



SARS-CoV-2 / Dysgueusie / Anosmie



Veille bibliographique du 22.05.2020

Dr Ali Nassif Chirurgien-Dentiste. ATER, UFR Odontologie, Université de Paris, Laboratoire de physiopathologie orale et moléculaire, INSERM UMR 1138, CRC

Dr Jérôme Bouchet MCF Laboratoire EA 2496 Pathologies Orofaciales, Imagerie et Biothérapies Faculté de chirurgie dentaire Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité
1 rue Maurice Arnoux 92120 Montrouge

Pr. Sandrine Lorimier Chirurgien-dentiste. PU-PH, EA 7506 BiospecT, UFR Odontologie, Université de Reims-Champagne Ardenne, Pôle Médecine Bucco-dentaire, CHU de Reims

Dr Stéphane Derruau Chirurgien-dentiste. MCU-PH, EA 7506 BiospecT, UFR Odontologie, Université de Reims-Champagne Ardenne, Pôle Médecine Bucco-dentaire, CHU de Reims

❖ État de la situation

- La dysgueusie correspond à une altération de la fonction gustative (diminution ou disparition totale) à différencier de l'agueusie ou la perte totale du goût. Ces deux manifestations cliniques peuvent être causées par plusieurs facteurs y compris les troubles neurologiques, le tabagisme, la carence nutritionnelle en zinc ou en cuivre, la grippe ou par d'autres facteurs (Pellat B. 2015).
- Depuis le début de la pandémie du COVID-19, de nombreux auteurs et soignants ont constaté une augmentation de cas d'anosmie (perte partielle ou totale de l'odorat) chez les patients suspects ou confirmés COVID-19. L'anosmie semble être un symptôme prédictif du COVID-19, précédant de quelques jours l'apparition des signes respiratoires.
- L'altération de la fonction olfactive (diminution ou disparition totale), souvent d'installation brutale, peut s'accompagner d'une altération de la fonction gustative (dysgueusie). Cependant, de nombreux cas d'anosmie ont été rapportés en l'absence de dysgueusie (ou hypoguesie ou aguesie).
- L'évaluation de la dysgueusie est généralement basée sur un questionnaire et pas sur des tests spécifiques évaluant la fonction gustative. Certains patients disent avoir eu un épisode de dysgueusie mais sans auto-évaluation ; d'autres ne distinguaient pas l'anosmie de la dysgueusie.
- L'anosmie et la dysgueusie sont présentes généralement chez les patients COVID-19 d'âge moyen et les patients âgés (Zayet, S. et al. 2020).
- Il n'y a pas eu jusqu'à présent, d'étude clinique spécifique traitant de la dysgueusie en lien avec SARS-CoV y compris avec les autres coronavirus pathogènes pour l'homme. Aucun suivi à long-terme de ces cas de dysgueusie ou de leurs séquelles, n'a été réalisé.
- L'agueusie est la conséquence du déficit olfactif ; elle est le reflet de l'absence d'impression olfactive par voie rétro-nasale. Les mécanismes impliqués dans ces pertes de fonctions sensorielles sont encore inconnus.
- Aucun lien n'a été établi entre la dysgueusie et les comorbidités associées aux facteurs de risques du COVID-19.
- Malgré l'incidence importante de la dysgueusie chez les patients non hospitalisés, aucun lien n'a été établi avec la sévérité de l'infection au SARS-CoV-2.
- Il semblerait que ces symptômes soient plus fréquents chez les femmes.

❖ Hypothèses sur leur apparition

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été proposés concernant l'apparition d'une dysgueusie chez les patients Covid-19 :

- Une atteinte nerveuse directe des nerfs associés aux fonctions gustatives par le SARS-CoV-2 (Wu, Xu *et al.*, 2020).
- L'expression de ACE2 ou TMPRSS2 par les neurones en lien avec les nerfs olfactifs et trijumeau (Fodoulian, Tuberosa *et al.*, 2020, Hoffmann, Kleine-Weber *et al.*, 2020)
- Une modulation de la réponse immunitaire : état inflammatoire transitoire dû à la persistance de l'infection au SARS-CoV-2 touchant certains tissus nerveux comme le nerf olfactif et certaines terminaisons du nerf trijumeau. Cette modulation de la réponse immunitaire semblerait être médiée par l'activation du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) par suite d'un état infectieux grave (comme la pneumonie sévère en cas d'infection au SARS-CoV-2) (Wu, Xu *et al.* 2020).
- La modification du flux salivaire pendant l'infection pourrait expliquer la dysgueusie (Vinayachandran D *et al.*, 2020).
- Les cellules infectées par SARS-CoV-2 peuvent fusionner avec les cellules adjacentes non infectées formant ainsi des syncytiums, un tel mécanisme pourrait endommager les neurones adjacents à ces cellules (Brann, Tsukahara *et al.* 2020).
- Liés à des facteurs extrinsèques : surexposition à des produits désinfectants.

