudaine de ce sens est vécue comme un réel traumatisme et une souffrance que chaque instant de vie réveille. Il était de notre devoir de tout mettre en œuvre pour proposer une prise en charge médicale adaptée et ce en élaborant un protocole de rééducation olfactive optimisé. C'est ce que nous avons cherché à réaliser à travers cette étude, qui a permis de redonner de l'espoir et aider de nombreux patients dans la quête de leur récupération olfactive. Bien que les résultats de notre étude ne permettent pas de conclure à un bénéfice de l'intensification de la rééducation olfactive, nous avons mis en évidence que la majorité des patients ressentait, à l'issue du suivi, une amélioration de leur odorat. La hausse des cas d'anosmie que la COVID-19 a provoquée a suscité un engouement pour les projets de recherche sur la rééducation olfactive. Malgré une belle émulation intellectuelle autour de ce sujet, des zones d'ombre subsistent quant à cette thérapeutique et la recherche devra se poursuivre.

1. Yan CH, Jang SS, Lin HC, Ma Y, Khanwalkar AR, Thai A, et al. Use of platelet-rich plasma for COVID-19–related olfactory loss: a randomized controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol* 2022;alr.23116.

Annexes

Questionnaire DyNaChron domaine olfactif (exploration d'un trouble de l'odorat de la question 30 à 39).

Veillez cocher une case entre 0 et 10 correspondant à l'importance de la gêne que vous ressentez (0 = aucune gêne ; 10 = gêne insupportable). Si vous ne ressentez aucune gêne, surtout n'oubliez pas de cocher la case 0. Si vous voulez rectifier une réponse, entourez la case cochée qui est la bonne.

aucune											gêne
gêne	<input type="checkbox"/>	insupportable									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

28. Est-ce que cet écoulement dans l'arrière-nez ou la gorge gêne vos **relations avec les autres** ?

aucune											gêne
gêne	<input type="checkbox"/>	insupportable									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

29. Est-ce que cet écoulement dans l'arrière-nez ou la gorge a des répercussions dans **votre vie quotidienne** ?

aucune											gêne
gêne	<input type="checkbox"/>	insupportable									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

30. Etes-vous gêné(e) **pour sentir les odeurs** ?

aucune											gêne
gêne	<input type="checkbox"/>	insupportable									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Si vous avez coché zéro à la question 30, passez à la question 40.

31. Etes-vous gêné(e) pour **détecter les odeurs "dangereuses"** (gaz, essence, odeurs de fumées, de brûlé...)?

aucune											gêne
gêne	<input type="checkbox"/>	insupportable									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

32. Etes-vous gêné(e) pour **détecter les odeurs de cuisine** (odeur de café, de pain chaud, d'un plat qui mijote ou qu'on réchauffe...)?

Veillez cocher une case entre 0 et 10 correspondant à l'importance de la gêne que vous ressentez (0 = aucune gêne ; 10 = gêne insupportable). Si vous ne ressentez aucune gêne, surtout n'oubliez pas de cocher la case 0. Si vous voulez rectifier une réponse, entourez la case cochée qui est la bonne.

aucune											gêne	
gêne	<input type="checkbox"/>	insupportable										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

33. Etes-vous gêné(e) pour **percevoir l'odeur des produits d'hygiène** (savon, eau de toilette, parfum, produit d'entretien ménager...)?

aucune											gêne	
gêne	<input type="checkbox"/>	insupportable										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

34. Etes-vous gêné(e) pour **détecter les "mauvaises odeurs"** (WC, matières en décomposition, certains fromages, transpiration,...)?

aucune											gêne	
gêne	<input type="checkbox"/>	insupportable										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

35. Etes-vous gêné(e) de ne pas percevoir **vos odeurs corporelles personnelles** (transpiration, wc,...)?

aucune											gêne	
gêne	<input type="checkbox"/>	insupportable										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

