



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريبريج
Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi- B.B.A.
كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers
قسم العلوم البيولوجية
Département des Sciences biologiques

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Biochimie

Intitulé

**Etude de la physiologie olfactive et l'anosmie causée par le
Covid-19.**

**Présenté par : Khaoula TIGHIOUARET
Khadidja TABTI**

Soutenue le : 14/07/2021

Devant le jury :

Président :	FATMI Widad	MCB	Univ-B.B.A
Encadrant :	BENTABET Abdelouahab	Professeur	Univ-B.B.A
Encadrant :	BELLIK Yuva	MCA	Univ-B.B.A
Examineur :	ROUAIGUIA Nadia	MAA	Univ-B.B.A
Invité :	AGUIDA Yasser	Médecin Spécialiste en ORL	B.B.A
Invité :	BENTABET Abdelghani	Médecin généraliste	B.B.A

Année universitaire : 2020/2021

DEDICACES

Je dédie ce travail :

*A ma chère mère, **Malika**, source de tendresse et d'amour pour son soutien tout au long de ma vie.*

*A mon cher père, **Abdeallh**, qui m'a toujours soutenu et qui a fait tout son possible pour m'aider.*

*A mes précieuses sœurs, **Nabila** et **Ahlem**, **Meriem**, **Hadjer** les mots ne peuvent résumer mon amour à votre égard.*

*A mes amies, mes sœurs, mes moitiés que je les aime beaucoup **Imene**, **Chaima**.*

*A ma chère amie, mon binôme **Khaoula** qui m'a supporté durant ces dernières années et chez qui j'ai trouvé l'entente dont j'avais besoin.*

A tous mes ami(e)s avec lesquels j'ai partagé mes moments de joie et de bonheur.

A toute la promo de biochimie 2021.

Khadidja

DEDICACES

Je dédie ce travail :

*A ma très chère mère **Aoufi Salima** source de ma réussite, de par son amour, son soutien sa présence dans ma vie.*

*A mon très cher Père **Nourddine** qui m'a toujours soutenu et fait tout son possible pour m'aider. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.*

A mes chers grands parents que dieu les protèges.

*A mes précieux frères **Ahmed** et **Younes** et mes adorables sœur **Fatima**,
Romaissa et **Manar**.*

*A mes meilleures amies, **Zineb**, **Fatima** et **Amina**.*

*A ma chère amie, et binôme **Khadidja** qui a été une meilleure camarade de classe que je pourrais avoir, une personne gentille, serviable et attentionnée.*

*A tous mes enseignants depuis mes premières années d'étude.
A tous ceux qui me sont chers*

A tous les membres de ma promotion que j'ai omis de citer.

Khaoula

REMERCIEMENTS

On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination. Les cinq années de maîtrise nous ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase toute simple. Ce parcours, en effet, ne s'est pas réalisé sans défis est sans de longues heures de travail.

*En premier lieu, nous tenons à remercier **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné la foi et de nous avoir permis d'en arriver là.*

Un merci également à nos familles pour leur courage, les sacrifices qu'ils ont consentis pendant la durée de nos études et pour leur soutien aussi bien moral que financiers.

*Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à Pr **Bentabet Abdelouahab**, et Dr **Bellik Yuva**, des enseignants chercheurs dans la faculté des sciences et de la nature et de la vie et des sciences de la terre et de l'univers, pour avoir accepté de nous encadrer, pour leurs précieux conseil et encouragements malgré leurs préoccupations.*

*Nous remercions également les membres de jury, Mme la présidente **Fatmi** et l'examineur Mme **Rouaguia**, pour l'honneur qu'elles nous font en acceptant de juger ce travail et de participer à la soutenance.*

*Nous remercions sont également adressés à nos honorables invités, Dr **Aguida Yasser** et Dr **Bentabet Abdelghani**.*

Finalement, nous remercions tous les enseignants de la faculté SNV et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Khaoula et Khadidja

Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction Générale	1
Chapitre I : Généralités sur le système nerveux	
I.1. Introduction	
I.1.1. Histoire de la découverte de l'électricité animale	3
I.1.2. Vitesse de l'électricité animale entre les organes et les centres cognitifs	4
I.2. Le système nerveux	5
I.2.1. Le neurone	6
I.2.2. Les synapses	7
I.2.3. Les cellules gliales	8
I.2.4. L'information nerveuse	9
I.2.5. Les neurotransmetteurs	9
I.2.6. Le potentiel de repos	9
I.2.7. Le potentiel d'action	9
I.2.8. Activité métabolique des neurones	
Chapitre II : le système olfactif	
II.1. Introduction	12
II.2. Organisation anatomo-fonctionnelle du système olfactif principal	13
II.2.1. L'épithélium olfactif principal	14
II.2.2. Les neurones sensoriels olfactifs	14
II.1.3. Bulbe olfactif	15
II.1.4. Les centres nerveux	15
II.3. Physiologie olfactive	
II.3.1. Transmission des molécules odorantes dans la cavité nasales (l'aéroportage)	15
II.3.2. Traversée du mucus : les événements péri-récepteurs	15
II.3.3. L'épithélium et le processus de transduction	16
II.3.3.1. Voies de signalisation du signal olfactif	16
II.3.4. Transmission du signal	17

Chapitre III. Anosmie et covid-19	
III.1. Anosmie et covid-19	
III.1. 1.Classification du SARS-COV- 2	19
III.1.2. Structure et génome du SARS-CoV- 2	19
III.1.2.1. Structure du virus	19
III.1.2.2. Génome	20
III.2.3. La réplication et pathogenèse	20
III.1.4. Physiopathologie de la perte de l'odorat dans la Covid19	22
III.1.4.1. La neuro-invasion du système olfactif au niveau cérébral	23
III.1.5. Les rapports de cas	25
Conclusion générale	31
Références bibliographiques	32
Résumé	

Liste des abréviations

AC3 : Adénylate cyclase 3

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

AMPA : Acide propionique alpha-amino -3- hydroxy -5- methyl -4- isoxazole

AMP : Adénosine mono phosphate

AMPC : Adénosine mono phosphate cyclique

ARN : Acide ribonucléique

ATP : Adénosine triphosphate

BOLD : Dépendant du niveau d'oxygène sanguin

C35 : Phospholipase C35

Ca²⁺ : Calcium

CK18 : Cytokératine 18

Cl⁻ : Chlore

CNG : Canal nucléotidique cyclique

Covid_19 : Maladie à coronavirus 2019

E : Enveloppe

ELISA : Technique immunoabsorption par enzyme liée.

EMX : Enzyme du métabolisme des xénobiotiques

EO : Epithélium olfactif

GABA : Acide γ -aminobutyrique

Golf : Protéine G spécifique de l'olfaction

GTP : Guanosine triphosphate

HCOV-OC43 : Coronavirus humain OC43

HE : Héماغglutinine estérase

HR1 : Répétition heptade 1

HR2 : Répétition heptade 2

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IL-1 β : Interleukine 1 β

IP3 : Inositol triphosphate

IRM : Imagerie par résonance magnétique

K+ : Potassium

LCR : Liquide céphalo-rachidien.

M : Matricielle

MERS _ COV : Coronavirus du syndrome respiratoire du moyen-orient.

Mg : Magnésium

N : Nucléocapside

Na+ : Sodium

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NSO : Neurone sensoriel olfactif

NSP : Protéine non structurales

OBP : Protéines de liaison odorante

OMP : Protéine marqueur olfactif

ORF : Cadre de lecture ouvert

PA : Potentiel d'action

PIP2 : Phosphatidylinositol-4,5-biphosphate.

PP1a : Poly protéine 1a

PP1b : Poly protéine 1b

PPSE : Potentiel post synaptique excitateur

PPSI : Potentiel post synaptique inhibiteur

RT-PCR : Transcriptase inverse-réaction en chaine par polymérase

R : Récepteur

RTC : Complexe de réplication / transcription

S : Spicule

SARS-COV-1 : Coronavirus du syndrome respiratoire agüe sévère 1

SARS-COV-2 : Coronavirus du syndrome respiratoire aiguë sévère 2

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SN : Système nerveux

SNC : Système nerveux centrale

SNP : Système nerveux périphérique

SNV : Système nerveux végétatif

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2.

TNF- α : Facteur de nécrose tumoral α .

Listes des figures

Figure	Intitulé	Page
1	Expérience historique de Galvani, l'électricité atmosphérique peut-elle provoquer des contractions musculaires ?	3
2	Le système nerveux chez l'homme. A droite, le système nerveux central (SNC) A gauche le système nerveux périphérique (SNP).	6
3	Schéma d'un neurone.	6
4	Représentation schématique d'une synapse électrique et d'une synapse chimique.	8
5	Mécanismes mis en jeu lors de la génération d'un potentiel d'action.	10
6	Histologie de l'épithélium olfactif.	13
7	Organisation du bulbe olfactif.	14
8	Principale voie de transduction chimio-électrique olfactive.	16
9	Organisation fonctionnelle du bulbe olfactif.	18
10	Structure schématisée du SARS-COV-2.	20
11	Phylogénie, structure et réplication du SARS-COV-2.	21
12	Interaction entre SARS-COV-2 et la cellule.	23
13	Images coronales T2 avec suppression de graisse de 3 mm d'épaisseur a avant et b après le diagnostic de COVID-19.	25
14	(a) Normal J-shaped configuration of the olfactory bulb can be seen on the left side (delineated with dashed arrows) in a normal 20-year-old-female patient with no olfactory dysfunction. (b) An 18-year-old female patient with COVID-19 anosmia rectangular deformation of the olfactory morphology (delineated with dashed arrows)	27
15	Balayages coronaux de : (a) séquence d'écho de spin rapide pondérée en T2, et (b) récupération d'inversion assistée par fluide pondérée en T2 avec séquence de suppression de graisse. L'imagerie par résonance magnétique n'a révélé aucun résultat pathologique : l'ampoule olfactive et les fissures étaient de volume normal, sans anomalies de signal	28
16	Coupe histologique G×25. tache de faible puissance montre une muqueuse dépourvue d'épithélium de surface. Il y a une légère inflammation chronique, mais aucun signe d'inflammation aiguë.	29
17	Periodic Acid schiff G×100. La tache spéciale ne met pas en évidence la membrane superficielle ni l'exsudat inflammatoire.	29
18	Coupe histologique G×25. Immunomarquage montrant des cellules épithéliales résiduelles atténuées, brun taché (pointe de flèche).	30
19	Coupe histologique G×200. Immunomarquage montrant une forte positivité nucléaire et cytoplasmique dans les cellules dispersées dans des structures compatibles avec les glandes de Bowman (flèche). La même immun tâche a mis en évidence de petits faisceaux nerveux, d'origine probablement trigéminal.	30
20	Coupe histologique G×200 Immunomarquage pour le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) montrant une coloration de la membrane focale dans les cellules positives pour S100 dans les glandes de Bowman (flèche).	31

Introduction Générale

Introduction générale

L'olfaction a longtemps été délaissée et relayée à notre sens le plus primitif. Pourtant, pendant la préhistoire, ce sens fut primordial à la survie de l'homme car il servait à détecter le poison ou tout agent toxique. Avec le temps le nez est devenu un sens de plaisir qui nous permet de dire "j'aime" ou "je n'aime pas". Le prix Nobel de "Physiologie et Médecine", de 2004, portant sur la découverte d'une famille de gènes codant pour les récepteurs olfactifs, a permis de remettre un coup de projecteur sur l'olfaction et de relancer les recherches dans ce domaine (**Charpentier, 2019**).

Il est important de bien différencier les termes "Odeurs", "Odorants", "Odorat" et "Olfaction". En effet, l'odorat ou l'olfaction est la faculté de percevoir la présence d'un stimulus chimique dit "odorant", susceptible d'induire une réaction consciente ou inconsciente de l'organisme à travers le système olfactif. Lorsque la réaction est consciente, la perception de ce stimulus peut être verbalisée afin de la décrire aux autres, elle est alors désignée sous le terme "Odeur" (**Manesse, 2018**). La perception d'une odeur résulte de l'activation, par les molécules odorantes, de neurorécepteurs olfactifs localisés dans les cavités nasales. Ces neurones transmettent l'information, dans chaque hémisphère, au bulbe olfactif qui, après traitement local, la présente à différentes régions du cerveau (cortex piriforme, cortex entorhinal, hippocampe, thalamus et cortex orbitofrontal). Il en résulte la prise de conscience de la présence de molécules odorantes, qui s'accompagne d'un traitement cognitif de l'information permettant d'estimer l'intensité du stimulus, d'y associer une note hédonique et de mettre en jeu des processus mnésiques pour, éventuellement, décrire l'odeur ou évoquer des souvenirs (**Djoumou, 2013**).

Les troubles de l'olfaction peuvent être congénitaux (présents dès la naissance) ou acquis suite à de multiples causes notamment : une pathologie rhinosinusienne, une pathologie neurosensorielle, une chirurgie à visée fonctionnelle nasale, un traumatisme crânien, le vieillissement, une infection bactérienne ou virale,... (**Bonfils, 2007**). L'anosmie (perte d'odorat) a été récemment décrite comme un symptôme fréquent en cas d'infection au virus SARS-CoV-2, responsable du Covid-19. Elle peut être le symptôme initiale de la maladie ou rester isolée chez certains patients paucisymptomatiques (**Reinhard et al., 2020**)

Dans le cadre du présent travail nous nous sommes intéressés, d'une part, à la description du système olfactif et la compréhension des mécanismes physiologiques à la base de la perception de l'information olfactive au niveau cérébral. D'autre part, la recherche des causes du dysfonctionnement

olfactif lié à l'infection au virus SARS-CoV-2. Trois chapitres composent ce mémoire. Le premier chapitre est consacré à la présentation générale du système nerveux, sa composition et son fonctionnement. Le deuxième chapitre décrit le système olfactif, son organisation anatomo-fonctionnelle, les neurorécepteurs olfactifs ainsi que la physiologie olfactive qui met en jeu des mécanismes physiologiques variés associant des processus mécaniques et électrophysiologiques. Le troisième chapitre, aborde la relation entre le Covid-19 et l'altération du système olfactif. Nous avons passé en revue les progrès récents définissant les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents à l'anosmie induite par le virus SARS-CoV-2, en mettant l'accent sur le rôle crucial émergent des cellules sustentaculaires de l'épithélium olfactif ; nous avons également rapporté quelques rares rapports de cas explorés à travers l'imagerie médicale du bulbe olfactif et les tests sérologiques, pour tenter de comprendre, à l'échelle organique et moléculaire, ce dysfonctionnement olfactif. Une conclusion générale est présentée afin de mettre au diapason les résultats de cette étude.

Chapitre I :
Généralités sur le
système nerveux

Chapitre I :

Généralités sur le système nerveux

I.1. Introduction

I.1.1. Histoire de la découverte de l'électricité Animale

L'électricité a été utilisée depuis plus de deux siècles dans le traitement de la paralysie organique. Mais personne à l'époque n'a pu connaître que l'électricité est une partie de la physiologie animale jusqu'à ce que Luigi Galvani (1737-1798) la prouve comme le montre les paragraphes suivants :



L'intuition de Galvani, que l'électricité est le principal foyer de l'influx nerveux, était très forte. La preuve que l'électricité circule intrinsèquement dans notre corps n'était pas évidente. En effet, ses recherches sur cette question duraient environ 10 années consécutives (de 1781 jusqu'à 1791). A travers ses expériences, Galvani a voulu démontrer qu'il y avait de l'électricité à l'intérieur de notre corps et qu'elle est responsable du transfert du mouvement entre nos centres nerveux et nos membres.

