



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ANNÉE 2022 N°025

***La performance diagnostique des troubles du goût
et de l'odorat dans l'infection à COVID-19 en soins
primaires varie en fonction de la prévalence***

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 24 mars 2022
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Clara CUZIN

Née le 10 décembre 1992
À Paris

Et

Martin FLOQUET

Né le 26 mars 1992
À Boulogne-Billancourt

Sous la direction du **Docteur Hubert Maisonneuve**



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président	Pr Frédéric FLEURY
Présidente du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pr Carole BURILLON
Directeur Général des services	M. Pierre ROLLAND

Secteur Santé :

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est	Pr Gilles RODE
Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux	Pr Carole BURILLON
Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques (ISPB)	Pr Christine VINCIGUERRA
Doyenne de l'UFR d'Odontologie	Pr Dominique SEUX
Directeur de l'Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Dr Xavier PERROT

Secteur Sciences et Technologie :

Administratrice Provisoire de l'UFR BioSciences	Pr Kathrin GIESELER
Administrateur Provisoire de l'UFR Faculté des Sciences Et Technologies	Pr Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	M. Yannick VANPOULLE
Directeur de Polytech	Pr Emmanuel PERRIN
Directeur de l'IUT	Pr Christophe VITON
Directeur de l'Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	M. Nicolas LEBOISNE
Directrice de l'Observatoire de Lyon	Pr Isabelle DANIEL
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat et de l'Education (INSPé)	M. Pierre CHAREYRON
Directrice du Département Composante Génie Electrique et Procédés (GEP)	Pr Rosaria FERRIGNO
Directeur du Département Composante Informatique	Pr Behzad SHARIAT TORBAGHAN
Directeur du Département Composante Mécanique	Pr Marc BUFFAT

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2021/2022

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
BRETON compter du 01/01/2022)	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (en retraite à
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
DUCERF	Christian	Chirurgie viscérale et digestive
FINET	Gérard	Cardiologie
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
LACHAUX	Alain	Pédiatrie
LERMUSIAUX	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LINA	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MIOSSEC	Pierre	Immunologie
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
MOULIN	Philippe	Nutrition
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Physiologie
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
ZOULIM	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

ARGAUD	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BOILLOT	Olivier	Chirurgie viscérale et digestive
CHEVALIER	Philippe	Cardiologie
COLIN	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
COTTIN	Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'AMATO	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophtalmologie
DOUEK	Charles-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion
DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du

EDERY	Charles Patrick	vieillessement ; médecine générale ; addictologie
FROMENT	Caroline	Génétique
GAUCHERAND	Pascal	Physiologie
GUEYFFIER	François	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HONNORAT	Jérôme	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
KODJIKIAN	Laurent	Neurologie
MABRUT	Jean-Yves	Ophtalmologie
MERTENS	Patrick	Chirurgie générale
MORELON	Emmanuel	Anatomie
RODE	Gilles	Néphrologie
SCHOTT-PETHELAZ	Anne-Marie	Médecine physique et de réadaptation
TRUY	Eric	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TURJMAN	Francis	Oto-rhino-laryngologie
		Radiologie et imagerie médicale

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Première classe

ADER	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
AUBRUN	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BADET	Lionel	Urologie
BERTHEZENE	Yves	Radiologie et imagerie médicale
BESSEREAU	Jean-Louis	Biologie cellulaire
BRAYE	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
BUZLUCA DARGAUD	Yesim	Hématologie ; transfusion
CALENDER	Alain	Génétique
CHAPURLAT	Roland	Rhumatologie
CHARBOTEL	Barbara	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	Marc	Urologie
COTTON	François	Radiologie et imagerie médicale
DAVID	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DEVOUASSOUX	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
DI FILLIPO	Sylvie	Cardiologie
DUBERNARD	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUBOURG	Laurence	Physiologie
DUCLOS	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUMORTIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
FANTON	Laurent	Médecine légale
FAUVEL	Jean-Pierre	Thérapeutique
FELLAHI	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
FERRY	Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
FOURNERET	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	Marc	Neurochirurgie
GUIBAUD	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
HOT	Arnaud	Médecine interne
JACQUIN-COURTOIS	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
JAVOUHEY	Etienne	Pédiatrie
JUILLARD	Laurent	Néphrologie
JULLIEN	Denis	Dermato-vénéréologie
KROLAK SALMON	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
LEJEUNE	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ;
MERLE	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MICHEL	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
NICOLINO	Marc	Pédiatrie

PERETTI	Noël	Nutrition
PICOT	Stéphane	Parasitologie et mycologie
PONCET	Gilles	Chirurgie viscérale et digestive
POULET	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
RAVEROT	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
RAY-COQUARD	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
ROBERT	Maud	Chirurgie digestive
ROMAN	Sabine	Physiologie
ROSSETTI	Yves	Physiologie
ROUVIERE	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
ROY	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	Mohamed	Psychiatrie d'adultes et addictologie
SCHAEFFER	Laurent	Biologie cellulaire
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
VANHEMS	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	Sandra	Neurologie
WATTEL	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
COUR	Martin	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUCRAY	François	Neurologie
EKER	Omer	Radiologie ; imagerie médicale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GLEIZAL	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LESCA	Gaëtan	Génétique
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MOKHAM	Kayvan	Chirurgie viscérale et digestive
MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PIOCHE	Mathieu	Gastroentérologie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THIBAUT	Hélène	Cardiologie

VENET	Fabienne	Immunologie
VOLPE-HAEGELEN	Claire	Neurochirurgie

**Professeur des Universités
Classe exceptionnelle**

PERRU	Olivier	Épistémologie, histoire des sciences et techniques
-------	---------	--

**Professeur des Universités - Médecine Générale
Première classe**

FLORI	Marie
LETRILLIART	Laurent

**Professeur des Universités - Médecine Générale
Deuxième classe**

ZERBIB	Yves
--------	------

Professeurs associés de Médecine Générale

FARGE	Thierry
LAINÉ	Xavier

Professeurs associés autres disciplines

CHVETZOFF	Gisèle	Médecine palliative
GAZARIAN	ARAM	Chirurgie Orthopédique

Professeurs émérites

BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
COCHAT	Pierre	Pédiatrie (en retraite à compter du 01/03/2021)
CORDIER	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEGRIER	Claude	Hématologie ; transfusion
PUGEAT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

Maîtres de Conférence - Praticiens Hospitaliers

Hors classe

BENCHAIB	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
BRINGUIER	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
LE BARS	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
PERSAT	Florence	Parasitologie et mycologie
PIATON	Eric	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
STREICHENBERGER	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Maîtres de Conférence - Praticiens Hospitaliers

Première classe

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARRIERE	Sybil	Nutrition
COUTANT	Frédéric	Immunologie
COZON	Grégoire	Immunologie
CURIE	Aurore	Pédiatrie
DURUISSEAUX	Michaël	Pneumologie
ESCURET - PONCIN	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LEMOINE	Sandrine	Physiologie
PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK-GUILLEM	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BOUTY	Aurore	Chirurgie infantile
CORTET	Marion	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HAESEBAERT	Frédéric	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
JACQUESSON	Timothee	Anatomie
LACOIN REYNAUD	Quitterie	Médecine interne ; gériatrie ; addictologie
LILLOT	Marc	Anesthésiologie, Réanimation, Médecine d'urgence
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie
ROUCHER BOULEZ	Florence	Biochimie et biologie moléculaire
SIMONET	Thomas	Biologie cellulaire
VILLANI	Axel	Dermatologie, vénéréologie

Maître de Conférences

Classe normale

DALIBERT	Lucie	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
GOFFETTE	Jérôme	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
LASSERRE	Evelyne	Ethnologie préhistoire anthropologie
LECHOPIER	Nicolas	Epistémologie, histoire des sciences et techniques
NAZARE	Julie-Anne	Physiologie
PANTHU	Baptiste	Biologie Cellulaire
VIALLO	Vivian	Mathématiques appliquées
VIGNERON	Arnaud	Biochimie, biologie
VINDRIEUX	David	Physiologie

Maitre de Conférence de Médecine Générale

CHANELIERE	Marc
LAMORT-BOUCHE	Marion

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

BREST	Alexandre
DE FREMINVILLE	Humbert
PERROTIN	Sofia
PIGACHE	Christophe
ZORZI	Frédéric

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 1^{ère} classe)

BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophtalmologie,
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie,
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale,
LAFRASSE RODRIGUEZ- Claire	Biochimie et Biologie moléculaire,
LINA Gérard	Bactériologie,
MION François	Physiologie,
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale,
RUFFION Alain	Urologie,
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie,
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques,
THOMAS Luc	Dermato-Vénérologie,
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie,
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 2^{ème} classe)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive,
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie,
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales,
FOUQUE Denis	Néphrologie,
GILLY François-Noël	Chirurgie générale,
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence,
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie,
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile,
NICOLAS Jean-François	Immunologie,
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion,
SIMON Chantal	Nutrition,
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1^{ère} Classe)

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence,
BARREY Cédric	Neurochirurgie,
BERARD Frédéric	Immunologie,
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie,

BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie,
CERUSE Philippe	O.R.L.,
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie,
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile,
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie,
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire,
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho,
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire,
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes,
FRANCO Patricia	Physiologie – Pédiatrie,
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie,
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cellulaire,
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie,
KASSAI KOUPAI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique,
LANTELME Pierre	Cardiologie,
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire,
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale,
LONG Anne	Médecine vasculaire,
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation,
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique,
PAPAREL Philippe	Urologie,
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie,
REIX Philippe	Pédiatrie,
RIOUFOL Gilles	Cardiologie,
SANLAVILLE Damien	Génétique,
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique,
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique,
TAZAROURTE Karim	Médecine Urgence,
THAI-VAN Hung	Physiologies – ORL,
THOBOIS Stéphane	Neurologie,
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
WALLON Martine	Parasitologie mycologie,
WALTER Thomas	Gastroentérologie – Hépatologie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BACHY Emmanuel	Hématologie,
BELOT Alexandre	Pédiatrie,
BOHE Julien	Réanimation urgence,
BOSCHETTI Gilles	Gastro-entérologie Hépat.
BREVET-QUINZIN Marie	Anatomie et cytologie pathologiques,
CHO Tae-hee	Neurologie,
COTTE Eddy	Chirurgie générale,
COURAND Pierre-Yves	Cardiologie,
COURAUD Sébastien	Pneumologie,
DALLE Stéphane	Dermatologie,
DEMILY Caroline	Psy-Adultes,
DESESTRET Virginie	Histo.Embryo.Cytogénétique,
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie,
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques,
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
FASSIER Jean-Baptiste	Méd. Santé au travail,

FRIGGERI Arnaud	Anesthésie Réa.Méd.
GHEQUIERES Hervé	Hématologie,
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile,
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. Santé,
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique – Médecine Interne,
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie,
MARIGNIER Romain	Neurologie,
MAUCORT BOULCH Delphine	Biostat.Inf. Méd.
MILOT Laurent	Radiologie Imagerie Médicale
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie,
PASSOT Guillaume	Chirurgie Générale,
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale,
PINKELE CAUSSY Cyrielle	Nutrition
ROLLAND Benjamin	Addictologie
ROSSIGNOL Audrey	Immunologie
ROUSSET Pascal	Radiologie imagerie médicale,
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologies pathologiques,
VOLA Marco	Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire,
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation.
YOU Benoît	Cancérologie,

PROFESSEUR ASSOCIE sur Contingent National

PIERRE Bernard	Cardiologie,
----------------	--------------

PROFESSEUR ASSOCIE – Autre Discipline

Pr PERCEAU-CHAMBARD,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (2^{ème} Classe)

BOUSSAGEON Rémy,
ERPELDINGER Sylvie,

PROFESSEURS ASSOCIES - MEDECINE GENERALE

DUPRAZ Christian,
PERDRIX Corinne,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire,
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion,
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques,
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction,
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
RABODONIRINA Meja	Parasitologie et Mycologie,
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1^{ère} Classe)

BRUNEL SCHOLTES Caroline
COURY LUCAS Fabienne
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam
DUMITRESCU BORNE Oana
HAFLON DOMENECH Pierre-Yves
JAMILLOUX Yvan
LOPEZ Jonathan
MAUDUIT Claire
MILLAT Gilles
PERROT Xavier
PETER DEREK Laure
PONCET Delphine
PUTOUX DETRE Audrey
RASIGADE Jean-Philippe
SKANJETI Andréa
SUJOBERT Pierre
VALOUR Florent

Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière,
Rhumatologie,
Anatomie et cytologie pathologiques,
Bactériologie Virologie,
Pédiatrie,
Médecine Interne Gériatrie et Addictologie
Biochimie Biologie Moléculaire,
Cytologie – Histologie,
Biochimie et Biologie moléculaire,
Physiologie – Neurologie,
Physiologie,
Biochimie, Biologie cellulaire,
Génétique
Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière,
Biophysique. Médecine nucléaire.
Hématologie – Transfusion,
Mal infect.