❖ Conclusion

- L'anosmie est plus fréquente que la dysgueusie (52,73% versus 43,93%) (Tong *et al.*, 2020)
- Les patients qui présentent des anosmies et dysgueusies nouvelles doivent être considérés comme suspects au COVID-19.
- Il n'y a pas de données évaluant la dysgueusie associée au COVID-19 à long terme
- Le mécanisme impliqué dans la dysgueusie reste inconnu
- A ce jour, aucun protocole thérapeutique n'est proposé pour la prise en charge des cas de dysgueusie post-infection. Il semblerait que cette dysfonction disparaisse spontanément après la guérison.

1/ Agueusie et patients infectés par SARS-CoV-2

Journal	Date	Titre	Auteurs	Questions posées	Synthèse des méthodes (M) - résultats (R) - pertinence	Limites	Lien
European Archives of Oto-Rhino-Laryngology	06/04/2020	Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study	Jerome R. Lechien et al.	L'incidence de la dysgueusie et l'anosmie chez les patients COVID-19	<p>M : 417 patients, 12 hôpitaux européens, COVID-19 confirmée au laboratoire. Données collectées : âge, sexe, ethnique, comorbidités et symptômes généraux et oto-rhino-laryngologiques.</p> <p>R : - La majorité des patients présentaient une anosmie (85,6%) ou une dysgueusie (88%)</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'algie faciale et l'obstruction nasale sont parmi les manifestations oto-rhino-laryngologiques les plus reportées - Corrélation significative entre l'anosmie et la dysgueusie. - Corrélation significative entre l'anosmie et la fièvre. - L'anosmie ou l'hyposmie se manifestent en premier avant les autres symptômes (11,8% des cas). - Une anosmie nouvelle peut se développer (en absence d'autres manifestations oto-rhino-laryngologiques) (79% des patients). - Pas d'association entre les comorbidités et l'altération des fonctions gustatives ou olfactives (comorbidités : rhinite allergique, asthme, hypertension artérielle et hypothyroïdie). 	Etude multicentrique avec un nombre de patients élevé	HTTPS://DOI.ORG/10.1007/S00405-020-05999-5.
Journal of Internal Medicine	30/04/2020	Clinical and Epidemiological Characteristics of 1,420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019	Jerome R. Lechien et al.	Manifestions cliniques des patients COVID-19 en Europe	<p>M : 1420 patients européens du COVID-19 (confirmée RT-PCR), majoritairement du sexe féminin (962), âgés de 39 ans ±12 ans.</p> <p>R : - Dysgueusies partielle ou totale sont évaluées : plus fréquentes chez les jeunes et chez les femmes : anosmie partielle (49,8%) ou totale (61,6%), pas de symptômes olfactifs (23,4 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Liaison étroite entre la dysgueusie et l'anosmie - La dysgueusie est réelle et n'est pas causée par l'anosmie - 40 % des patients guéris présentent de dysfonctions gustatives. 	Etude multicentrique avec un nombre de patients élevé	HTTPS://DOI.ORG/10.1111/JOM.13089
The Lancet. Infectious Diseases	15/04/2020	Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19	Bénézit F et al.	Diagnostic positif du COVID-19 basé sur les symptômes olfactifs et gustatifs	<p>M : 259 patients, Questionnaire en ligne</p> <p>R : - L'hypogeusia a été rapportée par 63 patients (24%), l'hyposmie par 51 patients (20%), l'hypogeusia et l'hyposmie par 43 patients (17%) et les troubles ORL par 82 patients (32%).</p> <p>L'hypogeusia et l'hyposmie étaient fortement associées au diagnostic de COVID-19, séparément et combinées chez les patients avec et sans antécédents médicaux de troubles ORL</p>	Test évaluatif non fiable	HTTPS://DOI.ORG/10.1016/S1473-3099(20)30297-8