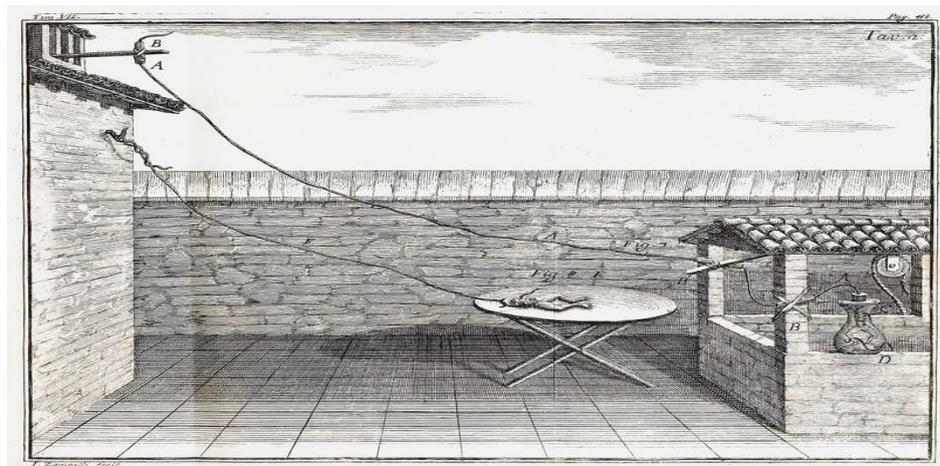


Figure 1 : Expérience historique de Galvani, l'électricité atmosphérique peut-elle provoquer des contractions musculaires? (Johnson, 2011)

Malheureusement, la recherche de Galvani n'a pas été acceptée par la communauté scientifique à cause d'une forte opposition par le grand scientifique **Alessandro Volta** (1745-1827), l'un des plus grands fondateurs de la science électrique, qui a interprété les expériences de Galvani autrement : l'électricité démontrée par ces expériences est d'origine métallique et n'a rien à voir avec une électricité dite d'origine animale. Malgré ça Galvani continua ses recherches jusqu'à 1797 où il a montré par autres manières la présence de l'électricité d'origine animale. Mais malheureusement, Volta était toujours catégorique face aux nouvelles recherches de Galvani. Cette fois ci, Galvani était très touché par ce rejet de ses travaux de recherche qui ont duré plus de 17 ans successives et tomba malade et n'a trouvé aucune personne à côté de lui (sa femme était morte depuis 8 ans c.à.d. depuis 1790). En outre, des malheurs sont rassemblées (sa perte de sa femme, l'opposition de Volta à ses recherches et sa pauvreté en raison de la grosse somme d'argent qu'il a dépensée pour réaliser ses recherches). Ça n'a pas duré longtemps jusqu'à ce que Galvani meure paisiblement chez son frère en état de dépression et de pauvreté, en 4 décembre 1798.

En 1800 Volta inventa la batterie électrique en démontrant que l'électricité est une décharge d'origine métallique. Devant cet évènement mondial de cette importante invention, toute la communauté scientifique a quitté l'idée de l'électricité d'origine animale. Mais ça n'a pas duré longtemps où quelques scientifiques ont l'idée à nouveau de celle de Galvani. En revanche, recherche contre-recherche et expérience contre expérience durèrent près de 30 ans autour de l'électricité animale. Enfin, en 1848, tout le monde était convaincu par l'existence de l'électricité animale, la chose qui a été démontré par un grand nombre de scientifiques et en particulier par le célèbre physiologiste allemand (Emil du bois-Reymond) qui a passé à son tour environ 10 ans pour montrer ça.

Il est à noter que le Galvanomètre a ensuite été nommé sur l'honneur de la recherche effectuée par Galvani.

I.1.2. Vitesse de l'électricité animale entre les organes et les centres cognitifs

L'électricité ne peut déplacer d'un endroit à un autre que par le biais d'un matériau conducteur. Dans le corps humain, c'est le système nerveux qui a joué ce rôle.

L'information (message nerveux) se déplace à travers des trajets nerveux constitués par des neurones en contact (influx nerveux).

Par ailleurs, l'électricité animale n'est plus due au déplacement des électrons ou des trous, qui est habituellement le cas des matériaux inertes. Autrement dit, l'électricité animale est d'origine positive, elle revient souvent au déplacement des ions du potassium, sodium et du calcium.

Toutes les informations au sein de notre corps sont traduites par des signaux électriques : soit au sein de notre cerveau (comme la pensée) ou entre le cerveau et tout organe de notre corps.

La vitesse de propagation du signal électrique dans l'influx nerveux est d'environ 120 m/s, soit environ 400 km/h, ce qui est considéré comme très lent par rapport à sa transmission dans les conducteurs où sa vitesse $\cong 300\,000$ km/s.

En effet, cette vitesse (120 m/s) est globale. Autrement dit, la vitesse de transmission du signal électrique à l'intérieur de la cellule est très rapide (transmission physique). Quant à la transmission intercellulaire (ou dite synapse), elle s'effectue d'une manière chimique (les ions potassium se déplacent de la première cellule à une autre par diffusion ou interaction chimique). La chose qui se répète de chaque cellule à une autre jusqu'à atteindre l'endroit spécifié. En conclusion, le transfert chimique est la raison du ralentissement de la vitesse de transmission électrique au sein de l'influx nerveux.

I.2. Le système nerveux

Le système nerveux (SN) est le système biologique de l'organisme responsable de la réception, du transport et de l'intégration des informations venant de l'environnement extérieur ou des différentes parties du corps. En permettant une réponse précise et rapide, il confère à l'organisme une grande capacité d'adaptation et participe au maintien de l'homéostasie des différents tissus (**Zakaria, 2017**).

Du point de vue macroscopique, le SN peut être décomposé en trois parties :

- Le système nerveux central (SNC) ou névraxe qui assure l'intégration de l'information. Il est représenté par la moelle épinière dans le canal vertébral et par le cerveau dans la boîte crânienne.
- Le système nerveux périphérique (SNP) qui assure la transmission de l'information dans les deux directions (SN-organe, organe- SN). Il est formé par les nerfs rachidiens de la moelle épinière et les nerfs crâniens.
- Le système nerveux végétatif (SNV) qui est l'ensemble des centres et des nerfs contrôlant les viscères (fonctions vitales internes), les vaisseaux sanguins et les glandes, la digestion, la respiration, la circulation sanguine, la sécrétion des hormones...etc. Il s'agit d'un système inconscient (**Medani, 2016**). (Fig 1) :

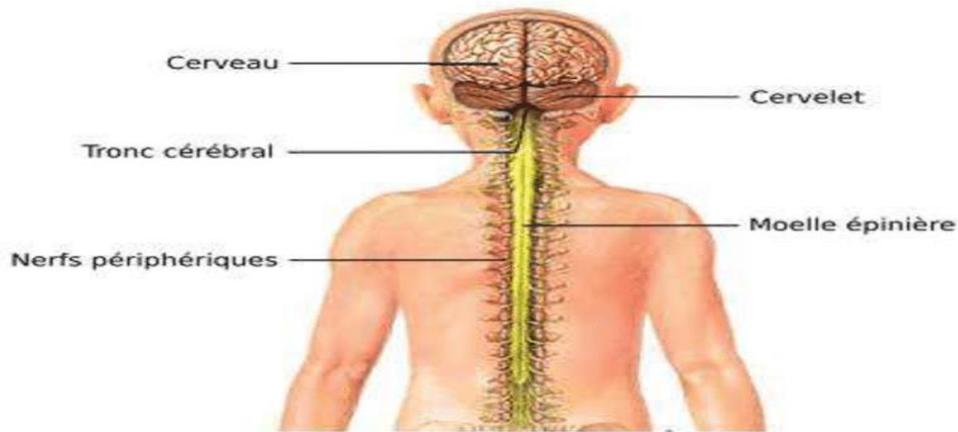


Figure 2 : Le système nerveux chez l'homme. A droite, le système nerveux central (SNC) A gauche le système nerveux périphérique (SNP) (Oueli, 2015).

I.2.1. Le neurone

Le neurone est une des briques de base du système nerveux. C'est la cellule qui permet de transporter les informations dans le système nerveux (Lecomte, 2019). On estime que le cerveau humain est constitué d'environ 100 milliards de neurones, connectés les uns aux autres. Les neurones codent l'information avec des signaux électriques et transmette cette information vers d'autres neurones à travers les synapses. Schématiquement, un neurone comprend les dendrites, le corps cellulaire ou soma, et l'axone (Fig. 3) (Behdad, 2015).

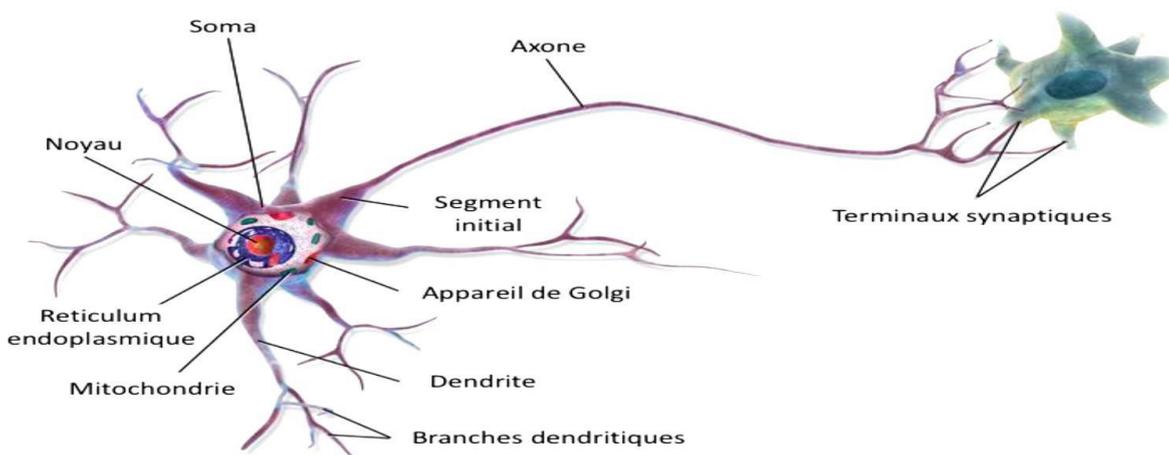


Figure 3 : Schéma d'un neurone (Lecomte, 2019)

Les dendrites reçoivent l'influx nerveux provenant d'un autre neurone pour l'envoyer dans le corps cellulaire. Ce dernier traite l'information, et, si elle est suffisamment importante par rapport à un certain seuil, envoie un signal dans l'axone qui va transmettre l'influx nerveux à un nouveau neurone via

ses terminaisons axonales. Cet autre neurone va recevoir l'information par ses dendrites, puis cette information va passer dans le corps cellulaire et enfin se propagera le long de l'axone, et ainsi de suite [dendrite → corps cellulaire → axone] (**Behdad, 2015**).

I.2.2. Les synapses

L'influx nerveux ou potentiel d'action est un mouvement d'ions relayé de neurone en neurone par les synapses qui constituent la voie privilégiée de communication interneuronale. Une synapse se compose de compartiments pré et post-synaptique qui sont séparés par la fente synaptique. Le compartiment pré-synaptique est constitué du bouton axonal du neurone émetteur alors que le post-synaptique est situé dans une structure spécialisée située sur la dendrite ou le corps cellulaire du neurone receveur (**Dollmeyer, 2015**).

I.2.2.1. Les différents types de synapses

a. La synapse électrique

Les neurones pré-synaptiques et post-synaptiques sont physiquement connectés via des protéines spéciales qui sont appelées jonctions communicantes (gap-junction). La jonction est un canal qui permet aux ions de le traverser. Les jonctions communicantes peuvent se situer dans une partie du neurone pré-synaptique ou post-synaptique. La synapse électrique est une connexion bidirectionnelle, rapide, et rigide contrairement à la synapse chimique (**Behdad, 2015**).

b. La synapse chimique

La synapse chimique est plus complexe que la synapse électrique, et fait appel à des neurotransmetteurs pour propager l'influx nerveux. Lorsque le potentiel d'action arrive au bouton axonal, il induit la fusion des vésicules à neurotransmetteurs au niveau de la membrane Pré-synaptique, qui se retrouvent alors dans la fente synaptique. La fixation du neurotransmetteur à son récepteur au niveau de la post-synapse provoque l'ouverture des canaux ioniques et assure ainsi le relai du signal (**Dollmeyer, 2015**).

Les deux types de synapse diffèrent par la taille de la fente synaptique, de l'ordre de deux nanomètres pour les synapses électriques, et entre 10 et 40 nanomètres pour les synapses chimiques (**Sarmis, 2013**).

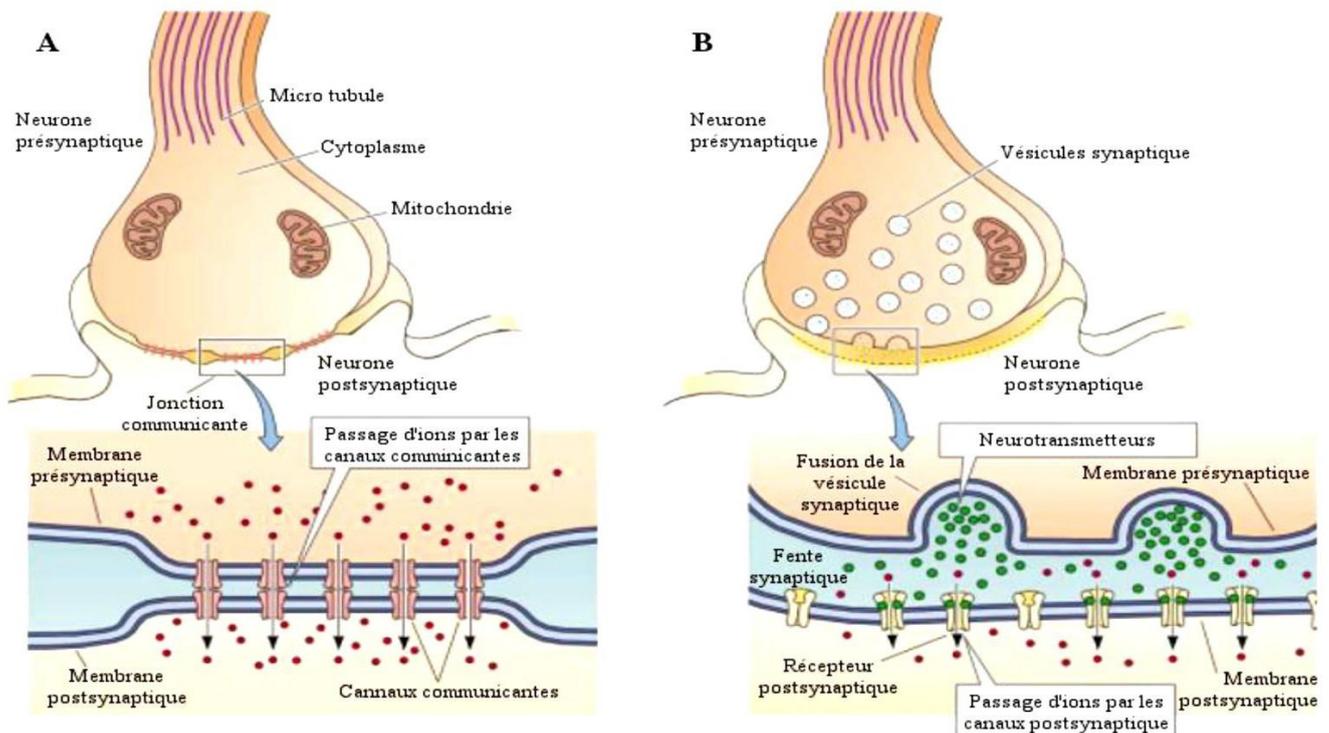


Figure 4 : Représentation schématique d'une synapse électrique et d'une synapse chimique (Purves *et al.*, 2005).