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

AUFFRET Marine
BERHOUMA Moncef
BOLZE Pierre-Adrien
CHATRON Nicolas
DANANCHE Cédric
JAMILLOUX Yvan
KEPENEKIAN Vahan
KOPPE Laetitia
LE BOSSE Fanny
LE QUELLEC Sandra
PERON Julien
PUTOUX DETRE Audrey
RAMIERE Christophe
SUBTIL Fabien
VISTE Anthony
WOZNY Anne-Sophie

Pharm.fond.pharm clinique,
Neurochirurgie,
Gynécologie Obstétrique,
Génétique,
Epidémiologie. économie de la santé,
Médecine Interne – Gériatrie,
Chirurgie Viscérale et Digestive,
Néphrologie,
Gastro-Hépatologie
Hématologie transfusion,
Cancérologie ; radiothérapie,
Génétique,
Bactériologie-virologie,
Bio statistiques,
Anatomie,
Biochimie biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

BENEDINI Elise,
DEPLACE Sylvie,

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANDRE Patrice
ANNAT Guy
ECOCHARD René
FLANDROIS Jean-Pierre
LAVILLE Martine

Bactériologie – Virologie,
Physiologie,
Bio-statistiques,
Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière,
Nutrition – Endocrinologie,

LAVILLE Maurice
LLORCA Guy
MALICIER Daniel
MATILLON Yves
MOYEN Bernard
PACHECO Yves
PRACROS Jean-Louis
SAMARUT Jacques
TEBIB Jacques

Thérapeutique – Néphrologie,
Thérapeutique,
Médecine Légale et Droit de la santé,
Epidémiologie, Economie Santé et Prévention,
Orthopédiste,
Pneumologie,
Radiologie et Imagerie Médicale,
Biochimie et Biologie moléculaire,
Rhumatologie,

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A notre présidente du jury, Madame la Professeure Sylvie Erpeldinger, pour son écoute bienveillante et ses conseils pertinents,

Au Professeur Yves Zerbib, pour votre disponibilité, votre expertise et votre place en tant que directeur du DES de médecine générale pendant de nombreuses années,

Au Professeur Sébastien Couraud, votre présence au sein de notre jury et votre patience nous honorent,

Au Docteur Hubert Maisonneuve, mon directeur de thèse, maître de stage SASPAS et collègue à présent, qui restera ma “petite voix” interne lorsque je tergiverse en consultation. Tu es un immense pédagogue, un médecin singulier, dont j’ai eu la chance de croiser le chemin. Je ne suis définitivement plus la même depuis que j’ai pu évoluer au fil de tes remarques vives et perçantes.

A l’équipe de recherche à l’origine de ce travail, en particulier à Julie Lourdaux, Paul Sebo, Dagmar Haller et Amir Moussa pour la qualité de nos échanges,

Aux médecins qui m’ont vue grandir, aux urgences de Montélimar, au service de médecine polyvalente de Givors qui tient tant bien que mal et dont je garde un très bon souvenir, une dédicace spéciale aux pharmaciennes Elisa et Sylvie, au service de pédiatrie de l’hôpital de Villefranche-sur-Saône, au service de gynécologie de l’hôpital d’Aubenas.

A Mathieu et Charlotte, au soin que vous mettez à nous accompagner en douceur dans le monde de la médecine, à votre présence chaleureuse, aux modèles que vous êtes.

A Benoît Tudrej, qui fait rentrer le soleil au travail.

Au professeur Phillipe Lévy, dont le souvenir m’a accompagnée tout au long de mon cursus, pour le médecin et l’homme que vous êtes auprès des patients et des collègues qui vous entourent,

A la Faculté de Bichat-Lariboisière, à ses parts d'ombre et de lumière, aux sacrifices et aux grands moments de vie que j'y ai laissés,

* * *

Merci Martin, frère d'imposture et compagnon de galère, ami avant tout, dont la sensibilité et l'humour me portent un peu plus chaque jour. Si c'était à refaire, je choisirais ce même duo !

A ma mère, phare au milieu de la tempête, d'un soutien et d'une tendresse inconditionnels, modèle d'intégrité et de joie quotidienne,

A mon père, à qui je dois mon caractère franc, curieux, fougueux, intempestif et têtu, et qui m'a toujours montré à sa manière, qu'il serait présent quoiqu'il arrive,

A Laurence, meilleure belle-mère de tous les temps, confidente de choix, facétieuse née, qui m'apprend chaque jour à vivre avec mes choix et à chérir la vie,

A Denis, qui m'a accueillie dans la famille Bérudeau avec chaleur et sincérité, sacré Doud's,

A ma grande sœur Elise, que j'aimerais voir plus souvent, et que j'aime tout court,

A la famille Clause, à ceux qui nous manquent, à mes cousines chéries que j'aime comme des sœurs,

Aux amis de toujours, autrement nommés « les copains des Lilas », ma fratrie favorite ...

Céphise, et ses mille talents, sa générosité et sa détermination qui ferait bouger une montagne,

David, et ses apparitions clownesques à mourir de rire, sa gentillesse et ses valeurs ambitieuses,

Jeanne, que j'admire pour sa profonde réflexivité et son sens moral, et qui me fait grandir, merci pour ta patience et ton soutien dans les moments difficiles ... et les heureux !

Justin, sans qui l'ambiance serait moins savoureuse, pour la joie que tu apportes et nos échanges enrichissants,

Louise, et ta profondeur d'âme, comme un guide, au fil des années. Merci pour ta générosité, ton amour des émotions et ton pardon aussi,
Margaux, amie précieuse, pleine de ressources en toutes circonstances, qui donne envie d'aller au bout de ses projets,
Paul, que je découvre pas-à-pas, qui me surprend par son écoute et son optimisme à toute épreuve,
Salomé, qui rayonne et qui sait communiquer sa joie, dont j'admire la répartie et la sensibilité,
Thibault, à ton âme créative et à ton sens du groupe qui le soude un peu plus chaque jour,
Vive Saint-Denis-lès-Martel !
Mahaut, Lucille, Camille et Pauline, à notre amitié soudée dans l'enfance, au plaisir que j'ai à vous voir,

Ma chère Kenza, et nos discussions sur le sens de la vie dont je ne me lasse pas, la conviction que tu seras toujours là,
Margaux, ta curiosité et ton œil attentif d'artiste,

Aux amis de Lyon, qui ont fait briller ces années d'internat d'un éclat de fête, de rire et de découvertes en tout genre,
Baptiste, imprésario de chaque instant, ami fidèle, qui noie avec brillo mes râleries dans le jeu, l'humour de l'absurde, et l'improvisation !
Marion, qui veille sur chacun d'entre nous, qui brille par son intelligence, sa maturité, sa malice, son envie de construire et de rassembler,
Maïti, à ton sens du partage, à celui que tu donnes à notre amitié qui m'est si chère,
Clara, ton énergie à toute épreuve, ta vie en musique et tes attentions me ravissent,
Juliette, bijou d'humour et de douceur, un cœur de Luttun qui en jette !
Julien, l'épicurien, sourire et mélodie aux lèvres, prêt à embellir l'instant,
Juan et Tincho, duo merveilleux, que no cambien nada !

A la coloc' du 100 Cours Lafayette, à ces souvenirs précieux,
Ma chère Cécile, à l'amitié que tu soignes avec amour, à ton accueil presque familial, à ta légèreté qui calme la colère,
Morgane, ta détermination hors normes, tes valeurs amicales, nos rires et nos peines partagés,
Elodie, ta présence lumineuse et la paix que tu sais apporter, à ce qui nous attend,
Camille, à nos souvenirs brésiliens, ton âme heureuse de vivre entourée des tiens,

Marion, coup de cœur immédiat, à ce sourire ironique de Titi inimitable, et ces analyses à deux que je chéris tant,
Amandine, pétillante et drôlissime, on se sent bien quand t'es là,
Morgane et ces moments de partage que tu sais si bien créer,
Florian, ton amour des jeux et ton écoute attentive,
Marine que j'ai retrouvée, avec bonheur,
Aux autres montiliens, à ce semestre de folie !

A la troupe des thésards, Aurel et ses débats coriaces, Bastien et sa vivacité d'esprit, Gabriel que j'aime titiller, Jilou le sage confident, Johann pour ta gentillesse, Mathieu, Salambo et ses punch-lines et nos précieux échanges, Thomas et son amour de la montagne partagé,

Tom, au souvenir de Cassiopée, à la magie de l'Ardèche, à l'homme génial que tu es, à ce qu'on apprend de l'autre, à l'avenir,

Aux copains de l'externat,
Eléonore, femme extraordinaire, qui sait témoigner son amour des autres,
Nora, je viendrai à Nantes pour partager encore ces moments d'échanges et de rires auxquels je tiens,
Maud, Jérémie et nos souvenirs ébisoliens,
Emma, nos discussions franches et aux moments lyonnais futurs,
Cyrielle, à tes qualités humaines stupéfiantes, à nos souvenirs de D4, belle année passée ensemble malgré tout,
Mathieu, parrain choisi, que je retrouve avec plaisir à Lyon.