Infection	14/05/2020	Contribution of anosmia and dysgeusia for diagnostic of COVID-19 in outpatients	Zayet S et al.	Comparer les symptômes des patients avec des résultats positifs et négatifs de RT-PCR au SARS-CoV-2 et déterminer la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (PPV) et la valeur prédictive négative (NPV) pour chacun de ces symptômes en ce qui concerne la RT-PCR au SARS-CoV-2	<p>M : - étude rétrospective (30 mars- 3 avril 2020), 217 patients adultes (>18 ans), patients suspects ou confirmés RT-PCR au COVID-19, non hospitalisés, 2 groupes : G1 : + au RT-PCR, G2 : - au RT-PCR.</p> <p>R : - 95 patients + au COVID-19, 122 – au COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> - G1 : dysgueusie (65%, n = 62), anosmie (63%, n = 60) et rhinorrhée (à 62%, n = 59). Seuls deux patients (2/95) ont manifesté cliniquement une dysgueusie isolée et / ou une anosmie isolée. - G2 : dysgueusie (15,6%, n = 19), anosmie (14,8%, n = 18) et rhinorrhée (à 63,1%, n = 77). - G1 : La spécificité de la présence de l'anosmie et de la dysgueusie a atteint 91% - G1 : La dysgueusie et l'anosmie avaient toutes deux une valeur prédictive positive de 77% - G1 : L'association de ces 2 symptômes avait une valeur prédictive positive de 83%. 		10.1007/s15010-020-01442-3
Médecine et maladies infectieuses	15/04/2020	Features of anosmia in COVID-19	Klopfenstein T et al.	Caractéristiques de l'anosmie chez les patients COVID-19	<p>M : Étude observationnelle rétrospective (Nord Franche-Comté), 114 patients confirmé COVID-19 (RT-PCR) (37% hospitalisés).</p> <p>Suivi standardisé pour les patients non hospitalisés et sortis (appelés 7 jours après les premiers symptômes et chaque semaine jusqu'à la guérison (Covidom))</p> <p>R : Les résultats sont similaires à l'étude multicentrique européenne menée par Lechien <i>et al.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - L'anosmie était associée à une dysgueusie dans 85% des cas et dans plus de la moitié des cas de rhinorrhée (57%) - Pas de suivi de la dysgueusie 		https://doi.org/10.1016/j.medm.2020.04.006
European Journal of Internal Medicine	03/04/2020	Anosmia and Dysgeusia in the Absence of Other Respiratory Diseases: Should COVID-19 Infection Be Considered?	Noel Lorenzo Villalba et al.	Rapport de cas, anosmie et dysgueusie en absence d'autres symptômes.	<p>M : 1 cas : avec comorbidité : personne âgée (85 ans) (HTA, Diabète) 2 cas : avec comorbidité personne âgée (80 ans), HTA, insuffisance rénale, et MCV.</p> <p>R : Anosmie et dysgueusie sont des symptômes qui peuvent alerter les médecins au COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> - Faible pertinence : très peu de cas non concluants. 	Étude d'un cas	https://doi.org/https://doi.org/10.12890/202
medRxiv	07/04/2020	Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong	Menni et al.	Diagnostic positif du COVID-19 via les symptômes olfactifs et gustatifs chez les cas non sévères.	<p>M : Étude réalisée sur 579 cas positifs (RT-PCR) et 1123 contrôles testés négatifs.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Permet l'extrapolation à une population plus large ayant répondu à un questionnaire sur une app développée par le King's College. <p>R : 59% des patients testés positifs présentent agueusie/anosmie contre 19% des patients testés négatifs.</p>	Évaluation généralisée non spécifique à la dysgueusie	https://doi.org/10.1101/2020.0