La figure 4 montre que:

A) La synapse électrique possède des jonctions communicantes entre la partie pré et postsynaptique permettant aux ions de passer de l'une à l'autre. Cette entrée d'ions dans la partie postsynaptique change le potentiel de membrane ce qui génère un potentiel d'action.

B) Dans une synapse chimique, il n'y a pas de continuité et donc pas de flux direct d'ions de la partie présynaptique vers la partie postsynaptique. À l'arrivée d'un potentiel d'action sur la partie présynaptique, un messager chimique est libéré par exocytose et va se lier à des récepteurs postsynaptiques provoquant leurs ouvertures, laissant ainsi des ions entrer dans la partie postsynaptique et provoquer une modification du potentiel de membrane (Purves *et al.*, 2005).

I.2.3. Les cellules gliales

Les cellules gliales sont dix à cinquante fois plus nombreuses que les neurones. Elles jouent un rôle de nutrition, de protection et de soutien auprès des neurones. De plus, elles produisent de la myéline qui accélère la conduction nerveuse en agissant comme une gaine isolante pour certains axones et isole les neurones les uns des autres. La myéline produite étant blanche elle forme principalement la couche sous-corticale appelée substance blanche. Cette région contient un grand nombre d'axones contrairement à la *substance grise* qui elle contient les corps cellulaires des neurones (Medani, 2016).

I.2.4. L'information nerveuse

L'information nerveuse circule dans les nerfs et dans le cerveau sous forme d'impulsions électriques. Ces impulsions ont pour origine des mouvements précis d'ions et de substances chimiques dans les cellules nerveuses (**Sarmis, 2013**).

I.2.5. Les neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs sont des composés chimiques libérés par les neurones (et parfois par les cellules gliales) agissant sur des récepteurs spécifiques localisés sur les membranes d'autres neurones ou, plus rarement, sur d'autres types de cellules (par exemple, les cellules musculaires) et sur des cellules gliales.

Les neurotransmetteurs sont stockés au niveau de l'élément pré-synaptique dans des vésicules. Ces vésicules libèrent 1000 à 2000 molécules en moyenne dans la fente synaptique suite à l'arrivée d'un potentiel d'action dans la terminaison (**Sarmis, 2013**). La liaison au récepteur post-synaptique est susceptible de générer un potentiel post synaptique soit inhibiteur (PPSI), soit excitateur (PPSE), ce qui favorise ou non le déclenchement d'un potentiel d'action. Les effets excitateurs induisent notamment l'entrée de sodium et de calcium alors que les effets inhibiteurs induisent l'entrée du chlore (**Dollmeyer, 2015**).

I.2.6. Le potentiel de repos

La membrane plasmique possède une bicouche lipidique et de protéines ainsi que des canaux ioniques et la différence des concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane crée une pression osmotique ainsi qu'un gradient chimique. Certaines protéines régulent la différence de concentrations ioniques : ce phénomène s'appelle le pompage actif. Lorsque la membrane n'est soumise à aucune excitation, un équilibre va s'instaurer entre le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire. Il est donc possible de mesurer une différence de potentiel électrique appelé potentiel de repos dont la référence est le milieu extracellulaire (**Tran, 2019**).

I.2.7. Le potentiel d'action

Le potentiel d'action est une dépolarisation transitoire, locale et brève de la membrane plasmique des neurones répondant à la loi du « *tout ou rien* ». Au repos dans un neurone, il existe une différence de potentiel transmembranaire d'environ -70 mV (plus ou moins variable selon les types de neurones), c'est

le potentiel de repos. Le potentiel d'action quant à lui est constitué d'une succession de trois phases (Fig 5) :

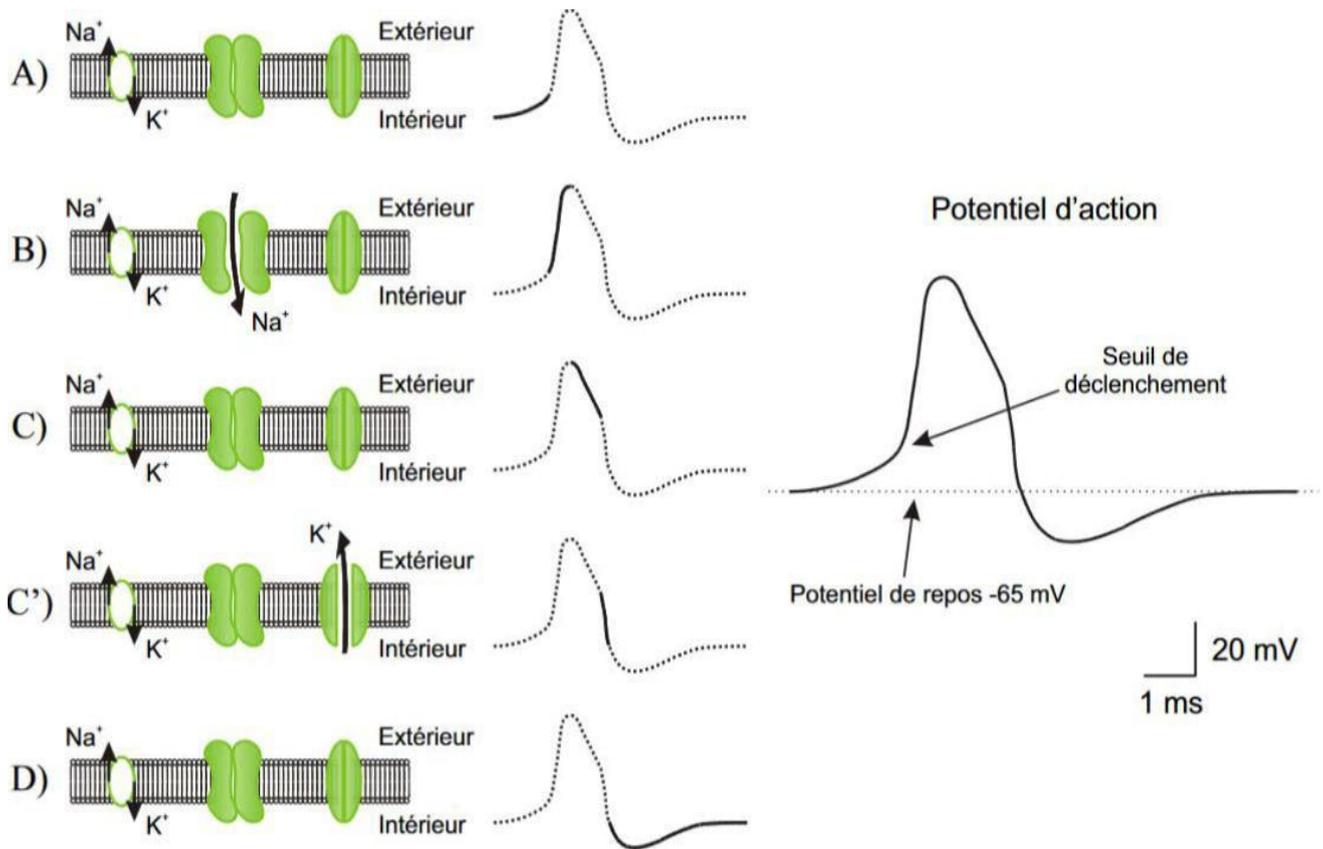


Figure 5 : Mécanismes mis en jeu lors de la génération d'un potentiel d'action (Saighi, 2004)

La figure 5 montre les mécanismes suivants :

- Une phase de dépolarisation, transitoire et locale de l'état de repos caractérisée par le passage du potentiel de la membrane interne de -70 mV à environ $+30$ mV. Cette phase est due à l'ouverture progressive de canaux sodium voltage dépendants, laissant entrer selon le gradient électrochimique un nombre croissant d'ions Na^+ dans le milieu intracellulaire.
- Une phase de repolarisation, qui consiste en un retour de la membrane interne à -70 mV. Cette phase est due à la perméabilité de la membrane au potassium, laissant sortir les ions K^+ pour rééquilibrer la membrane.
- Une phase d'hyperpolarisation, caractérisée par la diminution du potentiel de la membrane interne qui diminue plus qu'à l'état de repos pour ensuite retourner à -70 mV, c'est la période réfractaire (Jmail, 2012).

I.2.8. Activité métabolique des neurones

Comme toute activité métabolique du corps, les activités électriques et chimiques des neurones consomment de l'énergie (notamment le pompage actif). Cette énergie est obtenue par transformation des molécules d'ATP. Ainsi, l'activité électrochimique des neurones correspond à une activité métabolique. En effet, l'apport du glucose et d'oxygène est assuré par le système capillaire sanguin au niveau du système nerveux. L'activité métabolique est considérée comme un moyen indirect de suivi de l'activité cérébrale. Ce type d'activité est observé par l'effet Blood Oxygen Level Dependend (BOLD) avec l'IRM fonctionnelle (**Medani, 2016**).

Chapitre2 :

Le système olfactif

Chapitre 2 :

Le système olfactif

II.1. Introduction

Le terme odeur vient du latin « odor-oris » qui signifie : bonne odeur, parfum. Il s'agit d'une émanation volatile perçue par notre odorat. La perception d'une odeur résulte de l'activation par les molécules odorantes des neurorécepteurs olfactifs localisés dans les cavités nasales. Ces neurones transmettent l'information, dans chaque hémisphère, au bulbe olfactif qui, après traitement local, la présente au cortex piriforme, au cortex entorhinal, à l'amygdale, à l'hippocampe, au thalamus et au cortex orbitofrontal (**Djoumoi, 2013**).

II.2. Organisation anatomo-fonctionnelle du système olfactif principal

Le système sensoriel olfactif est constitué par l'ensemble des neurones récepteurs sensoriels périphériques, les voies nerveuses, ainsi que les parties du cerveau responsables du traitement et de l'intégration de l'information olfactive (**Atallah, 2011**). Pour la majeure partie des mammifères, le système olfactif est divisé en deux sous-systèmes : le système olfactif principal et le système olfactif accessoire. Il est classiquement décrit que le système olfactif principal permet de percevoir exclusivement les odeurs générales de l'environnement alors que le système olfactif accessoire permet de détecter spécifiquement les phéromones (**Aime, 2010**).

II.2.1. L'épithélium olfactif principal

L'épithélium olfactif est une « barrière », située au sommet de la cavité nasale, composée de plusieurs types cellulaires assurant chacune une fonction spécifique (Fig.6) (**Poncelet, 2010**).

- Les cellules de soutien ou cellules sustentaculaires qui peuvent produire des enzymes capables de neutraliser chimiquement des xénobiotiques, des molécules chimiques polluantes ou toxiques pour l'organisme,
- Les cellules basales dont la différenciation permet le renouvellement des neurones olfactifs.
- Les cellules constituant les glandes sécrétrices de mucus (glande de Bowman) (**Manesse, 2018**).

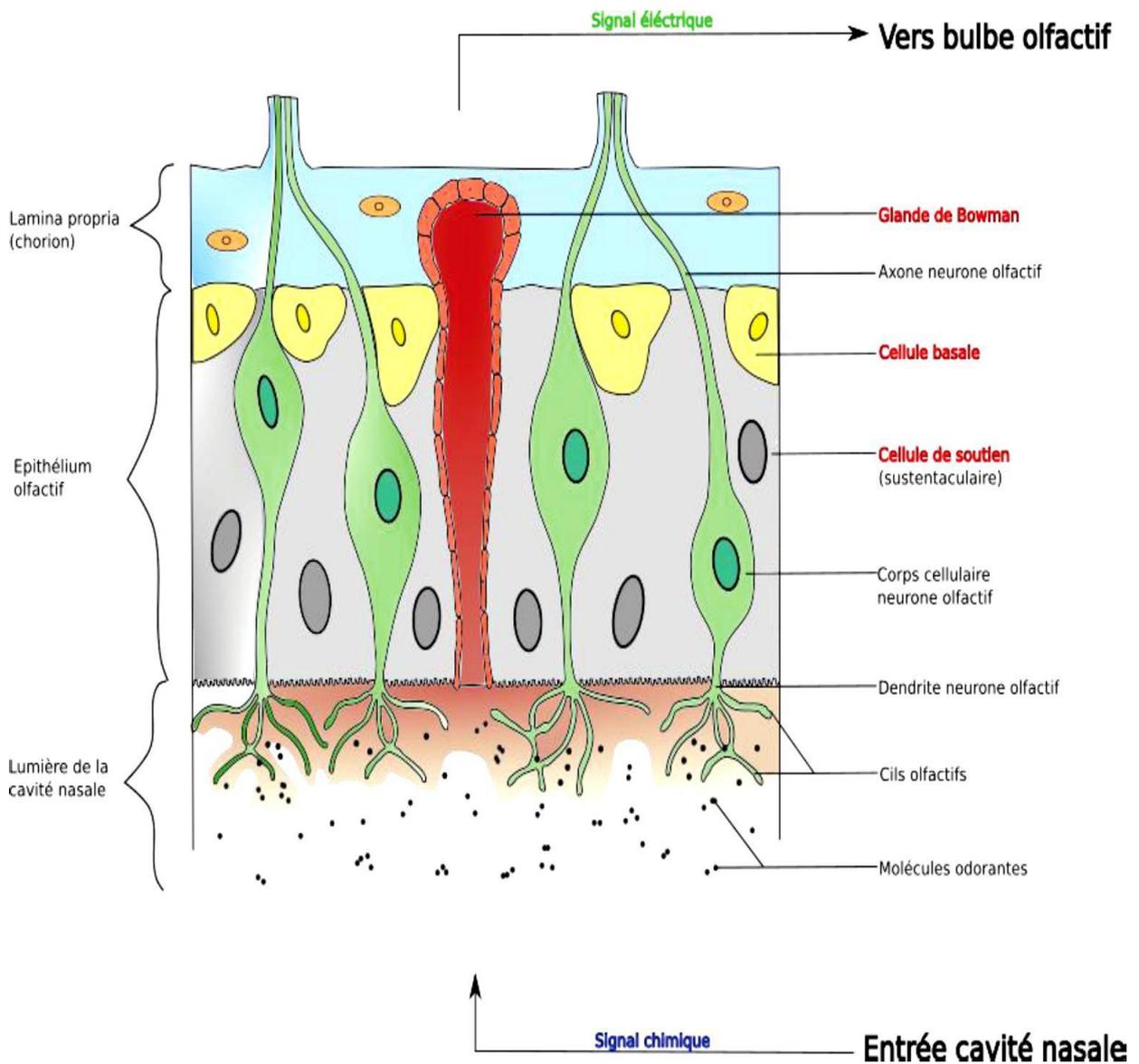


Figure 6 : Histologie de l'épithélium olfactif (Encyclopaedia Britannica, 2009)

Les cellules nerveuses existent sous plusieurs formes (niveaux de maturité) :

- Cellules matures, bipolaires, possédant une extrémité dendritique ciliée qui dépasse dans la cavité nasale. Sur ces cils sont disposés les récepteurs olfactifs qui vont capter les molécules odorantes. A l'autre extrémité de ces cellules, se trouve l'axone de la cellule nerveuse qui véhicule l'information vers le bulbe olfactif et les structures plus élevées du cortex.
- Cellules immatures (cellules souches olfactives) et cellules intermédiaires en cours de développement qui assurent le renouvellement des neurones et donc des neurorécepteurs olfactifs (Poncelet, 2010).