LISTE DES ABREVIATIONS

AUC : area under curve (= aire sous la courbe)

courbe ROC : receiver operating characteristics

CI : intervalle de confiance

CNGE : Collège National des Généralistes Enseignants

RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction

OR : odds ratio

PD : performance diagnostique

RV : rapport de vraisemblance

TGO : troubles du goût et de l'odorat

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	21
2	MATERIEL ET METHODES	22
2.1	<i>Design de l'étude</i>	22
2.2	<i>Population</i>	22
2.3	<i>Outils de recueil des données</i>	22
2.4	<i>Méthode diagnostique</i>	23
2.5	<i>Mode de recueil des données</i>	23
2.6	<i>Analyses statistiques</i>	24
2.7	<i>Aspects éthiques et confidentialité</i>	24
2.8	<i>Répartition des tâches</i>	24
3	RESULTATS	25
4	DISCUSSION	28
4.1	<i>Résumé du résultat principal</i>	28
4.2	<i>Comparaison avec la littérature</i>	28
4.2.1	<i>En faible prévalence</i>	28
4.2.2	<i>En forte prévalence et en fonction du type de population</i>	29
4.3	<i>Place des troubles du goût et de l'odorat dans le diagnostic de l'infection à COVID-19</i>	31
4.4	<i>Si les TGO seuls sont insuffisants pour le diagnostic, qu'en est-il des autres signes cliniques ?</i>	34
4.4.1	<i>Symptômes isolés</i>	34
4.4.2	<i>Scores de prédiction clinique</i>	35
4.5	<i>Forces et faiblesses de l'étude</i>	35
4.5.1	<i>Forces</i>	35
4.5.2	<i>Faiblesses</i>	36
4.6	<i>Messages pour la pratique</i>	37
4.7	<i>Messages pour la recherche</i>	37
5	CONCLUSION	38
6	BIBLIOGRAPHIE	39
7	ANNEXES	46
7.1	<i>Annexe 1</i>	46
7.2	<i>Annexe 2</i>	47
7.3	<i>Annexe 3</i>	48
7.4	<i>Annexe 4</i>	49

1 INTRODUCTION

Dans les premiers mois qui ont suivi l'émergence de la pandémie de Sars-Cov-2 en 2019, de nombreuses études ont détaillé les signes cliniques de l'infection (1–3), mettant rapidement en évidence une prévalence élevée des troubles du goût et de l'odorat (TGO) (4–6). Celle-ci serait estimée de 41 à 52% pour les troubles de l'odorat, et de 38 à 44% pour les troubles du goût (7–9).

Les études qui s'intéressent à la physiopathologie de l'infection ont montré un fort tropisme du Sars-Cov-2 pour le système ORL(10,11) notamment via le récepteur ACE2. La protéine S1 du virus Sars-Cov-2 lui permettrait d'adhérer à la cellule hôte en interagissant avec ce récepteur (12). Son expression 200 à 700 fois plus élevée dans le neuro-épithélium olfactif que dans l'épithélium nasal ou trachéal (13) pourrait expliquer les manifestations ORL retrouvées au cours d'une infection par le Sars-Cov-2.

Parallèlement, depuis le début de l'épidémie, le gold standard pour le dépistage d'une infection à COVID-19 reste la RT-PCR dont l'accès a été limité à différentes reprises au cours de l'épidémie en raison de paramètres multiples : indications pour réaliser le test restreintes, rupture de stock pendant les pics épidémiques, faibles densités de centre de dépistage en zone rurale ... De plus, l'arrivée des tests antigéniques et des auto-tests a questionné la performance des tests diagnostiques et la stratégie à adopter pour les utiliser de façon optimale (14).

Il paraissait donc pertinent de poursuivre les recherches sur des aspects cliniques permettant d'identifier précocement les cas. De fait, les troubles du goût et de l'odorat semblaient tellement fréquents que les chercheurs se sont intéressés à leur intérêt concernant le diagnostic, démontrant une forte association avec l'infection (15–17).

Les TGO ont ainsi rapidement été assimilés à un symptôme clef du diagnostic, tant pour les praticiens que pour la population générale, à travers les campagnes de santé publique. Néanmoins, l'analyse de la littérature ne permet pas de délivrer de message clair quant à la place des troubles du goût et de l'odorat dans la stratégie diagnostique de l'infection.

D'autre part, il n'existe pas à notre connaissance d'étude portant sur la performance diagnostique des TGO en fonction de la prévalence de l'infection. Nous avons souhaité

comparer cette caractéristique en période de forte prévalence versus faible prévalence (< 5%) en soins primaires(18).

2 MATERIEL ET METHODES

2.1 Design de l'étude

Cette étude transversale prospective a été menée en soins primaires dans deux régions françaises, Lyon et Marseille.

En France, début mars 2020, les tests PCR étaient réalisés majoritairement en milieu hospitalier. Nous avons pu nous rapprocher des premiers laboratoires lyonnais qui recevaient des patients ambulatoires pour les prélever par écouvillonnage naso-pharyngé. Courant avril 2020, nous avons souhaité élargir notre échantillon en étendant le recueil à d'autres régions et avons inclus des laboratoires marseillais. Il y avait deux laboratoires à Lyon et six à Marseille.

2.2 Population

La population d'étude était constituée de patients adressés au laboratoire par leur médecin généraliste, ou consultant spontanément lorsqu'ils étaient professionnels de santé. Les indications de réalisation de PCR se conformaient initialement à une liste publiée par le ministère de la santé et solidarité (Annexe1) correspondant alors aux facteurs de risque de forme grave identifiés. Dans un second temps les indications ont été élargies à des motifs plus variés : patients symptomatiques, cas contact, départ en voyage, bilan pré-hospitalier.

Tous les patients se présentant au laboratoire étaient éligibles à l'étude, il n'y avait ni échantillonnage ni critère d'exclusion.

2.3 Outils de recueil des données

Les données étaient recueillies à partir de trois documents différents. D'une part un questionnaire pré-rempli concernant les données descriptives générales de la population : sexe, âge, date d'apparition des symptômes et indications de la PCR (Annexe 2), d'autre part un questionnaire concernant leurs signes cliniques (Annexe 3). Les comorbidités étaient

recueillies à partir des indications de la RT-PCR mentionnées sur l'ordonnance ou de la déclaration spontanée par le patient au personnel du laboratoire. Nous souhaitons étudier certains signes rencontrés en pratique par les médecins généralistes et non décrits dans la littérature en mars 2020. Ce questionnaire a été conçu en colligeant les expériences décrites sur les réseaux sociaux et via une mailing list de jeunes chercheurs en médecine générale. Pour notre questionnaire, nous avons remplacé les termes médicaux par des termes vulgarisés : sécheresse nasale, sécheresse de gorge, nez bouché ou qui coule, agueusie ou hypogueusie (perte de goût), anosmie ou hyposmie (perte de l'odorat), maux de tête, fièvre, douleur de la poitrine, oppression de la poitrine, selles liquides.

Enfin, les investigateurs avaient à disposition l'ordonnance du médecin généraliste, mentionnant souvent la présence de comorbidités et/ou de symptômes.

2.4 Méthode diagnostique

Le diagnostic de COVID-19 était basé sur les résultats de RT-PCR en utilisant des échantillons obtenus par prélèvement nasopharyngé. Deux kits diagnostiques ont été utilisés dans l'étude : TAllplex 2019-nCoV Assay kit (SEEGENE) pour la détection de RdRP et des gènes N spécifiques du SARS-CoV-2 et du gène E pour tous les Sarbecovirus incluant SARS-CoV-2, et Cobas SARS-CoV-2 Assay kit (ROCHE) pour la détection du gène ORFlab spécifique du SARS-CoV-2 et du gène E pour tous les Sarbecovirus incluant le SARS-CoV-2.

2.5 Mode de recueil des données

Le personnel des laboratoires remplissait les questionnaires après avoir interrogé les patients concernant leurs caractéristiques socio-démographiques, leurs comorbidités et également les questionnaires concernant leurs symptômes. Les données collectées par les laboratoires nous étaient ensuite transmises pour faire la synthèse des informations contenues dans les trois documents.

Les données papier ont été retranscrites dans une base de données informatique, soit directement (laboratoire lyonnais), soit à travers un masque de saisie (laboratoire marseillais) via le logiciel Qualtrics® (Annexe 4). Nous échangeons avec les laboratoires pour récupérer le maximum de données manquantes.

Nous avons utilisé des tables de fréquence pour résumer les données socio-démographiques, excepté pour l'âge (rang médian).

2.6 Analyses statistiques

Nous avons d'abord étudié l'association entre chaque symptôme rapporté et la positivité de la PCR en analyse univariée pour s'affranchir de facteur de confusion. Nous avons ensuite évalué l'association entre les symptômes suivants : troubles de l'odorat, troubles du goût, troubles de l'odorat et du goût, troubles de l'odorat ou du goût et l'infection à Sars-Cov-2 en utilisant une régression logistique ajustée sur le genre, le groupe d'âge et le clustering sur les différents laboratoires. Nous avons ensuite étudié la performance diagnostique des troubles du goût et/ou de l'odorat en calculant la sensibilité, la spécificité, la courbe ROC, et les rapports de vraisemblance positif et négatif. L'ensemble des analyses a été effectué sur deux périodes (première période = forte prévalence de l'infection : 24 mars au 15 avril 2020 ; deuxième période = faible prévalence : 16 avril au 9 juin 2020) en utilisant le logiciel STATA 15.1 (College station USA).

2.7 Aspects éthiques et confidentialité

Toutes les données collectées étaient confidentialisées à la source et aucune donnée nominative n'était présente dans la base de données. Avant de remplir le questionnaire, les patients participants étaient invités à lire la notice d'information et à donner leur consentement par écrit. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE) à la date du 14 Avril 2020.

2.8 Répartition des tâches

Nous avons travaillé avec l'équipe de Genève à l'élaboration du protocole de recherche et à la discussion sur la conception des méthodes.

Concernant le recueil des données, le Dr Julie Lourdaux nous transmettait au fur et à mesure des fichiers Excel contenant les données socio-démographiques des patients, le résultat de leur RT-PCR et la date d'apparition des symptômes, que nous complétions à l'aide des questionnaires et des ordonnances joints. Nous avons saisi l'intégralité des données des 2514 patients, à mesure de la réception de chaque nouveau fichier. Nous nous répartissions les données à saisir au moment de leur réception. Nous avons effectué un nettoyage des données de façon systématique, en codant les données manquantes ou erronées par exemple, pour faciliter l'analyse statistique. Chacun relisait la saisie de l'autre pour assurer un minimum d'erreurs.

Nous étions en contact régulier avec le docteur Paul Sebo qui s'occupait de l'analyse statistique et Amir Moussa concernant l'utilisation du logiciel Qualtrics®.

L'interprétation et la discussion des résultats ont été effectuées de façon conjointe, sous la direction du Dr Hubert Maisonneuve uniquement. La thèse a été rédigée par chacun d'entre nous à part égales, de même que la constitution de la bibliographie nécessaire pour définir nos objectifs et comparer notre recherche à la littérature.

3 RESULTATS

Entre le 24 mars et le 9 juin 2020, nous avons inclus consécutivement 2514 patients. 1543 patients ont été recrutés à Lyon (61%) et 971 à Marseille (39%). Parmi eux, 272 patients ont été testés positifs pour le Sars-Cov-2. Le tableau 1 résume les caractéristiques socio-démographiques et les comorbidités des patients en fonction de chaque période. Sur la période 1, la population comptait majoritairement des femmes (65%) et l'âge médian était de 45 ans, tandis que la deuxième période comptait 55% de femmes avec un âge médian de 42 ans. Près d'un patient sur deux était porteur d'au moins une comorbidité sur la première période (47%), contre 14% pour la deuxième période, mais en tenant compte d'un nombre important de données manquantes. La proportion de tests positifs était de 23 % lors de la première période du recueil de données (N = 224/970) et de 3% pendant la deuxième période de données (N = 48/1521). Pendant la première période, chez les personnes avec un trouble du goût ou de l'odorat, la probabilité d'avoir un test positif était plus de cinq fois plus élevée que la probabilité d'avoir un test négatif, que ce soit dans l'analyse univariée ou multivariée (Tableau 2). Pendant la deuxième période la différence de probabilité n'était pas statistiquement significative.