36. Cette gêne pour sentir les odeurs a-t-elle des répercussions sur votre **humeur** ?

aucune											gêne	
gêne	<input type="checkbox"/>	insupportable										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

37. Cette gêne pour sentir les odeurs s'accompagne-t-elle d'une diminution de **vos sensibilité ou de votre sexualité** ?

aucune											gêne	
gêne	<input type="checkbox"/>	insupportable										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Veillez cocher une case entre 0 et 10 correspondant à l'importance de la gêne que vous ressentez (0 = aucune gêne ; 10 = gêne insupportable). Si vous ne ressentez aucune gêne, surtout n'oubliez pas de cocher la case 0. Si vous voulez rectifier une réponse, entourez la case cochée qui est la bonne.

38. Cette gêne pour sentir les odeurs a-t-elle des répercussions dans vos **relations avec les autres** ?

aucune											gêne
gêne	<input type="checkbox"/>	insupportable									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

39. Cette gêne pour sentir les odeurs a-t-elle des répercussions sur **votre vie quotidienne** ?

aucune											gêne
gêne	<input type="checkbox"/>	insupportable									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

40. Etes-vous gêné(e) par des sensations de **pesanteurs** ou de **tension faciale**, des **douleurs faciales**, ou des **maux de tête** ?

aucune											gêne
gêne	<input type="checkbox"/>	insupportable									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Si vous avez coché zéro (aucune gêne) à la question 40, passez à la question 48.

41. Ces sensations de pesanteur ou de tension faciale, ces douleurs faciales ou ces maux de tête vous gênent-elles pour accomplir vos **activités physiques de routine** (marcher, monter les escaliers,...) ?

aucune											gêne
gêne	<input type="checkbox"/>	insupportable									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

42. Ces sensations de pesanteur ou de tension faciale, ces douleurs faciales ou ces maux de tête vous gênent-elles lorsque vous **penchez la tête en avant** ?

VU

NANCY, le **30 mars 2023**
Pour le Président de Thèse

NANCY, le **30 mars 2023**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Docteur D.T. NGUYEN

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **12915C**

NANCY, le **06 avril 2023**

La Présidente de l'Université de Lorraine

Madame Hélène BOULANGER

RESUME DE LA THESE :

Nous avons mené un essai clinique prospectif randomisé incluant 79 patients atteints de troubles olfactifs persistants liés à la COVID-19 afin de comparer l'efficacité d'une rééducation olfactive classique (4 odeurs) ou intensive (8 odeurs). Nos résultats ont démontré que quel que soit son schéma, la rééducation olfactive améliore de manière significative l'évaluation subjective de l'odorat (EVA ou DyNaChron) à 4 mois ou à 8 mois et une tendance à l'amélioration, mais non significative, des tests psychophysiques de mesure de l'odorat (Sniffin' Stick). Le taux de patients atteignant la différence minimale cliniquement importante (pour chacune des 3 méthodes d'évaluation) à 4 mois est plus élevé, mais de manière non significative, au sein du groupe bénéficiant de la rééducation olfactive intensive comparativement au groupe classique.

Conclusion : Une rééducation olfactive par 8 odeurs peut probablement avoir des résultats plus prometteurs qu'une rééducation classique de 4 odeurs. Cependant, notre étude ne peut pas confirmer cette hypothèse probablement liée à un manque de puissance.

TITRE EN ANGLAIS

ASSESSMENT OF TWO OLFACTORY TRAINING METHODS IN POST-VIRAL OLFACTORY DISORDERS : CLASSICAL VERSUS INTENSIVE.

THESE : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE, ANNEE 2023

MOTS CLEFS

Troubles olfactifs ; Anosmie post virale ; COVID-19 ; Rééducation olfactive classique ; Rééducation olfactive intensive ; EVA ; DyNaChron ; Sniffin' Sticks Test ;

ADRESSE

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
9 AV, DE LA FORET DE HAYE
54500 VANDOEUVRE-LES-NANCY