Les neurorécepteurs olfactifs sont les seuls neurones de l'organisme en contact direct avec l'environnement (Aimé, 2010).

II.2.2. Les neurones sensoriels olfactifs

Les neurones olfactifs constituent environ 75 à 80% des cellules présentes dans l'épithélium olfactif. Les neurones sensoriels olfactifs assurent les fonctions de réception, de transduction et de transmission de l'information olfactive. Ces neurones présentent une dendrite et un axone au niveau de leur pôle basal qui va se projeter jusqu'au bulbe olfactif. Les axones des neurones sensoriels olfactifs forment le nerf olfactif qui véhicule l'information provenant de l'épithélium jusqu'au bulbe olfactif (Pauline, 2012).

II.1.3. Bulbe olfactif

Le bulbe olfactif (ou lobe olfactif) est une zone du cerveau située à proximité des fosses nasales et qui appartient au système nerveux central. Son rôle consiste à traiter les informations olfactives, autrement dit les odeurs, qui parviennent aux narines. Les neurones des bulbes olfactifs assimilent les informations des récepteurs olfactifs avant de les transmettre aux autres zones cérébrales (Fig. 7).

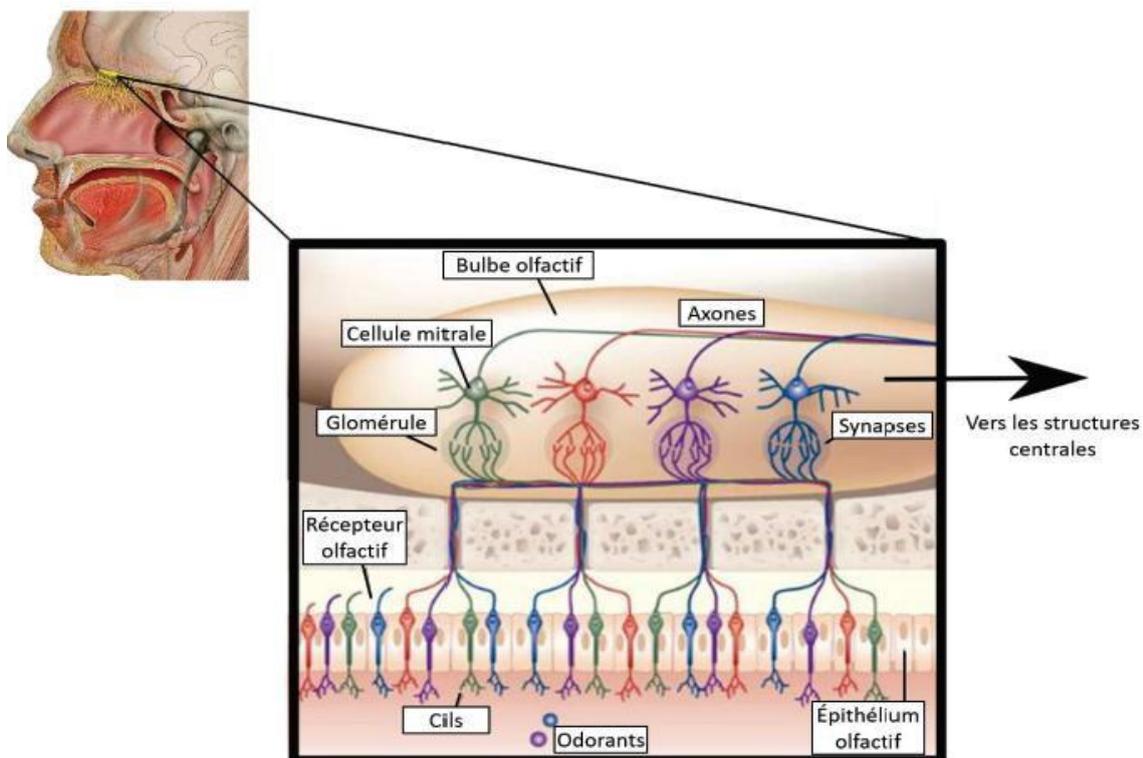


Figure 7 : Organisation du bulbe olfactif (Bomback et Raff, 2011)

II.1.4. Les centres nerveux

Le système olfactif cérébral est un des réseaux les plus structurés du système nerveux :

- Le cortex olfactif primaire inclut principalement le noyau olfactif antérieur, le cortex piriforme, le tubercule olfactif, l'amygdale, le cortex périamygdalien et le cortex entorhinal latéral.
- Le cortex piriforme est une structure importante du cortex olfactif primaire qui a un rôle de relais du message olfactif. Il se divise en deux : le cortex piriforme antérieur semble coder l'identité des odeurs, tandis que le piriforme postérieur compare l'odeur aux modèles stockés et détecte les corrélations entre les objets olfactifs.
- Le thalamus traite le stimulus d'un point de vue sensoriel. C'est dans cette partie que le cerveau va percevoir l'intensité de l'odeur ou du goût, le plaisir qu'il éprouve et la qualité de l'information. Plus les molécules sont nombreuses plus le nombre de charges envoyées sont nombreuses, plus le goût et l'odeur seront intenses. Le plaisir n'a pas d'interprétation précise en fonction des personnes. Quant à la qualité elle définit l'identité de la molécule.

Une fois que le message a traversé ces différentes structures, les différentes interprétations du message s'assemblent pour former une image concrète de l'odeur (**Charpentier, 2019**).

II.3. Physiologie olfactive

II.3.1. Transmission des molécules odorantes dans la cavité nasales (l'aéroportage)

Lors d'une inspiration, les molécules odorantes portées par l'air entrent et circulent dans la cavité nasale. Les odeurs sont des molécules volatiles et hydrophobes et pour atteindre le neuroépithélium, ces molécules doivent être de petite taille (< 300 Da) et posséder une bonne solubilité dans l'eau afin de traverser le mucus (**Aime, 2010**).

II.3.2. Traversée du mucus : les événements péri-récepteurs

Les molécules odorantes doivent traverser une couche aqueuse de mucus. C'est dans ce mucus que sont sécrétées les "olfactory binding proteins" (OBPs), des petites protéines hydrophiles capables de se lier de manière réversible aux molécules odorantes et de les transporter dans le mucus aqueux afin de faciliter leur accès aux récepteurs moléculaires aux odeurs. Les molécules odorantes les plus hydrophiles sont capables de traverser le mucus sans l'aide des OBPs. Plusieurs sous-types d'OBPs ont

été identifiés et chacun de ses sous-types semble avoir un profil d'affinité unique permettant de reconnaître un répertoire particulier d'odorants. Ainsi, les OBPs jouent certainement un rôle plus important que le simple transport passif des odorants à travers le mucus et semblent constituer un filtre permettant la présélection des molécules odorantes avant l'accès aux récepteurs moléculaires auxodeurs (Aime, 2010).

Les XME appartiennent à une large famille d'enzymes permettant d'éliminer les molécules xénobiotiques (Bonfils, 2014)

II.3.3. L'épithélium et le processus de transduction

II.3.3.1. Voies de signalisation du signal olfactif

a. La voie de l'AMPC

Une fois la molécule odorante fixée, la protéine Golf active une protéine adénylate cyclase qui transforme un second messager l'adénosine mono phosphate (AMP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPC). La concentration dans le milieu intracellulaire en AMPC augmente progressivement, ce qui va provoquer le changement de conformation d'une autre protéine de surface membranaire, qui permet l'ouverture d'un canal ionique nucléotide-cyclique dépendant et qui laisse entrer des ions sodium (Na^+) et calcium (Ca^{2+}) dans la cellule. Cette entrée d'ions provoque une dépolarisation de la membrane cellulaire et donc un potentiel d'action (PA) va naître et se propager vers le corps cellulaire du neurone et le long de l'axone vers le bulbe olfactif. Le message chimique (molécule odorante) transformé en message électrique (PA) (Fig. 8) (Pascaline, 2010).

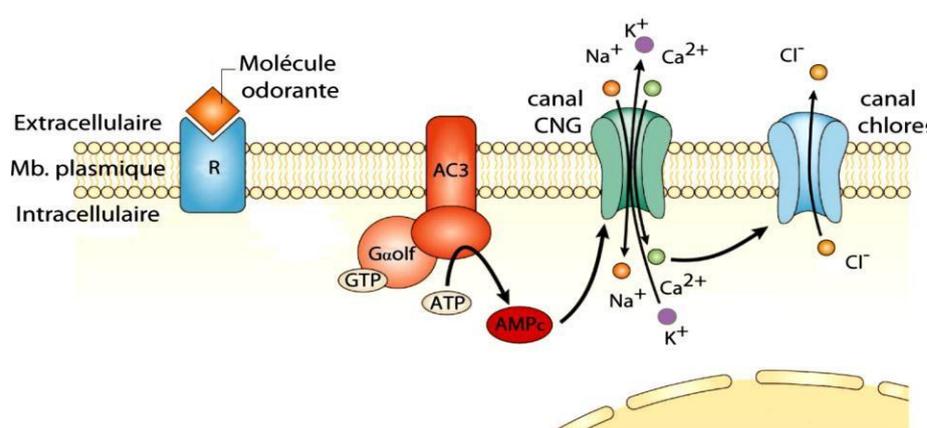


Figure 8 : Principale voie de transduction chimio-électrique olfactive (Zou, 2009)

b. La voie de l'inositol tri-phosphate (IP3)

Après fixation de l'odorant sur le récepteur, une protéine G est activée et permet la production de l'IP3. Tandis que la protéine G impliquée dans la voie de l'AMPc est de nature Golf, celle impliquée dans la voie de l'IP3 est une protéine Gq. Cette dernière active une phospholipase C 35 qui clive le PIP2 en IP3. La production de l'IP3 entraîne l'ouverture des canaux calciques. L'augmentation de calcium intracellulaire génère une dépolarisation puis la création au niveau des corps cellulaires des neurones récepteurs olfactifs de potentiels d'action qui se propagent le long des axones jusqu'au bulbe olfactif (Aoude, 2014)

Les cellules nerveuses sont donc spécifiques d'un odorant ou d'un type d'odorants. Leurs axones vont se rassembler par spécificité et se fasciculer pour former les nerfs olfactifs et véhiculer l'information en passant au travers de la lame criblée de l'ethmoïde vers le bulbe olfactif (Poncelet, 2010)

II.3.4. Transmission du signal

Lorsque la dépolarisation est suffisante, elle provoque la transmission de l'influx nerveux par l'intermédiaire de l'axone vers les glomérules présents dans le bulbe olfactif qui constitue le premier niveau d'intégration du signal olfactif (Estelle, 2019). De ce fait, chaque odeur impliquera une activation spécifique des glomérules des bulbes olfactifs (Poncelet, 2010).

Une fois arrivé au glomérule, le signal passe la synapse asymétrique excitatrice entre l'axone de la cellule réceptrice olfactive et la dendrite de la mitrale ou des cellules à panache. Il passe aussi la synapse asymétrique excitatrice entre l'axone de cellule réceptrice olfactive et la dendrite des périglomérulaires. Il existe à ce niveau une synapse dendrodendritique réciproque entre les périglomérulaires et les mitrales qui peut moduler le signal induit par la molécule odorante.

Les terminaisons axonales de ces neurones libèrent du glutamate dans la fente synaptique. Le glutamate active les récepteurs glutamatergiques ionotropiques de type AMPA et NMDA présents au niveau des dendrites des cellules mitrales et à panache ainsi que sur les dendrites des différents types de cellules périglomérulaires ; Les cellules périglomérulaires vont alors intervenir dans la régulation de l'activité intragloméculaire en libérant de la dopamine et du GABA, dont les récepteurs sont présents au niveau des NSOs (Dewaele, 2017).

Le signal arrive au corps cellulaire des mitrales pour continuer vers les cortex supérieurs. Au passage du corps cellulaire, le signal passe par les dendrites latérales de la mitrale. La synapse qui existe

avec les granulaires est activée. Les cellules granulaires activées inhibent alors les « colonnes voisines ». La mitrale active se voit aussi inhibée car la synapse avec les granulaires est réciproque. C'est pourquoi la perception d'une odeur est transitoire. L'inhibition latérale des granulaires atténue le signal. Celui-ci est quand même passé sur l'axone des mitrales pour rejoindre les structures de haut niveau du réseau (Poncelet, 2010), (Fig.9)