Tableau 1 Caractéristiques socio-démographiques et comorbidités des patients inclus dans l'étude

Variable	Période 1 ¹ , N (%) (N = 970)	Période 2 ² , N (%) (N = 1543)
Caractéristiques socio-démographiques		
<i>Sexe</i>		
Femmes	628 (65)	852 (55)
Hommes	342 (35)	691 (45)
<i>Age</i>		
Médian	45	42

< 40 ans	381 (39)	700 (45)
40-60 ans	341 (35)	524 (34)
> 60 ans	249 (26)	319 (21)
<i>Professionnels de santé</i>	322 ⁵ (33)	166 ⁶ (11)
Comorbidités		
Total	457 ³ (47)	216 ⁶ (14)
Asthme	117 (12)	81 (5)
Hypertension artérielle	101 (10)	63 (4)
Diabète	46 (5)	47 (3)
Immunodépression	65 (7)	23 (1)
Maladie respiratoire	29 (3)	30 (2)
Grossesse	30 (3)	12 (1)
AVC ou cardiopathie ischémique	23 (2)	13 (1)
Obésité	19 (2)	15 (1)
Cancer	11 (1)	21 (1)

¹Première période de recueil des données : 24 mars au 15 avril 2020

²Seconde période de recueil des données : 16 avril au 9 juin 2020

³Données manquantes : 72

⁴Données manquantes : 990

⁵Données manquantes : 72

⁶Données manquantes : 503

Tableau 2 Association entre les troubles du goûts et/ou de l'odorat, et la positivité de la RT-PCR SARS-CoV-2

Symptôme	Total N (%)	Patients avec un test positif N (%)	Patients avec un test négatif N (%)	OR (IC 95%)	p- value ¹	Adjusted OR (IC 95%)	p- value ²
Première période de recueil des données³							
Troubles de l'odorat ⁴	190 (19.6)	94 (42.0)	96 (12.9)	4.9 (4.2- 5.7)	<0.001	5.1 (4.3- 6.1)	<0.001
Troubles du goût ⁵	166 (17.1)	83 (37.1)	83 (11.1)	4.7 (3.9- 5.7)	<0.001	5.1 (4.0- 6.6)	<0.001
Troubles du goût et de l'odorat ^{4,5}	107 (11.0)	60 (26.8)	47 (6.3)	5.5 (3.5- 8.5)	<0.001	5.8 (3.6- 9.4)	<0.001
Troubles du goût ou de l'odorat ^{4,5}	249 (25.7)	117 (52.2)	132 (17.7)	5.1 (4.5- 5.8)	<0.001	5.5 (4.7- 6.4)	<0.001
Seconde période de recueil des données⁶							
Trouble de l'odorat ⁴	63 (4.1)	2 (4.2)	61 (4.2)	1.0 (0.3- 3.2)	0.99	1.0 (0.3- 3.1)	0.93
Trouble du goût ⁵	67 (4.4)	2 (4.2)	65 (4.4)	0.9 (0.3- 3.0)	0.92	0.9 (0.3- 2.8)	0.81
Troubles du goût et de l'odorat ^{4,5}	45 (3.0)	2 (4.2)	43 (2.9)	1.4 (0.5- 4.7)	0.54	1.3 (0.4- 4.4)	0.64

Troubles du goût ou de l'odorat ^{4,5}	84 (5.5)	2 (4.2)	82 (5.6)	0.7 (0.2-2.3)	0.60	0.7 (0.2-2.2)	0.54
--	----------	---------	----------	---------------	------	---------------	------

¹Régression logistique univariée (ajustée sur le clustering des laboratoires)

²Régression logistique multivariée (ajustée sur le clustering des laboratoires, genre, et groupe d'âge)

³Première période de recueil des données : 24 mars au 15 avril 2020

⁴Anosmie ou hyposmie

⁵Ageusie ou hypoguesie

⁶Seconde période de recueil des données : 16 avril au 9 juin 2020

⁷Données manquantes : 23

Le tableau des performances diagnostiques (Tableau 3) montre plusieurs différences importantes entre les deux périodes. La performance globale (aire sous la courbe ROC) des troubles du goût ou de l'odorat, seuls ou combinés, a diminué de 0,60-0,67 à 0,49-0,51 entre les deux périodes, et le rapport de vraisemblance positif a diminué de 3,0-4,3 à 0,8-1,4 (avec des intervalles de confiance incluant 1).

Tableau 3 Performance diagnostique des troubles du goût et/ou de l'odorat

Symptôme	Sensibilité (IC 95%)	Spécificité (IC 95%)	Aire sous la courbe ROC (IC 95%)	Rapport de vraisemblance positive (IC 95%)	Rapport de vraisemblance négative (IC 95%)
Première période de recueil des données¹					
Troubles de l'odorat ²	42.0 (35.4-48.7)	87.1 (84.5-89.5)	0.65 (0.61-0.68)	3.3 (2.6-4.2)	0.7 (0.6-0.8)
Troubles du goût ³	37.1 (30.7-43.7)	88.9 (86.4-91.0)	0.63 (0.60-0.66)	3.3 (2.6-4.3)	0.7 (0.6-0.8)
Troubles du goût et de l'odorat ^{2,3}	26.8 (21.2-33.1)	93.7 (91.7-95.3)	0.60 (0.57-0.63)	4.3 (3.0-6.0)	0.8 (0.7-0.9)
Troubles du goût ou de l'odorat ^{2,3}	52.2 (45.5-58.9)	82.3 (79.4-85.0)	0.67 (0.64-0.71)	3.0 (2.4-3.6)	0.6 (0.5-0.7)
Seconde période de recueil des données⁴					
Troubles de l'odorat ²	4.2 (0.5-14.3)	95.9 (94.7-96.8)	0.50 (0.47-0.53)	1.0 (0.3-4.0)	1.0 (0.9-1.1)
Troubles du goût ³	4.2 (0.5-14.3)	95.6 (94.4-96.6)	0.50 (0.47-0.53)	0.9 (0.2-3.7)	1.0 (0.9-1.1)
Troubles du goût et de l'odorat ^{2,3}	4.2 (0.5-14.3)	97.1 (96.1-97.9)	0.51 (0.48-0.54)	1.4 (0.4-5.7)	1.0 (0.9-1.1)
Troubles du goût ou de l'odorat ^{2,3}	4.2 (0.5-14.3)	94.5 (93.1-95.5)	0.49 (0.46-0.52)	0.8 (0.2-0.3)	1.0 (1.0-1.1)

¹Première période de recueil des données : 24 mars au 15 avril 2020

4 DISCUSSION

4.1 Résumé du résultat principal

Notre étude transversale, prospective, a été menée en soins primaires sur 2514 patients, sur deux périodes de niveau de prévalence différents, avec respectivement 23% et 3% de tests positifs. Ces chiffres sont cohérents avec la dynamique de circulation du virus en France à cette époque-là. Sur la première période, il semble exister une forte association avec la positivité de la RT-PCR pour les troubles du goût et/ou de l'odorat, et une performance diagnostique moyenne (AUC 0.67 pour l'association troubles du goût et de l'odorat), tandis que sur la deuxième période, nos résultats ne sont pas suffisants pour retenir ces symptômes comme utiles pour l'approche diagnostique.

4.2 Comparaison avec la littérature

4.2.1 En faible prévalence

A notre connaissance, il n'existe pas d'autre étude réalisée dans ces conditions et comparant les TGO avec une méthodologie équivalente sur deux périodes distinctes.

D'après nos recherches, seule une étude canadienne (19) étudie la performance diagnostique des TGO sur une période avec un faible taux de positivité des tests (2% versus 3.15% dans notre étude). Il s'agit d'une étude rétrospective, menée du 5 avril au 30 septembre 2020 sur 72692 patients en soins primaires, dans deux laboratoires différents, assurant une bonne puissance à l'étude. Leurs résultats sont en faveur d'une association modérément significative de l'anosmie et de la positivité de la RT-PCR : l'odds ratio ajusté est à 5.29 (IC 95% 4.50-6.22), la sensibilité de 0.138 (IC 95% 0.121-0.154) et la spécificité de 0.980 (IC 95% 0.979-0.921).

Cependant, ces résultats restent cohérents avec notre étude. D'une part, les valeurs d'Odds ratio pour l'anosmie sont peu élevées, comparativement aux valeurs d'odds ratios retrouvées dans les méta-analyses menées en forte prévalence, allant de 11.5 à 28 (20–22). Ceci suggère

une diminution de la force de l'association entre les TGO et positivité de la PCR lorsque la prévalence diminue. De plus, cette étude porte sur une seule période, alors que la prévalence a probablement varié au sein de celle-ci, si l'on se fie à la dynamique de circulation du Sars-Cov-2 dans cette région du Canada (23). On peut supposer que la performance diagnostique aurait diminué avec les niveaux de prévalence s'ils avaient été étudiés sur des périodes distinctes.

On peut formuler d'autres hypothèses pour expliquer cette différence de résultats en période de faible prévalence. La différence d'origine géographique de la population a pu influencer le résultat, comme le suggèrent certaines études (24–26), bien qu'il s'agisse d'études de faible niveau de preuve et/ou réalisées sur des populations différentes de la nôtre. Cette variabilité clinique en fonction de l'origine géographique peut être attribuée aux raisons suivantes : des différences génétiques entre les populations, une expression clinique différente selon les variants, et par une prévalence différente des pathologies en cause dans les troubles du goût et de l'odorat (la rhinite allergique par exemple (27,28). La population dont est issue l'étude présente probablement des individus d'origine plus variée que la nôtre, le Canada étant un pays avec une forte immigration.

Concernant le recueil de l'anosmie dans l'étude canadienne, les patients devaient répondre à la question suivante "Avez-vous constaté une difficulté récente dans votre capacité à sentir les choses, c'est-à-dire ne plus être capable de sentir les choses ou de les sentir mais avec une odeur inhabituelle ?", une approche qui permettrait d'avoir une sensibilité de 58% pour le recueil de l'anosmie et 78% pour le recueil de l'hyposmie sévère(29). Il se peut que notre méthode de recueil soit plus performante que la nôtre pour identifier les TGO.

4.2.2 En forte prévalence et en fonction du type de population

En période de forte prévalence, plusieurs méta-analyses retrouvent une association très élevée avec l'anosmie, avec des odds ratios allant de 11.5 à 28 (20–22). Ces données sont concordantes avec nos résultats ; soit une association très marquée lorsque le niveau de circulation virale est élevé.

Néanmoins, la prévalence des troubles du goût et de l'odorat serait moindre chez les patients hospitalisés d'après Husain and al. (30) (de l'ordre de 13% chez les patients hospitalisés versus 35 à 65% chez les patients ambulatoires ou en centre de santé) (31). De plus, cette étude montre que la présence de ce symptôme serait associée à une mortalité moindre de façon significative (0% dans le groupe avec TGO vs. 20.3% dans le groupe sans, $P < 0.001$). Ils rapportent également que ce signe serait plus fréquent chez les femmes (6,5% chez les

femmes, 2,5% chez les hommes $p < 0,001$) et les patients jeunes. Les patients entre 10 et 20 ans (versus ceux de 30–40 ans) seraient plus susceptibles de présenter un trouble du goût ou de l'odorat ([OR] 6.59, IC 95% 1.32–26.12 ; $P = 0.01$).

Cette tendance différente en fonction de l'âge et du sexe se retrouve dans une précédente étude menée sur une grande partie de notre échantillon de population, retrouvant une aire sous la courbe ROC et une VPP plus importante chez les femmes d'âge moyen (15).

D'autres études corroborent des TGO plus fréquents chez les femmes (32–34).

La méta analyse réalisée par Aziz and al. sur 11074 de cas COVID, étudiant l'association entre la COVID-19 et les dysfonctions du goût, montre un OR à 14,7. Elle inclut des études réalisées à la fois à l'hôpital et en soins primaires. Les patients présentant des troubles de l'odorat étaient plus susceptibles de présenter une forme mineure de la maladie de façon significative.