		predictor of COVID-19 infection			- Il s'agit de la plus forte corrélation entre le test par RT-PCR et des symptômes.		
Clinical Infectious Diseases		Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study	Giacomelli et al.	Une étude transversale sur la prévalence de l'anosmie et la dysgueusie dans le contexte d'une infection par le SARS-CoV-2	<p>M : 59 patients hospitalisés covid-19, questionnaire médical</p> <p>R : - Les altérations du goût étaient plus fréquentes (91%) avant l'hospitalisation qu'après l'hospitalisation.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le goût et l'altération olfactive sont apparus avec la même fréquence. - Ces altérations sont plus fréquentes chez les femmes 		HTTP://10.1093/cid/ciaa330
Otolaryngology-Head and Neck Surgery	5/05/2020	The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis	Tong et al.	Revue systématique de la littérature : évaluer la prévalence globale de l'anosmie et de la dysgueusie chez les patients COVID-19	<p>M : recherche bibliographique : (PubMed, Embase et Scopus), méta-analyse, rapport de cas COVID-19 avec Dysgueusie ou Anosmie.</p> <p>R : - Anosmie ou hyposmie chez 52,73% de patients COVID-19 (n=1627)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dysgueusie ou hypogueusie chez 43,93 % des patients COVID-19 		https://doi.org/10.1177/0194599820926473
					- En l'absence d'autres symptômes naso-sinusiens, l'anosmie pourrait être un indicateur du COVID-19.		

2/ Mécanismes physiopathologiques, dysgueusie et SARS-CoV-2

Journal	Date	Titre	Auteurs	Questions posées	Synthèse des méthodes (M) - résultats (R) - pertinence	Limites	Lien
bioRxiv	27/03/2020	Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia	Brann H et al.	Atteinte directe du nerf olfactif par le SARS-CoV2 via l'expression de ACE2 et TMPRSS2 ?	<p>M: RNASeq (single cell analysis)</p> <p>R: Pas d'expression de ACE2 ou TMPRSS2 par les neurones sensoriels olfactifs (chez l'humain)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les cellules péri-vasculaires et cellules souches de la muqueuse nasale les expriment. - L'atteinte non neuronale par l'infection au SARS-CoV-2 est responsable de l'anosmie 		https://doi.org/10.1101/2020.03.25.009084

Codes couleurs : **Bleu** message clé de l'article ; **rouge** limites de l'article ; **vert** points forts de l'article

Abréviations : ACE2 : angiotensin-converting enzyme II, TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2, HTA : Hypertension artérielle.

Références :

- Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., & Oreni, L. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study [published online March 26, 2020]. *Clin Infect Dis*.
- Tong, J. Y., Wong, A., Zhu, D., Fastenberg, J. H., & Tham, T. (2020). The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 0194599820926473.
- Brann, D. H., Tsukahara, T., & Weinreb, C. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia [published online April 9, 2020]. *Neuroscience*. *Google Scholar*.
- Menni, C., Valdes, A., Freydin, M. B., Ganesh, S., Moustafa, J. E. S., Visconti, A., ... & Wolf, J. (2020). Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. *medRxiv*.
- Villalba, N. L., Maouche, Y., Ortiz, M. B. A., Sosa, Z. C., Chahbazian, J. B., Syrovatkova, A., ... & Zulficar, A. A. (2020). Anosmia and Dysgeusia in the Absence of Other Respiratory Diseases: Should COVID-19 Infection Be Considered?. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, 7(4).
- Klopfenstein, T., Toko, L., Royer, P. Y., Lepiller, Q., Gendrin, V., & Zayet, S. (2020). Features of anosmia in COVID-19. *Medicine et Maladies Infectieuses*.
- Zayet, S., Klopfenstein, T., Mercier, J., Kadiane-Oussou, N. D. J., Wah, L. L. C., Royer, P. Y., ... & Gendrin, V. (2020). Contribution of anosmia and dysgeusia for diagnostic of COVID-19 in outpatients. *Infection*, 1.
- Bénézit, F., Le Turnier, P., Declerck, C., Paillé, C., Revest, M., Dubée, V., ... & Comacle, P. (2020). Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*.
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Place, S., Van Laethem, Y., Cabarau, P., Mat, Q., ... & Barillari, M. R. (2020). Clinical and Epidemiological Characteristics of 1,420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019. *Journal of Internal Medicine*.
- Wee, L. E., Chan, Y. F. Z., Teo, N. W. Y., Cherng, B. P. Z., Thien, S. Y., Wong, H. M., ... & Tan, T. T. (2020). The role of self-reported olfactory and gustatory dysfunction as a screening criterion for suspected COVID-19. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 1-2.
- Vinayachandran, D., & Balasubramanian, S. (2020). Is Gustatory Impairment the First Report of an Oral Manifestation in COVID-19?. *Oral Diseases*.
- Pellat B. La langue, un organe très sensible. *L'Information Dentaire*. Mai 2015 ; n° 21 Vol.