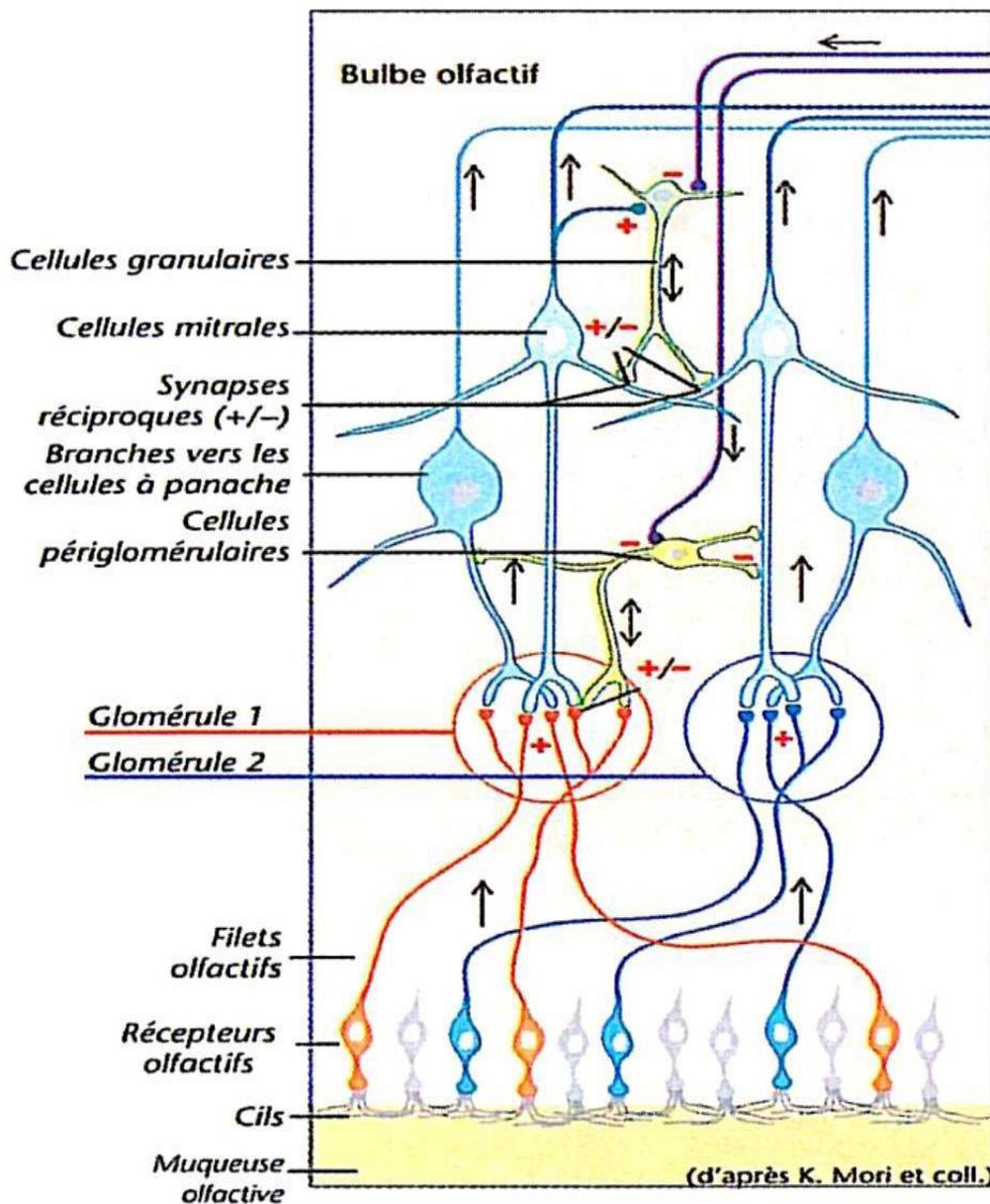


Figure 9 : Organisation fonctionnelle du bulbe olfactif (Poncelet, 2010)

Ce schéma montre comment l'information issue des récepteurs olfactifs va transiter vers les glomérules spécialisés, puis continuer vers les cortex supérieurs par l'intermédiaire des cellules mitrales et des cellules à panache

Chapitre3 :

Anosmie et Covid-19

Chapitre 3 :

Anosmie et Covid-19

La pandémie actuelle du COVID-19 liée au virus SARS-CoV-2 est un problème de santé public majeur. La perte d'odorat (ou anosmie) peut se manifester au cours des premiers symptômes du Covid-19. Ce signe clinique serait dû à la capacité du nouveau coronavirus à infecter le système nerveux central des malades – notamment les zones du cerveau traitant les informations olfactives (**Foucart, 2020**).

III.1. Classification du SARS-CoV-2

Les coronavirus appartiennent à la famille des coronaviridae. Ce sont des virus à ARN monocaténaire (sens positif : codant), de symétrie hélicoïdale, et enveloppés. Cette structure hélicoïdale/virus enveloppée est similaire à celle des virus de la grippe ; de Marburg et d'Ebola. Ils ont tous une origine animale (**Dufour, 2020**). Ils sont divisés en quatre genres : α , β , γ et δ en fonction de leur structure génomique. Les coronavirus humains tels que 229E et NL63 appartiennent au coronavirus α et sont responsables d'affections respiratoires bénignes. En revanche, le SARS-CoV, le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et le SARS-CoV-2 responsable du COVID-19 sont classés parmi les coronavirus β (**Ziegler et al., 2020**), mais le nouveau virus SARS-CoV-2 se propage plus rapidement que les autres (**Dufour, 2020**).

III.1.2. Structure et génome du SARS-CoV-2

III.1.2.1. Structure du virus

La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E) (Fig.10).

La protéine S est la protéine qui lie le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire (**Bonny et al., 2020**).

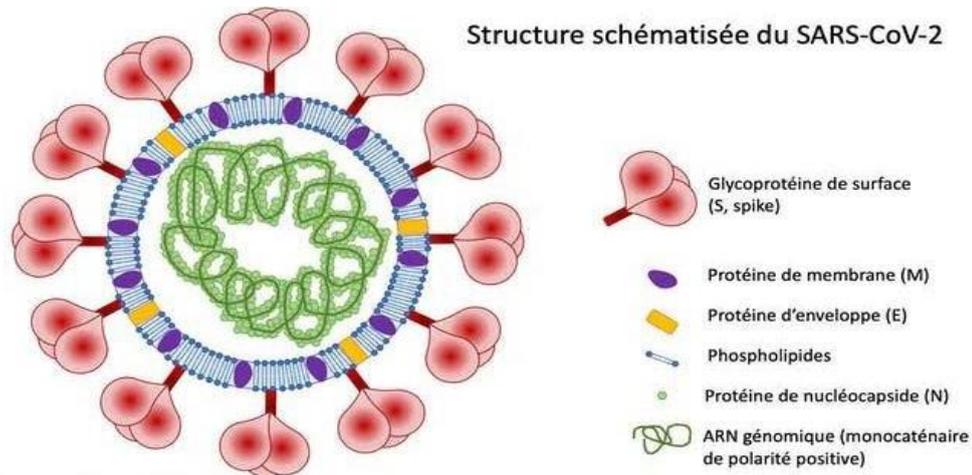


Figure 10 : Structure schématisée du SARS-COV-2 (Gautheret, 2021)

III.1.2.2. Génome

Le génome des CoV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral se situent principalement dans le premier ORF (ORF1a/b), traduit deux polyprotéines, pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales (NSP), alors que les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines essentielles de structure, dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte (Jia *et al.*, 2005)

III.2.3. La réplication et pathogenèse

Le cycle de multiplication du Sars-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration et de décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines) selon trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive. Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée. Ce cycle lytique existe dans les cellules respiratoires infectées par le virus. Le virus s'attache spécifiquement au récepteur de la cellule sensible grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et l'ACE2 (Angiotensin-converting enzyme), récepteur cellulaire de l'hôte. En effet, la protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles (Fig11) :

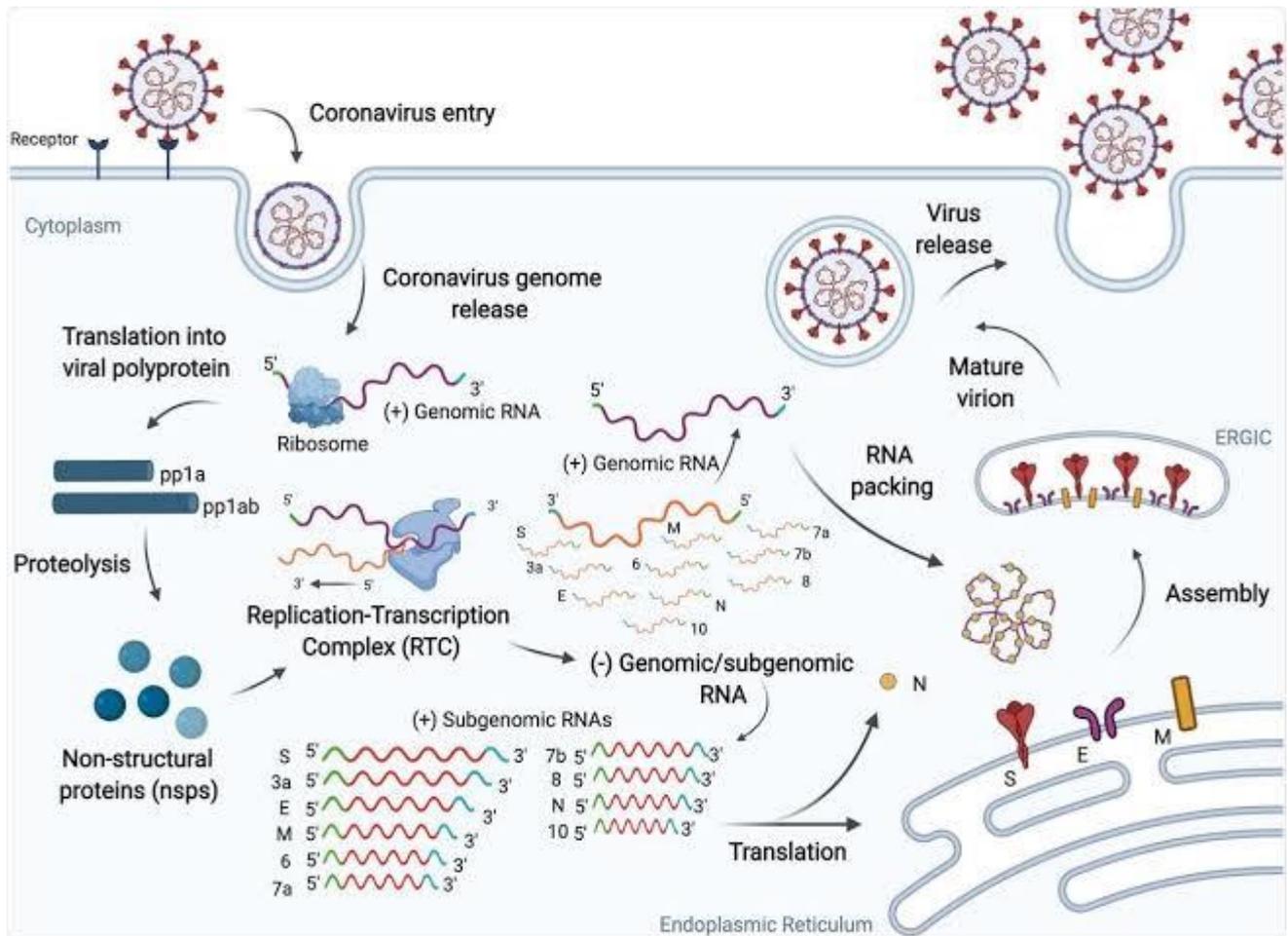


Figure 11 : Réplication du SARS-CoV-2 (Thomas ,2020)

La sous-unité S1 qui permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 qui assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. Le clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte active la fusion au niveau de deux sites en tandem, heptad repeat 1 (HR1) et HR2 (Xia *et al.*, 2020 ; Yu *et al.*, 2020). L'ACE2 est considéré comme une serrure et TMPRSS2 comme la clé avec laquelle le virus peut l'ouvrir pour rentrer (Ziegler *et al.*, 2020).

Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques et la production de protéines

de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales.

III.1.4. Physiopathologie de la perte de l'odorat dans la Covid-19

Avec peu d'études publiées à ce jour, il est très difficile d'expliquer le mécanisme d'anosmie chez les patients atteints du SRAS-CoV-2. La perte brutale de l'odorat due au SARS-CoV-2 serait principalement liée à la destruction massive de l'épithélium olfactif. 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. Très récemment, une équipe de chercheur a 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 être à l'origine de la perte brutale de l'odorat chez une grande majorité des patients atteints de Covid-19 (**Nguyen *et al.*, 2021**).

D'autre part, l'épithélium olfactif est composé de plusieurs types de cellules : les neurones sensoriels olfactifs immatures et matures, les cellules non neuronales telles que les cellules de soutien (les cellules sustentaculaires), les cellules des glandes de Bowman, les cellules microvillaires, et les cellules souches comprenant des cellules basales globuleuses et horizontales. Les cellules sustentaculaires sont intimement associées aux neurones sensoriels olfactifs car elles enveloppent les cils dendritiques sensoriels qui se projettent dans l'espace aérien et permettent la capture des molécules odorantes (**Nguyen *et al.*, 2021**). Les résultats d'études cliniques suggèrent que l'infection des cellules sustentaculaires peut être responsable de l'anosmie chez les patients COVID-19. Jiang *et al.* (2020) concluent que les neurones sensoriels olfactifs n'expriment pas les récepteurs ACE2. Alors que, la coexpression d'ACE2 et TMPRSS2 a été observée dans les cellules de soutien, les glandes de Bowman, les cellules microvillaires et les cellules souches qui sont à l'origine de la réparation de l'épithélium endommagé ou dégradé. Deux équipes ont démontré une surexpression intense de la protéine ACE2 dans une large population de cellules sustentaculaires concentrées dans la région dorso-médiale de l'épithélium olfactif de souris (**Brann *et al.*, 2020 ; Fodoulia., 2020**) 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.

Une récente étude ayant exploré l'aspect morphologique de l'épithélium olfactif sur un modèle animal (hamster) après l'instillation nasale du SARS-CoV-2 (Urata *et al.*, 2021) a montré une dégradation totale de l'épithélium olfactif à J4 post-infection par le SARS-CoV-2. Avec une double coloration de la muqueuse olfactive par OMP et CK18, marqueurs spécifiques des neurones sensoriels olfactifs matures et cellules sustentaculaires respectivement, il a été démontré que le SARS-CoV-2 infecte seulement les cellules de soutien et non les neurones sensoriels olfactifs (Bryche *et al.*, 2020). La réaction inflammatoire qui s'en suit serait à l'origine d'une destruction de ces cellules et *in fine* des neurones qu'elles soutenaient (Han *et al.*, 2020).

Des biopsies de l'épithélium olfactif ont été prélevées sur des patients atteints de COVID-19 confirmés ainsi que sur des témoins non infectés. Les niveaux de facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et d'interleukine-1-bêta (IL-1 β) ont été évalués par ELISA et comparés entre les groupes. Les niveaux moyens de TNF- α ont été significativement augmentés dans l'épithélium olfactif du groupe COVID-19 par rapport au groupe témoin (Torabi *et al.*, 2020)

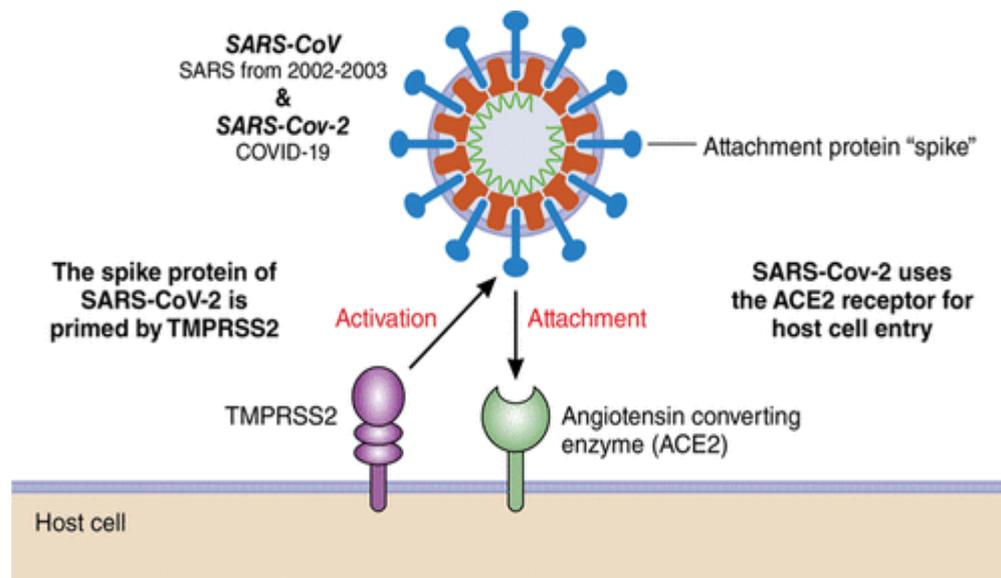


Figure 12 : Interaction entre le SARS-cov-2 et la cellule hôte (Kevin, 2020)

III.1.4.1. La neuro-invasion du système olfactif au niveau cérébral

De nombreux virus, y compris des coronavirus tels que le SARS-CoV-1 ou le HCoV-OC43, sont capables d'infecter le bulbe olfactif et les zones en aval soit le cortex piriforme et le tronc cérébral par la voie épithéliale nasale. En 2005, il a été rapporté la présence de SARS-CoV-1 dans des échantillons cérébraux prélevés lors d'autopsies chez huit patients atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Le SARS-CoV-2 n'est pas identifié dans les cellules des bulbes olfactifs. En revanche, de multiples études d'immunocoloration ont démontré l'expression de l'ACE2 dans le système vasculaire cérébral mais pas dans les neurones. C'est le cas des péricytes vasculaires dans les bulbes olfactifs qui ont une expression d'ACE2 intense, pouvant expliquer l'œdème transitoire des bulbes olfactifs rapporté chez un patient Covid-19 (Nguyen *et al.*, 2021).