D'après l'étude observationnelle multicentrique européenne de Lechien et al. (35), la présentation clinique des formes bénignes à modérées de l'infection à Sars-Cov-2 varie selon les caractéristiques démographiques des patients. Les symptômes de la sphère ORL sont plus fréquemment rapportés par les patients jeunes, incluant les troubles de l'odorat, tandis que les personnes plus âgées rapportent plus souvent des symptômes généraux (fièvre, fatigue et manque d'appétit).

Trevisan et al. (36) explorent la variabilité clinique de l'infection à Sars-Cov-2 en fonction de l'âge et des comorbidités. Leur étude montre que ne pas rapporter de symptômes diminue de 86% que la RT-PCR nasale soit positive chez les participants plus jeunes tandis qu'elle ne diminue que de 46% chez les plus âgés. On peut penser que les symptômes d'anosmie et d'agueusie sont donc moins rapportés dans cette tranche d'âge.

Plusieurs autres études font état d'une prévalence plus élevée des TGO chez les patients jeunes (30,37,38).

On peut proposer plusieurs hypothèses concernant cette différence dans des populations d'âges différents : les populations plus âgées sont des populations plus comorbides avec des facteurs de confusion potentiels plus nombreux que les patients jeunes. On sait que la prévalence globale des troubles du goût et l'odorat est d'environ 20% en dehors de toute infection par un virus des voies respiratoires hautes (39) et est encore plus élevée chez les personnes de plus de 75 ans (29). On peut supposer que chez ces patients, les affections neurologiques et la prise de médicaments pouvant altérer le goût et l'odorat sont plus fréquentes, et qu'il peut donc exister une prévalence plus élevée des TGO en dehors d'une infection par le COVID-19.

En résumé, dans notre population d'étude comme dans les autres, les troubles du goût et de l'odorat dans le cas d'une infection à COVID-19 seraient plus fréquents dans les populations jeunes et chez les femmes. Ils seraient par ailleurs le plus souvent associés à des formes non sévères de la maladie.

L'étude de Yan et al.(40) avance une hypothèse pour expliquer l'association plus forte des TGO à des formes mineures de la maladie. La présence de TGO serait consécutive à une forte réponse immunitaire dans le tissu lymphatique de la muqueuse nasale et expliquerait l'incidence moindre des complications. Cependant cette hypothèse n'a pas été vérifiée au cours d'une étude et n'est pour le moment pas validée.

A noter de plus qu'il existe une variabilité de la prévalence des TGO en fonction de la zone géographique. En effet, les TGO semblent plus fréquents en Europe qu'en Asie (10). La méta-analyse de Von Bartheld et al. (8) fait état d'une prévalence de 49% chez les Caucasiens et de 16% chez les Asiatiques, probablement en rapport avec des facteurs génétiques incriminant des mutations de la protéines APOE2, responsables de la propagation du virus dans l'épithélium olfactif (41). Néanmoins, ces données comparatives proviennent d'études asiatiques qui s'intéressent aux caractéristiques cliniques globales des patients, très peu d'entre elles étudient les TGO dans leurs objectifs principaux. La prévalence des TGO dans les pays asiatiques est donc peut-être très sous-estimée.

Enfin, il est possible que la prévalence de l'anosmie varie en fonction des variants du virus comme le suggèrent certaines études (42,43). Elle pourrait être moindre avec le variant omicron par exemple.

4.3 Place des troubles du goût et de l'odorat dans le diagnostic de l'infection à COVID-19

La RT-PCR est le gold standard pour le diagnostic d'infection à Sars-Cov-2. Cependant, les facteurs pouvant freiner le diagnostic de l'infection sont nombreux : saturation des rendez-vous en période de pic épidémique, pénibilité du test, délai des résultats, éloignement géographique en fonction du territoire, caractère payant dans certaines conditions pour les patients non vaccinés. On peut supposer que ces facteurs puissent être dissuasifs et que certains patients refusent de se tester pour une de ses raisons (44). On peut aussi penser que certains patients sont sujets à une forme de déni et refusent tout simplement le test, par conviction de souffrir d'une autre affection, ou par crainte des conséquences économiques et pratiques d'un test positif (isolement, arrêt de travail, cas contact...). La présence de symptômes avec une bonne performance diagnostique, a fortiori avec une bonne spécificité

(rarement retrouvés dans d'autres infections virales) tels que les troubles du goût et de l'odorat, peut donc s'avérer un outil utile pour justifier un isolement précoce et argumenter la réalisation d'un test à l'échelle individuelle.

De plus, on sait que la sensibilité des tests diagnostiques est limitée, avec un taux global de faux négatifs estimé à 12% (2% à 58% selon les études)(45). Les tests antigéniques auraient une spécificité proche de 100% et une sensibilité moyenne par rapport à la RT-PCR variant de 28.9% à 98.3% en fonction de la charge virale, de la présence de symptômes, des caractéristiques socio-démographiques et de la marque du test utilisé, et une spécificité allant de 92.4% à 100% (14,46,47). Les auto-tests antigéniques réalisés par voie nasale auraient une sensibilité équivalente à celle des tests antigéniques par écouvillonnage naso-pharyngé (48,49)(respectivement de 82.5% et 85% par rapport à la RT-PCR, et jusqu'à 96% pour les deux en cas de charge virale élevée).

En somme, la présence de TGO en période de forte circulation du virus, peut être un outil intéressant pour justifier un isolement précoce, la réalisation d'un test biologique, voire la répétition du test en cas de négativité de ce dernier.

Les études montrent que le délai moyen d'apparition de l'anosmie après le début de la maladie est de quatre jours environ (34,50,51). Cette information est à utiliser avec précaution. En effet, la charge virale, et donc la positivité de la RT-PCR, diminuent fortement à partir de ce délai. L'apparition d'un TGO peut motiver la réalisation d'une RT-PCR qui dans un certain nombre de cas peut être faussement négative (d'après Menni et al. (52) environ 21%), ou, dans tous les cas, n'élimine pas une infection à Sars-Cov-2 dans les jours précédents. Cependant, en période de forte prévalence, où la VPP des TGO est plus forte, l'apparition d'un TGO avec une RT-PCR négative peut évoquer une infection à Sars-Cov-2 dans les jours précédents et donc permettre de dépister les cas contacts.

D'après la méta-analyse de Yanes et al. (53), parmi les personnes infectées, entre 20 et 75% sont asymptomatiques. Chez certains patients, notamment ceux présentant des formes pauci symptomatiques de l'infection, les TGO sont parfois le seul symptôme présent (54,55). Moein and al. (56) ajoutent que parmi les personnes positives au COVID-19, chez qui l'on pratique des tests d'odorat, seules un tiers sont conscientes de leur trouble suggérant que l'incidence de ces troubles est nettement plus élevée que le taux déclaré. On pourrait penser qu'un test fiable, facile à pratiquer au domicile, permettant de dépister des troubles du goût et de l'odorat chez des personnes cas contact par exemple, puisse révéler un pourcentage non négligeable de "faux asymptomatiques" et ainsi guider la réalisation précoce de PCR.

Certaines études s'intéressent au dépistage des troubles du goût et de l'odorat et suggèrent que l'utilisation de méthodes psychosensorielles de dépistage peuvent permettre d'augmenter la performance diagnostique des TGO (57).

Plusieurs études font état de protocoles de dépistage de l'anosmie, par auto ou hétéroévaluation (56,58–60). Certaines suggèrent l'utilisation de ces méthodes en population générale, par exemple via des applications (59) qui dispenseraient des questionnaires ou des méthodes de test rapide du goût et de l'odorat à domicile. A notre connaissance, il n'existe pas de questionnaire validé en français. Il pourrait être intéressant d'étudier un de ces protocoles en population française, afin de tester son applicabilité et son utilité pour l'isolement précoce des personnes.

D'un autre côté, ces méthodes présentent des risques, à savoir le dépistage de TGO préexistants à l'infection à COVID-19 et donc une augmentation du nombre de faux positifs. Il s'agirait d'un impact non négligeable sur des patients qui doivent s'isoler et d'autres qui se considèrent à tort comme cas-contact. De plus, l'anosmie après une infection à COVID-19 peut persister plusieurs semaines (61), exposant au risque de dépister des patients guéris. En résumé, ces méthodes pourraient aider au dépistage des TGO et au rattrapage des patients symptomatiques mais inconscients de l'existence de leur TGO. Néanmoins, elles ne doivent en aucun cas permettre, lorsqu'elles sont prises isolément, de faire le diagnostic de l'infection ou être assimilées à des tests biologiques notamment pour permettre ou refuser l'accès à certains lieux (62).

Plusieurs aspects viennent pondérer l'impact réel que pourrait avoir la clinique des TGO dans le diagnostic du COVID-19. Comme dit précédemment, le délai moyen de l'apparition des TGO dans l'infection à COVID-19 serait de 4 à 5 jours. D'une part, ce délai correspond à la diminution de la performance diagnostique de la RT-PCR. Celle-ci augmenterait fortement jusqu'au troisième jour à partir du début des symptômes pour diminuer à nouveau à partir du quatrième jour (63). D'autre part, la charge virale serait maximale juste après le début des symptômes ou entre le troisième et cinquième jour (64,65). Par conséquent, il est probable que la découverte de TGO survienne trop tard pour le diagnostic d'une infection à covid 19, limitant leur impact concernant le dépistage et la propagation du virus.

De plus, même si la durée médiane des TGO est de 14 jours environ(35,61), une part non négligeable des patients gardent un odorat et/ou un goût altéré pendant plusieurs mois (66,67). Sachant que les réinfections sont fréquentes, la prévalence des TGO peut être affectée par des séquelles d'infections antérieures. Enfin, et il s'agit d'un point crucial, la

prévalence globale des troubles de l'odorat en population générale est estimée 20% (68), 4.2% pour la tranche 40-49 ans (ce qui correspond à l'âge moyen de notre population) (29). La prévalence globale des troubles du goût, elle, est estimée à 17% (69) et 39.4% pour les plus de 80 ans (29). Il existe donc d'autres causes de TGO qu'une infection active à Sars-Cov-2, ce qui expliquerait que leur intérêt diagnostique puisse être discutable en période de faible prévalence.

4.4 Si les TGO seuls sont insuffisants pour le diagnostic, qu'en est-il des autres signes cliniques ?

4.4.1 Symptômes isolés

D'après la revue Cochrane révisée de Struyf et al. (70), la toux et la fièvre seraient les symptômes avec la meilleure sensibilité, respectivement de 67% et 54%. Les TGO auraient une sensibilité inférieure à 50% mais une spécificité de plus de 90%. En dehors des TGO, les symptômes les plus spécifiques seraient les nausées et vomissements (95%), les diarrhées (90.6%) et les myalgies (83%).

D'après plusieurs méta-analyses, les symptômes les plus fréquents seraient la fièvre (69 à 81%), la toux (53 à 58%) et la fatigue (31 à 38%) (71–73).

Une méta-analyse incluant des professionnels de santé retrouve une association significative uniquement pour l'anosmie, la fièvre et les myalgies (22). Notre étude "Cross sectional study of the clinical characteristics of French primary care patients with COVID-19"(74) suggère une association significative pour les troubles olfactifs (OR 3.0), les troubles du goût (OR 3.8), les myalgies (OR1.6) et la sécheresse nasale (OR 1.3).

En somme, la fièvre et la toux semblent avoir la meilleure sensibilité, mais celle-ci reste insuffisante. Elle est en outre probablement surestimée dans les études dont la plupart ne concerne que des patients hospitalisés. Les TGO semblent avoir la meilleure spécificité.

Les signes cliniques isolés étant insuffisants, certains auteurs se sont intéressés à l'évaluation de scores de prédiction clinique et leur performance diagnostique dans l'infection à COVID-19.

4.4.2 Scores de prédiction clinique

Wynants et al. (75) effectuent une revue de la littérature des études explorant les scores cliniques prédictifs d'infection à Sars-Cov-2. Quelques-uns seulement étudient exclusivement des paramètres cliniques (16,76). Leur article met en évidence de nombreux biais, une mauvaise validité externe et une mauvaise qualité méthodologique globales. La plupart des études ont été conduites dans un seul pays, avec des échantillons de population limités. Le risque de biais étant élevé, les études ont tendance à surestimer les résultats.

Parmi eux, seuls Menni et al. ont proposé un modèle de score clinique qui paraît pertinent, incluant les troubles du goût et de l'odorat, le manque d'appétit, la fatigue, la toux persistante, le sexe et l'âge, dont la sensibilité est de 65% et la spécificité de 78%.

Nous avons testé ce score sur nos données dans une étude publiée sous la forme d'une lettre à l'éditeur dans *Family Practice* (77). La sensibilité était de 21% et la spécificité de 96%, la valeur prédictive positive de 0.59 [IC 95% 0.48–0.70] et la valeur prédictive négative 0.83 [IC 95% 0.80–0.85]. Chez les patients avec un score négatif, la probabilité d'être infecté était toujours de 17%. En médecine générale, ce score ne paraît pas pertinent : le taux de faux négatifs reste important sans diminuer suffisamment le recours à la RT-PCR pour les personnes qui ne sont pas infectées. Ceci souligne l'absence de modèle clinique prédictif suffisamment pertinent pour se passer de la réalisation d'une PCR.

La revue systématique issue de la Cochrane Library de Struyf et al. (78)(version révisée) ne retrouve pas de combinaison de symptômes suffisamment pertinente pour le diagnostic d'une infection à Sars-Cov-2.

Au total, les scores de prédiction clinique tels que décrits dans la littérature sont rares et ne font pas état d'une performance diagnostique suffisante, que les TGO soient inclus ou non. En plus des TGO et de certaines caractéristiques cliniques qui semblent présenter une bonne sensibilité (céphalées, toux fièvre), on pourrait pondérer le score en fonction de la prévalence de l'infection, intégrer la probabilité d'exposition à un cas et le statut immunitaire du patient, puis tester la validité du score dans une étude future.

4.5 Forces et faiblesses de l'étude

4.5.1 Forces

A notre connaissance, il n'existe pas d'autre étude comparant la performance diagnostique des troubles du goût et de l'odorat en fonction du niveau de circulation du virus avec une méthodologie équivalente.

La taille de notre échantillon (n=2514) assure une puissance forte à l'étude et la variabilité de la population tient dans le caractère multicentrique des résultats (Lyon et Marseille) et le nombre de laboratoires (deux à Lyon, six à Marseille). L'ajustement notamment effectué sur les clusters, le sexe, et l'âge augmente d'autant plus la qualité et l'interprétabilité de nos analyses.

L'inclusion prospective des patients a permis d'utiliser la même méthodologie pour tout le recueil de données. Le mode de recueil est reproductible en consultation de médecine générale.

4.5.2 *Faiblesses*

Nous ne pouvons affirmer que les populations sont strictement comparables entre les deux périodes. La population de la première période est plus âgée et comorbide, et comporte plus de femmes que la seconde (65 VS 55%). Cette différence marquée concernant les comorbidités (47% VS 14%) peut s'expliquer par l'évolution des indications de la RT-PCR au cours de l'étude, initialement réservée aux personnes symptomatiques présentant des facteurs de risques de formes graves et aux professionnels de santé, puis élargies à l'ensemble de la population. Néanmoins, le taux de comorbidité est probablement très sous-estimé dans la période 2, compte-tenu du nombre important de données manquantes. Ce recueil incomplet est lié aux questionnaires utilisés, qui identifiaient les comorbidités à partir des indications de la RT-PCR plutôt que par des items dédiés. Un nombre équivalent de patients présentant des TGO entre les deux périodes aurait aussi pu assurer une meilleure comparabilité. Enfin, il n'y a pas eu d'analyse statistique portant sur la comparabilité des échantillons.

Nous aurions pu recueillir certaines caractéristiques pouvant être à l'origine de biais de confusion. Par exemple, sur le modèle de Vaira et al. (79), recueillir systématiquement les antécédents de chirurgie et de radiothérapie des cavités nasales et orales, les antécédents de troubles du goût et de l'odorat pré existantes, de sinusite chronique, de rhinite allergique ou de trauma crânien, de prise de traitement. Éventuellement de référencer les traitements fréquemment incriminés dans les troubles du goût et de l'odorat et d'interroger les patients dans ce sens. Des analyses en sous-groupe excluant les patients présentant à la fois un TGO et une rhinite allergique auraient peut-être pu montrer des résultats différents.

Dans notre étude, le mode de recueil des TGO sous forme de question fermée a pu entraîner un biais de suggestion et de déclaration. Les troubles du goût et de l'odorat comme symptômes spécifiques de la COVID-19 ont connu une forte diffusion médiatique, y compris parmi la population non professionnelle de santé. Cela a pu surestimer le nombre de patients se déclarant anosmiques au moment de la réponse au questionnaire, particulièrement sur la deuxième période où cette notion était déjà largement diffusée dans les médias et les campagnes de prévention. Dans leur étude, Menni et al. (52) discutent l'influence du biais médiatique, et estiment qu'il n'affecte pas la force de l'association entre les TGO et l'anosmie.

Compte-tenu de nos recherches concernant le délai d'apparition des TGO, et le nombre non négligeable de faux négatifs de la RT-PCR en fonction de la phase de l'infection, nous aurions pu prendre en compte ces paramètres dans nos critères d'inclusion ou bien réaliser des analyses en sous-groupe. Par exemple, une étude n'incluant que des patients symptomatiques depuis moins de cinq jours aurait peut-être amélioré la spécificité et donc la performance diagnostique des TGO.

4.6 Messages pour la pratique

Le message délivré à la population générale et aux professionnels doit tenir compte de biais cognitifs existants et véhiculés médiatiquement à large échelle concernant la place des TGO(6). Le risque est que les patients considèrent l'apparition d'un TGO comme critère principal pour pratiquer une PCR ou qu'à l'inverse, ne constatant pas la présence de TGO, ils pensent ne pas être infectés malgré des symptômes autres d'infection virale. En d'autres termes, la performance diagnostique des TGO, en particulier pris isolément, ne permet pas de surseoir à un test.

Notre étude suggère que les personnes présentant un TGO doivent se faire tester, a fortiori en période de forte prévalence et en présence d'autres signes d'infection. Si la prévalence est haute, la présence de TGO peut permettre au praticien d'insister sur l'intérêt d'un isolement précoce et éventuellement la réalisation d'un deuxième test PCR en cas de négativité d'un premier test. L'absence de TGO n'élimine en aucun cas l'infection. Cependant, lorsque le niveau de circulation virale est faible, et quand bien même ces symptômes sont présents, un test négatif doit permettre d'éliminer le plus souvent une infection à Sars-Cov-2, en particulier s'il existe des signes en faveur d'une autre cause de TGO (rhinite allergique, antécédent récent d'infection virale, personnes âgées, démence...).

4.7 Messages pour la recherche

Plus de deux ans après l'émergence du virus, et malgré les nombreuses études publiées, il n'est toujours pas possible d'établir le diagnostic de COVID-19 de façon à la fois certaine et immédiate ; soit parce que la clinique est insuffisante, soit parce que les tests le sont. Néanmoins, tant que la pression hospitalière liée aux formes graves est susceptible d'être importante, le diagnostic est indispensable.

Dans ces conditions, deux pistes sont envisageables sur le plan diagnostique. D'une part, il pourrait être pertinent d'accentuer la recherche vers le développement de méthodes à la fois fiables, applicables et disponibles. Nous pouvons citer comme exemple la RT-PCR sur écouvillonnage nasal couplé au prélèvement de gorge (80), qui aurait une sensibilité de 97% par rapport à la RT-PCR naso-pharyngée et serait moins pénible. D'autre part, il pourrait être judicieux de réaliser de nouvelles études sur le développement de scores cliniques, incluant de nouveaux paramètres qui ne semblent pas avoir encore été étudiés, tels que le niveau de circulation du virus et le statut immunitaire du patient.

D'un point de vue plus général, on peut s'interroger sur les stratégies mises en place depuis le début de l'épidémie pour freiner sa propagation. Hormis dans les régimes totalitaires, les stratégies d'isolement, de confinement, centrés sur la devise "tester alerter protéger" n'ont eu que des effets temporaires et n'ont pas empêché l'émergence de vagues épidémiques à répétition. Certaines études suggèrent le développement de nouvelles stratégies préventives pour limiter la propagation du virus, se focalisant sur des stratégies plus ciblées, après identification de groupes à haut risque parmi lesquels les réservoirs du virus persistent (53,62). Campbell et al. (81) proposent de tester régulièrement les personnes asymptomatiques les plus exposées à savoir : les personnes cas contact, les travailleurs essentiels qui ne peuvent pas faire de télétravail, le personnel des hôpitaux et les travailleurs du "care" en général, les enfants et les professeurs.

5 CONCLUSION

Notre étude suggère que la performance diagnostique des TGO diminue avec la prévalence de l'infection à COVID-19. Les données de la littérature sur la performance des TGO en période de faible prévalence sont rares, et il ne semble pas exister d'autre étude comme la nôtre, comparant la performance des TGO sur deux périodes de prévalence distinctes, avec une méthodologie de recueil similaire.

Alors que ces résultats portent à croire que les TGO ont une performance diagnostique pertinente en période de forte prévalence à l'échelle individuelle, leur intérêt en termes de santé publique reste discutable. Quel que soit le niveau de circulation du virus, les TGO, seuls ou associés, n'ont d'une part pas de performance diagnostique suffisante pour surseoir à un test, et, d'autre part, la phase de forte contagiosité est probablement déjà terminée au moment de leur apparition. Ils pourraient être un facteur de confusion, certains patients pouvant considérer qu'un test est superflu dès lors qu'ils constatent un TGO, ou à l'inverse, qu'ils ne sont pas infectés si ce signe est absent.

Les performances diagnostiques des scores de prédiction cliniques étudiés dans la littérature paraissent insuffisantes, et il ne semble pas exister de score intégrant le niveau de circulation du virus. Cela pourrait être une piste d'étude pour améliorer la performance des signes cliniques du COVID-19.

Nos résultats soutiennent donc l'importance de se faire tester au moindre signe d'infection virale, la RT-PCR restant la méthode la plus fiable pour infirmer ou affirmer le diagnostic, dans l'attente du développement de tests plus performants.