Pourquoi cette perte brutale de l'olfaction alors que le SARS-CoV-2 infecte uniquement les cellules non neuronales ?

Il est admis que les cellules sustentaculaires sont fonctionnellement et anatomiquement étroitement liées aux neurones sensoriels olfactifs. Ainsi, les cellules sustentaculaires protègent les neurones olfactifs en détoxifiant les produits chimiques volatils et en exprimant des enzymes de la famille du cytochrome P450. De plus, ces cellules endocytent les complexes "protéines de liaison aux odeurs-molécules odorantes" après le début de la transduction du signal au niveau des cils des neurones permettant 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, où se trouvent les récepteurs olfactifs, du glucose supplémentaire. Ce processus est 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 une infection virale peut facilement inhiber 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 microenvironnement de l'épithélium olfactif, notamment en modifiant la qualité du mucus sécrété par les glandes de Bowman, essentiel à la capture normale des molécules odorante (Nguyen *et al.*, 2021). Par ailleurs, au fur et à mesure de la progression de l'infection associée à la surproduction de cytokines, ces modifications drastiques de l'homéostasie locale induisent la mort des neurones sensoriels olfactifs, ce qui entraîne les modifications histologiques du neuroépithélium (Bryche, 2020).

Il importe de 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 l'altération atteint une large surface, 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. En effet, il a été montré qu'un grand pourcentage de cellules basales endommagées rend le renouvellement de l'épithélium olfactif difficile (Nguyen *et al.*, 2021).

II.3.4.2. Rapports de cas

Il existe très peu d'études de cas sur le dysfonctionnement olfactif en relation avec le COVID-19. La plupart des études se limitent à l'identification des symptômes cliniques (perte de l'odorat, du goût,..) des patients COVID-19. Au travers le présent travail, nous allons tenter de rapporter quelques rares rapports de cas explorés à travers l'imagerie médicale du bulbe olfactif et les tests sérologiques pour tenter de comprendre à l'échelle organique et moléculaire ce dysfonctionnement olfactif.

a. Cas 1

Cette étude de cas concerne une patiente COVID-19 présentant une anosmie montrant une atrophie des bulbes olfactifs par IRM en comparaison avec une IRM pré-symptomatique obtenue pour une cause non liée. Il s'agit d'une femme de 19 ans qui présente une anosmie persistante après une RT-PCR et un diagnostic sérologique confirmé de COVID-19. La patiente a subi une IRM de la base du crâne, environ 2 mois après le début de l'anosmie. Toutefois, en raison d'antécédents de prolactinome traités médicalement, la patiente a eu plusieurs IRM antérieures au cours des 4 dernières années. Par rapport à ces multiples IRM antérieures, l'évaluation visuelle et quantitative d'une séquence coronale T2 avec suppression de graisse à travers la fosse crânienne antérieure a montré une nouvelle atrophie bilatérale des bulbes olfactifs (Fig. 13) (Chiu *et al.*, 2021).

Les volumes du bulbe olfactif les plus récents de la patiente mesurés 3 ans avant l'anosmie étaient de 49,5 mm³ et 47,46 mm³. Après anosmie induite par COVID-19, les volumes du bulbe olfactif sur l'IRM ont régressé à 29,96 mm³ et 35,51 mm³, inférieur au volume minimal du bulbe olfactif normal qui est de 54 mm³ chez les femmes âgées de moins de 45 ans.

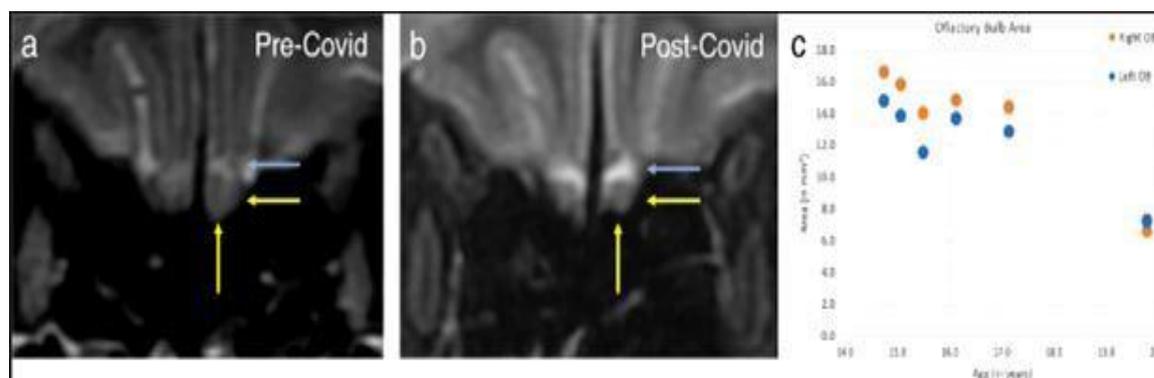


Figure 13 : Images coronales T2 avec suppression de graisse de 3 mm d'épaisseur a avant et b après le diagnostic de COVID-19. La taille des bulbes olfactifs est plus petite (flèches jaunes) dans les rainures olfactives, comme en témoigne l'augmentation du LCR (flèches bleues) au-dessus du nerf. Évolution temporelle de la taille du bulbe olfactif du patient sur 5 ans, avec une diminution prononcée sur le point de temps le plus récent à l'extrême droite, survenant après le diagnostic de COVID-19 (Chiu *et al.*, 2021).

La perte de volume du bulbe olfactif chez les patients appartenant à la vaste catégorie des anosmies post-infectieuses est corrélée à la durée de la perte olfactive. Bien que la pathogenèse exacte de l'anosmie induite par COVID-19 n'ait pas été définitivement élucidée. **Brann *et al.* (2020)** suggèrent que l'anosmie et la dysgueusie chez les patients COVID-19 peuvent être dues à une infection virale des cellules de soutien épithéliales olfactives telles que les cellules sustentaculaires et les cellules de la glande de Bowman.

Les résultats des récentes découvertes d'imagerie de la phase inflammatoire aiguë de l'anosmie induite par COVID-19 ont montré une atrophie définitive par rapport à l'imagerie de base (**Chiu *et al.*, 2021**).

b. Cas 2

Cette étude concerne 23 patients présentant un dysfonctionnement olfactif persistant lié au COVID-19. Les fonctions olfactives ont été explorées à travers le Sniffin' Sticks Test, des scanners des sinus paranasaux et des IRM des nerfs olfactifs. En IRM, des mesures quantitatives des volumes du bulbe olfactif et de la profondeur du sillon olfactif et une évaluation qualitative de la morphologie du bulbe olfactif, de l'intensité du signal et de l'architecture des filaments nerveux olfactifs ont été effectuées (**Kandemirli *et al.*, 2020**).

Tous les patients étaient anosmiques au moment de l'imagerie sur la base des résultats des tests olfactifs. Au scanner, une opacification de la fente olfactive a été observée dans 73,9% des cas avec une dominance des segments moyen et postérieur. 43,5% des cas avaient des volumes de bulbe olfactif inférieurs à la normale et 60,9% des cas avaient des sillons olfactifs peu profonds. Au total, 54,2% des cas présentaient des changements dans la forme normale en J inversé du bulbe.

Ces patients présentaient des anomalies de la fente olfactive et du bulbe olfactif. Il y avait un pourcentage élevé de dégénérescence du bulbe olfactif (**Kandemirli *et al.*, 2020**).

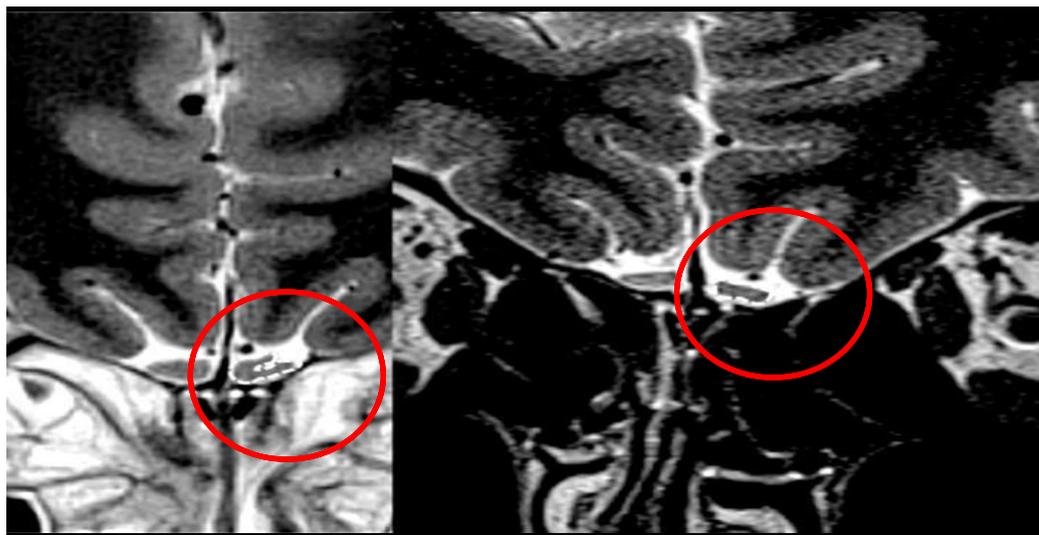


Figure 14 : (a) La configuration normale en forme de J de l'ampoule olfactive peut être vue du côté gauche (délimitée par des flèches pointillées) chez une patiente normale de 20 ans sans dysfonction olfactive. (b) Une patiente de 18 ans atteinte d'anosmie COVID-19 présente des déformations rectangulaires de la morphologie olfactive (délimitée par des flèches pointillées) (**Kandemirli et al., 2020**).

c. Cas 3

Cette étude s'intéresse particulièrement aux marqueurs sérologiques. Elle tient compte de l'âge, le sexe, d'autres symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures, l'intervalle de temps entre le début de la maladie et le début des troubles olfactifs et gustatifs, test sérologique, et le titre de COVID-19 IgM et IgG. Le test sérologique a été réalisé par le kit ELISA PISHTAZTEB.

La population ciblée comprend 72 cas positifs présentant des troubles olfactifs et gustatifs et 36 personnes sans troubles olfactifs et gustatifs. Les deux groupes ont été appariés autant que possible en termes de sexe et de tranche d'âge. Le groupe témoin comprenait des patients qui présentaient des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures au cours de cette période, mais n'ont pas montré de troubles olfactifs ou gustatifs (**Balajelini et al., 2020**).

Dans les deux groupes, 44,44 % étaient des hommes et 55,56 % étaient des femmes. L'âge moyen des malades était de $39,82 \pm 9,82$ et de $39,69 \pm 8,67$ ans chez les témoins. L'intervalle de temps entre le début des symptômes et des troubles olfactifs et gustatifs dans le groupe positif était de 0 à 10 jours. La moyenne de l'intervalle de temps entre le début des troubles olfactifs et gustatifs jusqu'au test sérologique était de $91,11 \pm 16,20$ jours. Le taux d'anticorps IgM-positif dans le groupe des patients malades était de 5,6% et celui du groupe témoin était de 8,3%. Le taux d'anticorps IgG positif était de 44,4 % dans le groupe des patients malades et de 22,2 % dans le groupe témoin. Ainsi, la probabilité d'un titre d'anticorps IgG positif chez les patients du groupe des patients malades était deux fois plus

élevée que celle du groupe témoin. Cela peut indiquer la relation entre les troubles olfactifs et gustatifs avec le coronavirus pendant la période de pandémie de corona à Gorgan (**Balajelini et al., 2020**).

d. Cas 4

Au début du mois de mars 2020, une femme de 63 ans atteinte d'une légère fièvre, avec une asthénie intense, une anosmie et un hypogée. La patiente n'avait pas de comorbidités significatives ni de troubles olfactifs ou gustatifs antérieurs. En 5 jours, la fièvre et l'asthénie ont complètement régressé, tandis que les troubles chimio-sensoriels sont restés inchangés. À la fin du mois de mars, après la détection de plusieurs cas de COVID-19 sur le lieu de travail de la patiente, celle-ci a fait l'objet d'un écouvillonnage nasopharyngé négatif et d'un test sérologique positif pour les immunoglobulines SRAS-CoV-2 IgG et IgM (**Vaira et al., 2020**). En juin, compte tenu de la persistance de l'anosmie pendant plus de trois mois, la patiente a été admise au service de chirurgie maxillo-faciale de l'Hôpital universitaire de Sassari pour des investigations approfondies (**Vaira et al., 2020**). Les tests d'écouvillonnage nasopharyngé et sérologiques ont révélé la positivité seulement pour les IgG du SARS-CoV-2. Les fonctions olfactives et gustatives ont été évaluées avec des tests psychophysiques et ont révélé une anosmie et un hypogée sévère (**Vaira et al., 2020**).

La patiente a d'abord été soumise à une IRM par contraste des cavités nasales et du cerveau. L'examen n'a révélé aucun résultat pathologique ; l'ampoule olfactive et les fissures étaient de volume normal, sans anomalies de signal (figure 15) (**Vaira et al., 2020**).

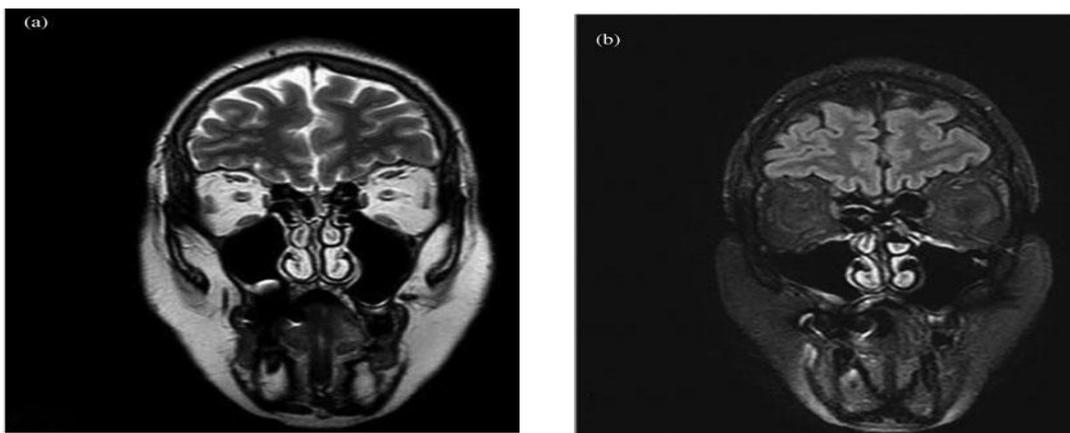


Figure15 : Balayages coronaires de : (a) séquence d'écho de spin rapide pondérée en T2, et (b) récupération d'inversion assistée par fluide pondérée en T2 avec séquence de suppression de graisse. L'imagerie par résonance magnétique n'a révélé aucun résultat pathologique : l'ampoule olfactive et les fissures étaient de volume normal, sans anomalies de signal (**Vaira et al., 2020**).