6 BIBLIOGRAPHIE

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 28 févr 2020;NEJMoa2002032.
2. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 15 avr 2020 [cité 30 avr 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.25884>
3. Sebo P, Tudrej B, Lourdaux J, Cuzin C, Floquet M, Haller DM, et al. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 patients: a French cross-sectional study in primary care [Internet]. In Review; 2020 juin [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-34635/v1>
4. Tudrej B, Sebo P, Lourdaux J, Cuzin C, Floquet M, Haller DM, et al. Self-Reported Loss of Smell and Taste in SARS-CoV-2 Patients: Primary Care Data to Guide Future Early Detection Strategies. *J Gen Intern Med*. août 2020;35(8):2502-4.
5. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 6 avr 2020 [cité 16 avr 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00405-020-05965-1>
6. Hopkins C. Advice for patients with new-onset anosmia during COVID-19 pandemic [Internet]. 2020. Disponible sur:

<https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Advice%20for%20patients%20with%20new-onset%20anosmia%20during%20COVID-19%20pandemic.pdf>

7. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. :9.
8. von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *ACS Chem Neurosci*. 7 oct 2020;11(19):2944-61.
9. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. août 2020;95(8):1621-31.
10. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 10 avr 2020 [cité 30 avr 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>
11. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 1 avr 2020;11(7):995-8.
12. Baig AM. Updates on What ACS Reported: Emerging Evidences of COVID-19 with Nervous System Involvement. *ACS Chem Neurosci*. 28 avr 2020;acschemneuro.0c00181.
13. Glezer I, Bruni-Cardoso A, Schechtman D, Malnic B. Viral infection and smell loss: The case of COVID-19. *J Neurochem*. mai 2021;157(4):930-43.
14. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 26 août 2020;8:CD013705.
15. Sebo P, Maisonneuve H, Lourdaux J, Cuzin C, Floquet M, Tudrej B, et al. Self-reported symptoms in French primary care SARS-CoV-2 patients: association with gender and age group. *Fam Pract*. 27 août 2021;38(Suppl 1):i37-44.
16. Menni C, Valdes A, Freydin MB, Ganesh S, El-Sayed Moustafa J, Visconti A, et al. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection [Internet]. *Epidemiology*; 2020 avr [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.05.20048421>
17. Rocke J, Hopkins C, Philpott C, Kumar N. Is loss of sense of smell a diagnostic marker in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. nov 2020;45(6):914-22.
18. Sebo P, Haller DM, Maisonneuve H. Diagnostic Performance of Self-Reported Smell and Taste Disorders Varies with COVID-19 Prevalence in Primary Care Settings. *J Gen Intern Med*. déc 2021;36(12):3925-7.
19. O’Neill B, Kalia S, Gill P, Hum S, Moran-Venegas C, Stoller R, et al. Association between new-onset anosmia and positive SARS-CoV-2 tests among people accessing outpatient testing in Toronto, Ontario: a retrospective cross-sectional study. *CMAJ Open*. déc 2021;9(4):E1134-40.

20. Pang KW, Chee J, Subramaniam S, Ng CL. Frequency and Clinical Utility of Olfactory Dysfunction in COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Allergy Asthma Rep.* déc 2020;20(12):76.
21. Aziz M, Goyal H, Haghbin H, Lee-Smith WM, Gajendran M, Perisetti A. The Association of “Loss of Smell” to COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med Sci.* févr 2021;361(2):216-25.
22. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Am J Epidemiol.* 4 janv 2021;190(1):161-75.
23. Public Health Ontario. Cas de COVID-19 en Ontario : du 15 janvier 2020 au 9 janvier 2022. 9 janv 2022;20.
24. Lee DJ, Daliyot D, Wang R, Lockwood J, Das P, Zimlichman E, et al. Comparative Study of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 in 2 Geographically Distinct Regions. *Ear Nose Throat J.* 17 mars 2021;1455613211000170.
25. Kumar AA, Lee SWY, Lock C, Keong NC. Geographical Variations in Host Predisposition to COVID-19 Related Anosmia, Ageusia, and Neurological Syndromes. *Front Med.* 2021;8:661359.
26. Sempere A, Salvador F, Monforte A, Sampol J, Espinosa-Pereiro J, Miarons M, et al. COVID-19 Clinical Profile in Latin American Migrants Living in Spain: Does the Geographical Origin Matter? *J Clin Med.* 9 nov 2021;10(22):5213.
27. Rydzewski B, Pruszewicz A, Sulkowski WJ. Assessment of smell and taste in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol (Stockh).* mars 2000;120(2):323-6.
28. Seiden AM. Postviral olfactory loss. *Otolaryngol Clin North Am.* déc 2004;37(6):1159-66.
29. Hoffman HJ, Rawal S, Li C-M, Duffy VB. New chemosensory component in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): first-year results for measured olfactory dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord.* juin 2016;17(2):221-40.
30. Husain Q, Kokinakos K, Kuo Y-H, Zaidi F, Houston S, Shargorodsky J. Characteristics of COVID-19 smell and taste dysfunction in hospitalized patients. *Am J Otolaryngol.* déc 2021;42(6):103068.
31. Nouchi A, Chastang J, Miyara M, Lejeune J, Soares A, Ibanez G, et al. Prevalence of hyposmia and hypogeusia in 390 COVID-19 hospitalized patients and outpatients: a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 8 oct 2020 [cité 14 févr 2021]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-020-04056-7>
32. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis.* 26 mars 2020;ciaa330.
33. Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamschiri AR, Kabir A, Kamrava SK, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak [Internet]. *Otolaryngology*; 2020 mars [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.23.20041889>

34. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer P-Y, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Médecine Mal Infect.* août 2020;50(5):436-9.
35. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of 1,420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019. *J Intern Med.* 30 avr 2020;joim.13089.
36. Trevisan C, Noale M, Prinelli F, Maggi S, Sojic A, Di Bari M, et al. Age-Related Changes in Clinical Presentation of Covid-19: the EPICOID19 Web-Based Survey. *Eur J Intern Med.* avr 2021;86:41-7.
37. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol.* sept 2020;41(5):102581.
38. Cheng M-Y, Hsieh W-H, Ho M-W, Lai Y-C, Liao W-C, Chen C-Y, et al. Younger adults with mild-to-moderate COVID-19 exhibited more prevalent olfactory dysfunction in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* oct 2021;54(5):794-800.
39. Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study: The Laryngoscope. *avr 2004;114(4):733-7.*
40. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in Covid-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 24 avr 2020;alr.22592.
41. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov.* déc 2020;6(1):11.
42. von Bartheld CS, Mathew D, Butowt R. New study on prevalence of anosmia in COVID-19 implicates the D614G virus mutation as a major contributing factor to chemosensory dysfunction. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* sept 2021;278(9):3593-4.
43. Vihta K-D, Pouwels KB, Peto T, Pritchard E, Eyre DW, House T, et al. Symptoms and SARS-CoV-2 positivity in the general population in the UK. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 8 nov 2021;ciab945.
44. Pullano G, Di Domenico L, Sabbatini CE, Valdano E, Turbelin C, Debin M, et al. Underdetection of cases of COVID-19 in France threatens epidemic control. *Nature.* févr 2021;590(7844):134-9.
45. Pecoraro V, Negro A, Pirotti T, Trenti T. Estimate false-negative RT-PCR rates for SARS-CoV-2. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* févr 2022;52(2):e13706.
46. Hayer J, Kasapic D, Zemmrich C. Real-world clinical performance of commercial SARS-CoV-2 rapid antigen tests in suspected COVID-19: A systematic meta-analysis of available data as of November 20, 2020. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* juill 2021;108:592-602.
47. Korenkov M, Poopalasingam N, Madler M, Vanshylla K, Eggeling R, Wirtz M, et al. Evaluation of a Rapid Antigen Test To Detect SARS-CoV-2 Infection and Identify Potentially Infectious Individuals. *J Clin Microbiol.* 18 août 2021;59(9):e0089621.

48. Lindner AK, Nikolai O, Rohardt C, Kausch F, Wintel M, Gertler M, et al. Diagnostic accuracy and feasibility of patient self-testing with a SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid test. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. août 2021;141:104874.
49. Mistry DA, Wang JY, Moeser M-E, Starkey T, Lee LYW. A systematic review of the sensitivity and specificity of lateral flow devices in the detection of SARS-CoV-2. *BMC Infect Dis*. 18 août 2021;21(1):828.
50. Santos REA, da Silva MG, do Monte Silva MCB, Barbosa DAM, Gomes AL do V, Galindo LCM, et al. Onset and duration of symptoms of loss of smell/taste in patients with COVID-19: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. avr 2021;42(2):102889.
51. Wiegele PN, Kabar I, Kerschke L, Froemmel C, Hüsing-Kabar A, Schmidt H, et al. Symptom Diary-Based Analysis of Disease Course among Patients with Mild Coronavirus Disease, Germany, 2020. *Emerg Infect Dis*. mai 2021;27(5):1353-61.
52. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*. juill 2020;26(7):1037-40.
53. Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-Arrow S, Campbell JR, et al. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. Serra R, éditeur. *PLOS ONE*. 3 nov 2020;15(11):e0241536.
54. Marchese-Ragona R, Ottaviano G, Nicolai P, Vianello A, Carecchio M. Sudden hyposmia as a prevalent symptom of COVID-19 infection. [Internet]. *Otolaryngology*; 2020 avr [cité 12 oct 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.06.20045393>
55. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID -19 Patients. *The Laryngoscope*. juill 2020;130(7):1787-1787.
56. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 17 avr 2020;alr.22587.
57. Hannum ME, Ramirez VA, Lipson SJ, Herriman RD, Toskala AK, Lin C, et al. Objective Sensory Testing Methods Reveal a Higher Prevalence of Olfactory Loss in COVID-19-Positive Patients Compared to Subjective Methods: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chem Senses*. 5 déc 2020;45(9):865-74.
58. lechien jerome, cabaraux pierre, chiesa-estomba carlos, khalife mohammad, plzak jan, hans stephane, et al. Objective olfactory testing in patients presenting with sudden onset olfactory dysfunction as the first manifestation of confirmed COVID-19 infection [Internet]. *Otolaryngology*; 2020 avr [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.15.20066472>
59. Zou L, Linden L, Cuevas M, Metasch M, Welge-Lüssen A, Hähner A, et al. Self-reported mini olfactory questionnaire (Self-MOQ): A simple and useful measurement for the screening of olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* [Internet]. déc 2020 [cité 11 janv 2022];130(12). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.28419>
60. Polat B, Yilmaz NH, Altin G, Atakcan Z, Mert A. Olfactory and Gustatory Dysfunctions in COVID-19 Patients: From a Different Perspective. *J Craniofac Surg*. 1 sept 2021;32(6):2119-22.

61. Boscutti A, Delvecchio G, Pigoni A, Cereda G, Ciappolino V, Bellani M, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions in SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *Brain Behav Immun - Health*. août 2021;15:100268.
62. Menni C, Sudre CH, Steves CJ, Ourselin S, Spector TD. Widespread smell testing for COVID-19 has limited application – Authors’ reply. *The Lancet*. nov 2020;396(10263):1630-1.
63. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med*. 18 août 2020;173(4):262-7.
64. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. janv 2021;2(1):e13-22.
65. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Duration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectivity: When Is It Safe to Discontinue Isolation? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 26 avr 2021;72(8):1467-74.
66. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Persistent symptoms 1.5–6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax*. avr 2021;76(4):405-7.
67. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 oct [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.19.20214494>
68. Desiato VM, Levy DA, Byun YJ, Nguyen SA, Soler ZM, Schlosser RJ. The Prevalence of Olfactory Dysfunction in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. mars 2021;35(2):195-205.
69. Liu G, Zong G, Doty RL, Sun Q. Prevalence and risk factors of taste and smell impairment in a nationwide representative sample of the US population: a cross-sectional study. *BMJ Open*. nov 2016;6(11):e013246.
70. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Infectious Diseases Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 7 juill 2020 [cité 11 janv 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013665>
71. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234765.
72. Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudsari H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg*. sept 2020;61(3):E304-12.