Après avoir fourni un consentement écrit signé et avoir été informé des risques de l'intervention, la patiente a subi une biopsie de l'épithélium olfactif gauche. L'intervention endoscopique a été effectuée sous anesthésie générale. Au cours de l'intervention, un écouvillon a été effectué directement sur l'épithélium olfactif, ce qui a révélé un résultat négatif pour la COVID-19 résiduelle.

Les sections de biopsie muqueuse mesuraient 8 mm 4 mm. Il y a eu une perte importante d'épithélium de surface (figure 16), sans fibrine de surface ni exsudat inflammatoire (figure 17). L'architecture des glandes de la lamina propria a été maintenue. Un infiltrat inflammatoire lymphocytaire chronique minime était présent (figure 16). Aucun éosinophile ou mastocyte n'a été identifié.

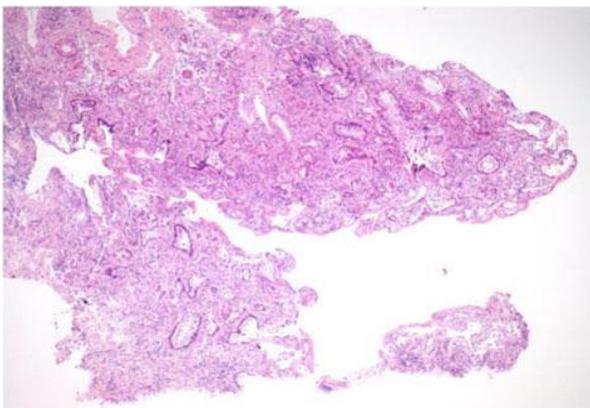


Figure 16 : Coupe histologique G×25.

tache de faible puissance montre une muqueuse dépourvue d'épithélium de surface. Il y a une légère inflammation chronique, mais aucun signe d'inflammation aiguë (Vaira *et al.*, 2020)

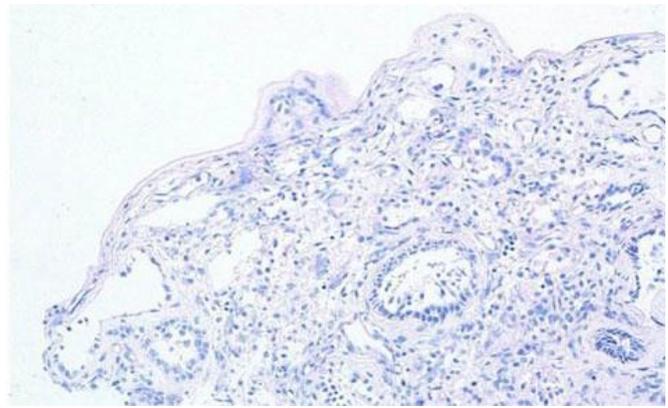


Figure 17: Periodic Acid schiff G×100.

La tache spéciale ne met pas en évidence la membrane superficielle ni l'exsudat inflammatoire (Vaira *et al.*, 2020)

La coloration immunohistochimique des anticorps AE1/AE3 de la pan-cytokératine a démontré que l'épithélium de surface est atténué. Il y avait une forte positivité nucléaire et cytoplasmique pour l'immunotâche S100 dans des cellules dispersées dans des structures, compatibles avec les glandes de Bowman ; la même immunotâche a mis en évidence de petits faisceaux nerveux, probablement d'origine trigéminal.

L'immunomarquage du récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) a révélé une coloration de la membrane focale dans les cellules positives S100 des glandes de Bowman.

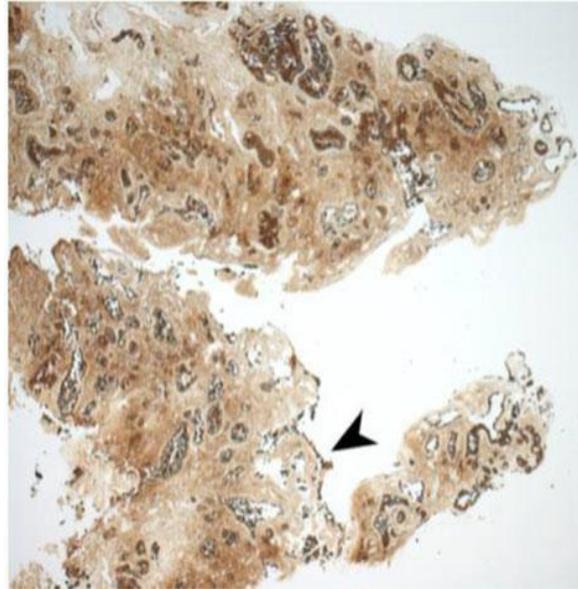


Figure 18 : Coupe histologique G×25.
Immunomarquage montrant des cellules épithéliales résiduelles atténuées, brun taché (pointe de flèche) (Vaira *et al.*, 2020).

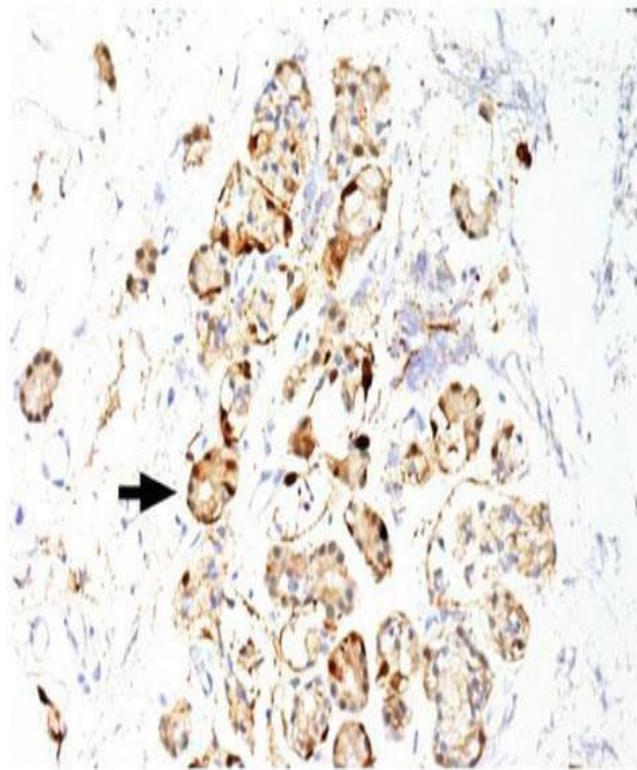


Figure 19 : Coupe histologique G×200.
Immunomarquage montrant une forte positivité nucléaire et cytoplasmique dans les cellules dispersées dans des structures compatibles avec les glandes de Bowman (flèche).
La même immun tache a mis en évidence de petits faisceaux nerveux, d'origine probablement trigéminal (Vaira *et al.*, 2020).

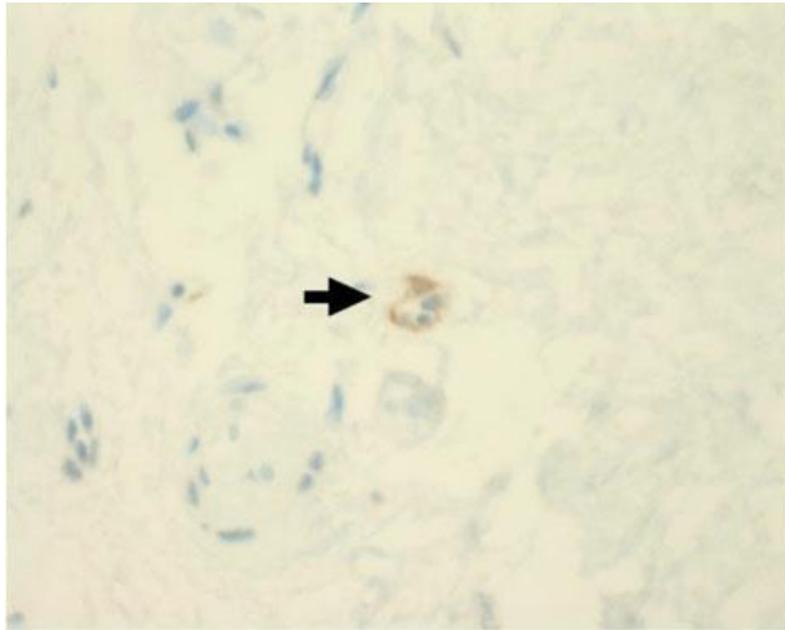


Figure 20 : Coupe histologique G×200

Immunomarquage pour le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) montrant une coloration de la membrane focale dans les cellules positives pour S100 dans les glandes de Bowman (flèche). (**Vaira *et al.*, 2020**)

En effet, la congestion nasale associée aux infections virales des voies respiratoires supérieures entraîne souvent une anosmie passagère. Toutefois, le dysfonctionnement olfactif de la COVID-19 n'est pas typiquement associé aux symptômes de la rhinite ; la cause est plus susceptible d'être due à une lésion de l'épithélium olfactif ou de l'appareil olfactif qu'à une obstruction nasale. La localisation exacte de ces dommages demeure incertaine étant donné la rareté des études histopathologiques portant sur des échantillons prélevés sur des patients atteints de la COVID-19. Dans le cas de cette étude, où l'anosmie a persisté pendant trois mois après l'infection par la COVID-19, les résultats de l'IRM ont exclu toute inflammation macroscopique affectant le bulbe olfactif, la voie ou l'épithélium olfactif. Les résultats suggèrent que la perturbation et la desquamation de l'épithélium olfactif est le mécanisme sous-jacent de la dysfonction olfactive liée à la COVID-19. L'échec de la réparation épithéliale conduit à l'amincissement et la perte des dendrites olfactives. La récupération inégale peut conduire à l'hyposmie et / ou la dysosmie (**Vaira *et al.*, 2020**).

Conclusion Générale

Conclusion générale

L'odeur est considérée comme l'un des sens essentiels pouvant définir l'ego intérieur de l'homme étant donné qu'elle est un outil indispensable dans notre vie quotidienne. L'odeur peut définir les limites entre les professions, les races, les maladies...etc.

La perte d'odorat liée au Covid-19 (anosmie) est déroutante et brutale, néanmoins, elle peut revenir dans la majorité des cas. Aujourd'hui, le diagnostic des degrés d'atteinte peut être réalisé plus efficacement grâce à des kits de test d'odorat permettant de détecter quantitativement les IgG et/ou les IgM dans le sérum d'un patient, ainsi que des examens d'IRM permettant d'évaluer l'aspect de la partie supérieure des fosses nasales des patients anosmiques.

Un pourcentage élevé de patients atteints de troubles olfactifs et gustatifs a été rapporté au cours de la récente pandémie de Covid-19. C'est la raison pour laquelle les systèmes de santé devraient porter une attention particulière à ce symptôme et prévoir un programme spécial de dépistage et d'isolement pour les malades afin de leur assurer une meilleure prise en charges.

D'autre part, les études de recherche en clinique ouvrent des champs d'investigations aussi divers que varié et devraient réaliser des études approfondies et généralisées au lieu des études de cas isolés.

Références

Bibliographiques

Références bibliographiques

A

- **Aimé P. (2010).** Etude de la modulation de la détection olfactive par les états alimentaires et métaboliques, Thèse de doctorat en Neurosciences, Université Claude Bernard Lyon1, 221p.
- **Aoudé I. (2012).** Effets de l'environnement sur la plasticité des neurones olfactifs durant les développements : étude anatomique, moléculaires ; physiologiques et comportementale, Thèse de doctorat en science de la vie, Université de Bourgogne. Dijon, 209p.
- **Atallah E. (2011).** *Transmission des voies olfactives aux cellules réticulospinales de la lamproie.* Mémoire : sciences neurologiques, Université Montréal, 150p.

B

- **Balajelini M.H.T., Vakili M.A., Saeidi M., et al. (2020).** Using anti-sars-cov-2 IgG and IgM antibodies to detect outpatient cases with olfactory and taste disorders suspected as mild form of covid-19: A retrospective survey. *Sn Comprehensive Clinical Medicine*, **2**, 2554-2560.
- **Behdad R. (2015).** Etude expérimentale de neurones de Morris-leclar, Thèse de doctorat en instrumentation et informatique de l'image, Université de Bourgogne, 148p.
- **Bonfils P. (2014).** Odorat : de l'aéroportage au cortex. *Bulletin d'Académie Nationale de Médecine*, **198(6)**, 1109-1122.
- **Bonfils P. (2007).** Physiologie, exploration et troubles de l'olfaction. *EMC (Elsevier mass SAS)*, **20-285**.
- **Bonny V., Maillard A., Mousseaux C., Plaçais L. And Richier Q. (2020).** Covid-19 : physiologie d'une maladie à plusieurs visages. *La revue de La Médecine Interne*, **41(6)**, 375-389.
- **Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., et al. (2020).** Non-Neuronal expression of sars-cov-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying covid-19-associated anosmia. *Science Advances*, **6 (31)**.
- **Bryche B., Albin ST A., Murri S., et al. (2020).** Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by sars-cov-2 in golden syrian hamsters. *Brain behavior and immunity*, **89**, 579-586.
- **Bomback A.S., Raff A.C. (2011).** Olfactory function in dialysis patients; a potential key to understanding the uremic state. *Kidney International*, **80**, 803-805.

C

- **Charpentier L., (2019).** Les soins aromatiques de demain en cosmétique ; Liés à la découverte des récepteurs olfactifs de la peau, Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Limoges, 74p.
- **Chiu A., Fischebein N., Wintermark K.M., et al. (2021).** Covid-19-induced anosmia associated with olfactory bulb atrophy. *Neuroradiology*, **63**, 147-148.

D

- **Dewaele A., (2017).** Effet d'une exposition odorante pré et post-natale sur le développement des préférences médiées par l'olfaction chez la souris-mécanismes de neuromodulation, Thèse de doctorat en Science Animales, Université Paris-Saclay, 194p.
- **Djoumou A., (2013).** Traumatisme crâniens et troubles de l'odorat : IRM et potentiels évoqués olfactifs, Thèse de doctorat en neurosciences, Université Paris_Sud, 113p.
- **Dollmeyer M., (2015).** Etude des atteintes morphofonctionnelles des synapses excitatrices dans la maladie d'Alzheimer : Implication de la voie Cofiline-dépendante, Thèse de doctorat en Neurosciences – Neurobiologie, Université Grenoble Alpes, 149p.
- **Dufour M. H. (2020).** Virus et sphère orl. *Ortho Magazine*, **148**, 25.

E

- **Estelle G. (2019).** L'olfaction canine dans le diagnostic de cancer : Exemple de dépistage de cancer du sein, Thèse de doctorat en Médecine –Pharmacie, Université Claude Bernard - Lyon 1, 136p.

F

- **Foucart S.** *Le nouveau coronavirus s'attaque-t-il aux neurones de l'olfaction ?* [En ligne]. 2020. Disponible sur : <https://www.letemps.ch/sciences/nouveau-coronavirus-sattaquetil-aux-neurones_olfaction>. [Consulté le 26 mai 2021].
- **Fodoulan L., Tuberosa J., Rossier D., et al. (2020).** SARS CoV-2 receptor and entry genes are expressed by sustentacular cells in the human olfactory neuroepithelium. *Elsevier*, **23(12)**.

G

- **Gautheret D.A. (2021).** Tests rapides antigéniques SARS-COV-2 : Définition, Législation d'utilisation, Principes technologiques, Comparaison des performances analytiques et cliniques. *Annales de biologie clinique*, **79**, 2.

H

- **Han A.Y., Mukdad L., Long, J. And Lopez, I. (2020).** Anosmia in covid-19: Mechanisms and significance. *Chemical Senses*, **45(6)**, 423-428.

J

- **Jia HP., Look D.C., Shi L., et al. (2005).** ACE2 receptor expression and severe acuterespiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of humanAirways epithelia. *J.Virol* , **79(23)** , 14614-14621.
- **Jiang K., (2020).** Comment covid-19 provoque la perte de l'odorat ? [En ligne].2020. DisponibleSur :< <http://hms.harvard.edu/news/>>. [Consulté le 21 mai 2021].
- **Jmail N., (2012).** Séparation des activités cérébrales phasiques et oscillatoires en MEG, EEG et EEG intracérébral, Thèse de doctorat en Neurosciences, Université d'Aix-Marseille, 148p.
- **Johnson J.P.** Animal Electricity, circa 1781. the-scientist. [En ligne].2011. Disponible sur : < <https://www.the-scientist.com/foundations/animal-electricity-circa-1781> > [Consulté le 23 août 2021].

K

- **Kandemirli S.D., Altundag A., Yildirimd D., et al. (2021).** Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent covid-19 anosmia. *AcadRadiol*, **28(1)**, 28-35.
- **Kevin J., Clerkin M.D., Justin A., et al. (2020).** Covid-19 and cardiovascular disease. *Ahajournals*, **141**, 1648-1655.

L

- **Lecomte Y., (2019).** Développement microtechnologies pour l'étude du guidage axonal, Thèse de doctorat en Neurosciences, Université de Bordeaux, 124p.

M

- **Manesse C., (2018).** Le déficit olfactif : Le comprendre, le diagnostiquer, et compenser ses effets sur la qualité de vie, Thèse de doctorat en neurosciences, Université Claude Bernard Lyon1,201p.
- **Medani T., (2016).** Contribution à amélioration du modèle de source dans la méthode des éléments finis

pour la résolution du problème direct en électroencéphalographie, Rapport de thèse en électronique, Université Pierre et Marie Curie, 207p.

N

- **Nguyen D.Y., Masson V., Jankoski R., et al. (2021).** De la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique de la perte de l'odorat dans la covid-19. *Le Revue du Praticien*, **71(1)**, 13-9.

O

- **Ouelli A.** le système nerveux central. Researchgate. [En ligne].2015. Disponible sur :< <https://www.Researchgate.net/figure/le-systeme-nerveux-cental> > [Consulté le 19 août 2021].

P

- **Pauline D. (2012).** L'olfaction et son rôle dans les comportements social et reproducteur des rongeurs, phéromones et odortypes : Etude bibliographique, Thèse de doctorat en médecine _ pharmacie, Université Claude Bernard Lyon 1 ; 108p.
- **Poncelet M.J., (2010).** Influence de l'expérience précoce et des connaissances sémantiques acquises sur la perception hédonique de l'odeur : Etudes psychophysiques et neurophysiologiques, Thèse de doctorat en neurosciences, Université ClaudeBernardLyon1.202p.
- **Purves D., Augustine G.J., Fitzpatrick D., and Hall W.C. (2005).** *Neurosciences* Third edition., de boeck.

R

- **Reinhard A., ikonomidis C., broome M., gorostidi F.** anosmie et covid-19. *Rev med suisse*, **16**, 849-51.

S

- **Saïghi S., (2004).** Circuits et systèmes de modélisation analogique de réseaux de neurones biologiques : Application au développement d'outils pour les neurosciences Computationnelles, Thèse de doctorat en électronique, Université Bordeaux I, 153p.
- **Sarmis M., (2013).** Etude de l'activité neuronale : Optimisation du temps de simulation et stabilité des modèles, Thèse de doctorat en automatique, Université de Haute_ Alsace ,224p.

T

- **Torabi A., Mohammadbagheri E., Dilmaghani A., et al. (2020).** Proinflammatory cytokines in the olfactory mucosa result in covid-19 induced anosmia. *Acs Chem. Neurosci*, **11 (13)**, 1909-1913.
- **Tran H. (2019).** Signatures extracellulaires des potentiels d'action neuronaux : Modélisation et analyse,

- **Thomas Liji M.D.** Les amilorides réduisent la réplication virale SARS-COV-2 in vitro. [En ligne].2020. Disponible sur : < <http://www.News-Medical.net> >. [Consulté le 24 aout 2021].

U

- **Urata S., Maruyama J., kishimoto-urata M., et al. (2021).** Regeneration profiles of olfactory epithelium after sars-cov-2 infection in golden syrian hamsters. *AcsChem. Neurosci*, **12(4)**, 589-595.

V

- **Vaira L.A., Hopkins C., Sandison A., et al. (2020).** Olfactory epithelium histopathological findings in long-term coronavirus disease 2019 related anosmia. *The Journal of Laryngology and Otology*, **134(12)**, 1123-1127.

X

- **Xia S., Zhu Y., Liu M., et al. (2020).** Fusion mechanism of 2019nCoV and fusioninhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol*, **17(7)**, 765-767.

Y

- **Yu F., Du L., Ojcius D.M., Pan C. And Jiang, S. (2020).** Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect*, **22(2)**, 74-79.

Z

- **Zakaria M., (2017).** Caractérisation des rôles du co-récepteur de Sonic Hedgehog, Boc, dans le développement et la réparation de la myéline du système nerveux central, Thèse de doctorat en aspects moléculaires et cellulaires de la biologie, Université Paris-Saclay, 205p.
- **Ziegler C.G.K., Allons J., Nyquist S.K., et al. (2020).** Sars-cov-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*, **181(5)**, 1016-1035.
- **Zou DJ., Chesler A., Firestein S. (2009).** How the olfactory bulb got its glomeruli: a just so story? *Nat Rev Neurosci* **10**, 611-618.

Glossaire

Glossaire :

- **Amincissement** : Une diminution d'épaisseur.
- **Asthénie** : Est le terme médical utilisé pour signifier « fatigue ».
- **Atrophie** : Diminution du volume ou du poids d'un organe.
- **Biopsie** : Consiste à prélever un fragment de tissu ou d'organe (peau, foie, poumon, paroi du colon, glande, ganglion, etc.), afin de l'analyser au microscope.
- **BOLD MRI** : Imagerie en fonction du niveau d'oxygénation du sang (BOLD) : est la technique qui reflète les variations locales et transitoires de la quantité d'oxygène transporté par l'hémoglobine en fonction de l'activité neuronal du cerveau
- **Cellule microvillaires** : Elles ont été décrites comme ayant des microvillosités à la Surface de leur membrane, Elles seraient capables de détecter les Neurone récepteur Olfactif morts et d'induire une neurogenèse.
- **Centre cognitif** : Est un centre qui nous permet d'être en interaction avec notre environnement : il permet de percevoir, se concentrer, acquérir des connaissances, raisonner, s'adapter et interagir avec les autres.
- **Congestion nasale** : Nez bouché, se caractérise par une obstruction des voies nasales gênant la respiration par le nez.
- **Dysosmie** : Désignant l'ensemble des affections médicales dans lesquels le sens de l'olfaction est altéré.
- **Écouvillonnage nasopharyngé** : Nettoyage d'une cavité naturelle ou prélèvement d'un échantillon à l'aide d'une petite brosse (un écouvillon).
- **Fibrine** : Protéine filamenteuse produite dans le sang en cas de la lésion tissulaire.
- **Glomérule** : Liaison synaptique d'axones et de dendrites divers (de cellules mitrales, de cellules à panaches, d'inter neurones locaux).
- **Hyposmie** : Est la perte partielle de l'odorat.
- **Le sniffin'sticks test** : est un test psychophysique, Il propose une évaluation semi-objective de l'olfaction d'un patient par 3 sous-tests : test de seuil, test d'identification et test de discrimination d'odeurs, c'est un des outils indispensables pour évaluer les performances olfactives d'un individu.
- **Molécule xénobiotique** : Une molécule présente dans l'organisme vivant mais qui lui est étrangère et qui n'est pas apportée par son alimentation naturelle. C'est le plus souvent une molécule chimique.

- **Les péricytes** : Sont des cellules murales localisées au niveau de la lame basale de l'endothélium des capillaires, qu'elles entourent par de longs prolongements circonférentiels et cytoplasmiques. Elles jouent un rôle dans la régulation métabolique à travers la régulation du débit sanguin au niveau des capillaires et des veinules post-capillaires.
- **Note hédonique** : Le terme hédonique lié au plaisir olfactif. Il fera référence à l'attractivité et les termes d'odeurs 'plaisantes' et 'déplaisantes' seront employés pour caractériser les odeurs attractives et peu attractives respectivement.
- **Opacification** : [Imagerie médicale], utilisation de produits qui permettent de mieux voir certains organes. On utilise cette méthode notamment pour la radiographie, le scanner et l'IRM.
- **Pathologie rhino sinusienne** : Est une inflammation de la muqueuse d'un ou plusieurs cavités sinusiennes.
- **Pauci symptomatique** : Est employé pour décrire l'état d'un patient n'exclut pas la présence d'une pathologie dont les symptômes ne sont pas visibles ou pas mesurables.
- **Phéromones** : Une phéromone est une substance chimique comparable aux hormones, émise par la plupart des animaux et certains végétaux, et qui agit comme un message entre les individus d'une même espèce.
- **Processus mnésique** : Processus qui concerne la mémoire ou des moyens facilitant la conservation des souvenirs (permet : l'Encodage, le Stockage, et la récupération des informations).
- **Rhinite** : Est une inflammation et un gonflement de la muqueuse de nez et se caractérise par un écoulement nasal et une congestion.
- **Rainures olfactives** : elle correspond à un étroit espace aérien, délimité par des parois des os du nez sont donc deux fins passages verticaux situés à la partie supérieure des fosses nasales.
- **Sillon olfactif** : Ou quatrième sillon frontal : est un sillon de la face inférieure du lobe frontal du cerveau.
- **Traitement cognitif** : La cognition est la capacité des êtres vivants à traiter l'information à partir de la perception (stimuli qui nous parviennent du monde extérieur par les sens), Les connaissances acquises par l'expérience et nos caractéristiques subjectives qui nous permettent d'intégrer toutes ces informations pour valoriser et interpréter le monde.
- **Traumatisme crânien** : Définit tout choc reçu à la tête, au niveau du crâne, qui provoque un trouble de la conscience. Chute, agression.

Résumé

Abstract

ملخص

Résumé

Le système olfactif est vital pour les comportements de survie, notamment, la détection et l'appréciation de la qualité des aliments. Notre étude a été particulièrement consacrée à la physiologie olfactive qui comprend quatre étapes : l'aéroportage, les événements périrécepteurs, la transduction et la physiologie olfactive centrale. À chaque étape, des processus physiologiques complexes et variés sont mis en jeu et leur dysfonctionnement peut être à l'origine de nombreux processus pathologiques.

L'anosmie est l'un des symptômes qui se manifeste le plus fréquemment au cours de l'infection par le SRAS-CoV-2 pendant la pandémie de COVID-19. Cependant, le mécanisme cellulaire à l'origine de la perte soudaine de l'odorat n'est pas encore élucidé. Nous nous sommes intéressés aux mécanismes physiopathologiques cellulaires et moléculaires sous-jacents l'anosmie induite par le virus SRAS-CoV-2, en mettant l'accent sur le rôle crucial émergent des cellules sustentaculaires dans l'épithélium olfactif. Nous avons présenté des rapports de cas explorant l'imagerie du bulbe olfactif suite à une atteinte au COVID-19. Les tests sérologiques pourraient servir d'outil supplémentaire qui doivent être associés à ceux de l'imagerie afin de mieux comprendre l'évolution de la maladie.

Mots clé : système olfactif , physiologie, anosmie, COVID-19, cellules sustentaculaires, l'épithélium olfactif, bulbe olfactif.

Abstract

The olfactory system is vital for survival behaviors, in particular for the detection of food and the appreciation of its food quality. Our study was particularly devoted to olfactory physiology which includes four stages: airborne, preceptor's events, transduction and central olfactory physiology. At each stage, complex and varied physiological processes are involved and their dysfunction can be at the origin of many pathological processes.

Anosmia is one of the symptoms which manifests itself most frequently during SARS-CoV-2 infection during the COVID-19 pandemic. However, the cellular mechanism behind the sudden loss of smell is not yet understood. We investigated the cellular and molecular pathophysiological mechanisms underlying the anosmia induced by the SARS-CoV-2 virus, emphasizing the crucial emerging role of sustentacular cells in the olfactory epithelium. We presented case reports exploring scent bulb imaging following COVID-19 injury. Serological testing could serve as an additional tool that needs to be combined with imaging to better understand the course of the disease.

Keywords: olfactory system; physiology, anosmia, COVID-19; sustentacular cells, olfactory epithelium, olfactory bulb

المخلص:

قد كرسنا دراستنا لفهم وتوسيع معرفتنا في فسيولوجيا حاسة الشم والتي تشمل أربع مراحل: المحمولة جواً، والأحداث الحارقة، والتوصيل، وعلم وظائف الأعضاء الشمي المركزي. في كل مرحلة، يتم تضمين عمليات فسيولوجية معقدة ومتنوعة ويمكن أن تكون موضوعاً للعديد من العمليات المرضية.

يعد فقدان الشم أحد أكثر الأعراض انتشاراً لعدوى SARS-CoV-2 أثناء وباء COVID-19؛ ومع ذلك، لم تتم دراسة الآلية الخلوية وراء فقدان المفاجئ للرائحة.

نوضح الآليات الفيزيولوجية المرضية الخلوية والجزيئية الكامنة لفقدان حاسة الشم الناتج عن الفيروس، مع التركيز على الدور الحاسم الناشئ للخلايا الداعمة في الظهارة الشمية.

نقدم تقارير حالة أو سلسلة عن تصوير البصيلة الشمية في الخلل الوظيفي لحاسة الشم لـ COVID-19. يمكن أن يكون الاختبار المصلي بمثابة أداة إضافية ويجب تفسير نتيجتي الاختبار في وقت واحد لتوفير مسار كامل للمرض.

الكلمات المفتاحية: نظام حاسة الشم. علم وظائف الأعضاء، فقدان الشم، COVID-19؛ الخلايا الداعمة، بصيلة شمسية