73. Mair M, Singhavi H, Pai A, Singhavi J, Gandhi P, Conboy P, et al. A Meta-Analysis of 67 Studies with Presenting Symptoms and Laboratory Tests of COVID-19 Patients. *The Laryngoscope*. juin 2021;131(6):1254-65.
74. Sebo P, Tudrej B, Lourdaux J, Cuzin C, Floquet M, Haller DM, et al. Cross sectional study of the clinical characteristics of French primary care patients with COVID-19. *Sci Rep*. déc 2021;11(1):12492.
75. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 7 avr 2020;m1328.
76. Clemency BM, Varughese R, Scheafer DK, Ludwig B, Welch JV, McCormack RF, et al. Symptom Criteria for COVID-19 Testing of Health Care Workers. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. juin 2020;27(6):469-74.
77. Haller DM, Sebo P, Tudrej B, Maisonneuve H. Is a COVID-19 prediction model based on symptom tracking through an app applicable in primary care? *Fam Pract*. 28 nov 2020;37(6):866-7.
78. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Infectious Diseases Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 23 févr 2021 [cité 18 févr 2022];2021(3). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013665.pub2>
79. Vaira LA, Salzano G, Petrocelli M, Deiana G, Salzano FA, De Riu G. Validation of a self-administered olfactory and gustatory test for the remotely evaluation of COVID -19 patients in home quarantine. *Head Neck*. juill 2020;42(7):1570-6.
80. Tsang NNY, So HC, Ng KY, Cowling BJ, Leung GM, Ip DKM. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. sept 2021;21(9):1233-45.
81. Campbell JR, Uppal A, Oxlade O, Fregonese F, Bastos ML, Lan Z, et al. Active testing of groups at increased risk of acquiring SARS-CoV-2 in Canada: costs and human resource needs. *Can Med Assoc J*. 5 oct 2020;192(40):E1146-55.

7 ANNEXES

7.1 Annexe 1

Coronavirus (COVID-19)

Annexe 11-2

Définition des personnes dites vulnérables ou « à risque »

Le Haut conseil de la santé publique (HCSP) considère que les personnes à risque de développer une forme grave d'infection à SARS-CoV-2 sont, en plus des personnes âgées de 70 ans et plus (même si les patients entre 50 ans et 70 ans doivent être surveillés de façon plus rapprochée) et des femmes enceintes à partir du 3ème trimestre de grossesse, les personnes répondant aux critères suivants :

- les patients aux antécédents cardiovasculaires : hypertension artérielle compliquée, antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
- les diabétiques insulinodépendants non équilibrés ou présentant des complications secondaires à leur pathologie ;
- les personnes présentant une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale ;
- les patients présentant une insuffisance rénale chronique dialysée ;
- les malades atteints de cancer sous traitement ;
- les personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise (médicamenteuses : chimiothérapie anti cancéreuse, immunosuppresseur, biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive, infection à VIH non contrôlé avec des CD4 <200/mm³, consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souche hématopoïétiques, liée à une hémopathie maligne en cours de traitement) ;
- les malades de cirrhose au stade B au moins ;
- les personnes présentant une obésité morbide (indice de masse corporelle > 40kg/m²).

Si ces personnes sont en affection de longue durée, elles peuvent bénéficier de ce téléservice ; si ce n'est pas le cas, elles doivent se rendre chez leur médecin traitant ou à défaut un médecin de ville pour se voir prescrire un arrêt de travail à ce titre.

Les femmes enceintes à partir du 3ème trimestre de grossesse peuvent également bénéficier du téléservice.

7.3 Annexe 3

Identifiant patient :

Avez-vous eu la sensation d'avoir le nez sec, ou la gorge sèche ou qui gratte? Avez-vous eu le nez qui coule ou le nez bouché ?

- Sécheresse de gorge
- Sécheresse nasale
- Nez bouché ou qui coule

Est-ce que vous sentez moins, ou plus du tout, les odeurs (capacité à sentir les odeurs) ? Est-ce que vous sentez moins, ou plus du tout, le goût des aliments ?

- Agueusie ou hypogueusie (perte du goût)
- Anosmie ou hyposmie (perte de l'odorat)

Avez-vous eu mal à la tête?

- Maux de tête

Avez-vous eu la sensation d'avoir de la fièvre?

- Fièvre

Au niveau de votre poitrine, avez-vous ressenti des douleurs ou une sensation d'oppression (comme si votre poitrine était en cage)?

- Douleur de la poitrine
- Oppression de la poitrine

Avez-vous eu des selles liquides, de la diarrhée ?

- Selles liquides

Le patient a été informé que ces données cliniques pourront être utilisées dans le cadre d'une communication scientifique, il a donné son accord oral.

7.4 Annexe 4



ID patient :

Date de naissance :

Sexe :

Date de prélèvement :

Comorbidité/Particularité :

Date début des symptômes renseignée ?

Oui	Non
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Indications renseignées ?

Oui	Non
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Données cliniques

	Oui	Non	-99
Asymptomatique	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Frissons	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anorexie	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Asthénie	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Toux	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
Myalgies	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>



Nom, prénom du candidat : Cuzin Clara

CONCLUSIONS

Introduction

Dans les premiers mois qui ont suivi l'émergence de la pandémie de Sars-Cov-2 en 2020, de nombreuses études ont détaillé les signes cliniques de l'infection, mettant rapidement en lumière son association avec les troubles du goût et de l'odorat (TGO).

Les tests biologiques disponibles ayant une performance et une disponibilité limitées, il semblait pertinent de trouver un moyen clinique d'identifier précocement les cas. Nous avons d'abord publié plusieurs articles suggérant la forte association entre les TGO et l'infection en soins primaires, tout en soulignant l'absence de modèle clinique prédictif suffisant pour surseoir aux tests biologiques. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude comparant la performance diagnostique des TGO en fonction de la prévalence de l'infection. Nous avons souhaité comparer cette caractéristique en période de forte prévalence versus faible prévalence (< 5%).

Méthodes

Entre le 24 mars et le 9 juin 2020, nous avons mené une étude transversale multicentrique en incluant prospectivement des patients suspects de covid-19, adressés dans huit laboratoires entre Lyon et Marseille pour réaliser une RT-PCR par écouvillonnage naso-pharyngé.

Les patients devaient répondre préalablement à un questionnaire sur leurs caractéristiques socio-démographiques, leurs comorbidités et leurs symptômes. Nous avons ensuite étudié l'association entre les TGO et la positivité de la RT-PCR à l'aide d'une régression logistique ajustée sur le sexe, l'âge et le clustering des différents laboratoires, et leur performance diagnostique en étudiant la sensibilité, spécificité, l'aire sous la courbe ROC, et les rapports de vraisemblance positif et négatif. Les analyses ont été effectuées sur deux périodes distinctes: du 24 mars au 15 avril 2020, correspondant à la période de forte prévalence et du 16 avril au 9 juin 2020, correspondant à la période de faible prévalence (<5%). Les analyses ont été effectuées avec le logiciel STATA 15.1 (College station USA).

Résultats

Nous avons inclus consécutivement 2514 patients. Parmi eux, 272 étaient positifs pour le Sars-Cov-2, soit 11% sur l'ensemble de la période de recueil. Sur la première période, 224 patients étaient positifs, soit une prévalence de 23% en comparaison avec la deuxième période, où on comptabilisait seulement 48 RT-PCR positives, soit une prévalence de 3%.

Pendant la première période, chez les personnes avec un trouble du goût ou de l'odorat, la probabilité d'avoir un test positif était plus de cinq fois plus élevée que la probabilité d'avoir un test négatif, que ce soit dans l'analyse univariée ou multivariée. Pendant la deuxième période la différence de probabilité n'était pas statistiquement significative.

De même, la performance globale (aire sous la courbe ROC) et le rapport de vraisemblance positif pour chaque symptôme, ou la présence combinée des deux symptômes, diminuent respectivement de 0,60-

0,67 pour la première période, à 0,49-0,51 pour la seconde, et de 3,0-4,4 à 0,8-1,4 (avec des intervalles de confiance incluant 1).

Discussion

D'après notre étude, il ne semble pas exister d'association significative entre l'infection à Sars Cov 2 et les troubles du goût et de l'odorat en période de faible prévalence en soins primaires. Les données de la littérature en période de faible prévalence sont rares et sont concordantes avec les nôtres.

D'après nos recherches, les TGO semblent plus fortement associés à des infections chez des femmes jeunes, dans des tableaux cliniques peu sévères.

Bien que la présence de ces symptômes puisse sembler pertinente face au défaut de performance et d'accessibilité des tests biologiques en période de forte prévalence, leur intérêt en termes de santé publique reste discutable. Cela s'explique en partie par le délai d'apparition des TGO par rapport à la période de contagiosité.

Des essais rapportent l'utilisation de scores de prédiction clinique incluant les TGO mais n'ont pas fait la preuve d'une efficacité supérieure à celle de la RT-PCR pour le diagnostic de l'infection.

La taille de l'échantillon, le caractère multicentrique, l'utilisation d'une méthodologie similaire sur les deux périodes de recueil, l'ajustement réalisé et la comparabilité de notre échantillon à celle d'une population de médecine générale constituent les forces de notre étude.

Cependant, nous ne pouvons affirmer la comparabilité des populations sur les deux périodes. Il peut exister des biais de confusion concernant les antécédents des patients et un biais de suggestion vis-à-vis des TGO rapportés.

En pratique, nos résultats soulignent l'importance de se faire tester au moindre signe d'infection virale, que les TGO soient présents ou non. Ce message clair doit être délivré auprès des praticiens et de la population générale.

Pour aller plus loin, nous suggérons différents axes de recherche concernant l'amélioration du dépistage précoce de l'infection à Sars-Cov-2. D'un point de vue clinique, la validation de scores de prédiction clinique incluant le niveau de circulation du virus et le statut immunitaire du patient, et d'un point de vue biologique la nécessité de développer des tests diagnostiques plus performants et plus accessibles.

Conclusion

Notre étude suggère que la performance diagnostique des troubles du goût et de l'odorat varie en fonction de la prévalence de l'infection. De façon plus large, nos résultats soutiennent l'importance de se faire tester au moindre signe d'infection virale, la clinique seule n'étant pas suffisante pour le diagnostic.

La Présidente de la thèse,

Nom et Prénom du Président

Signature



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1
Docteur Sylvie ERPELDINGER
Professeur
de Médecine Générale

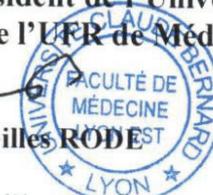


Vu :

Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles RODE



Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 22 FEV. 2022

Clara CUZIN

La performance diagnostique des troubles du goût et de l'odorat dans l'infection à COVID-19 en soins primaires varie en fonction de la prévalence

RESUME

Introduction: De nombreuses études ont démontré la forte association entre les troubles du goût et de l'odorat et l'infection à Sars-Cov-2. Nous avons étudié leur performance diagnostique en période de forte prévalence versus faible prévalence. **Matériel et méthodes:** Dans cette étude transversale multicentrique, les patients adressés au laboratoire pour réaliser une RT-PCR COVID-19 étaient inclus prospectivement. Ils répondaient préalablement à des questionnaires sur leurs symptômes et leurs comorbidités. Nous avons ensuite effectué une analyse multivariée pour étudier la performance diagnostique des TGO et leur association avec la positivité de la RT-PCR sur deux périodes de niveaux de prévalence distincts. **Résultats:** Entre le 24 mars et le 9 juin 2020, 2514 patients ont été inclus. Le taux de positivité de la RT-PCR était de 23% sur la première période et de 3% sur la deuxième. Sur la première période, la probabilité d'avoir un test positif chez les patients présentant un TGO était plus de cinq fois plus élevée, tandis qu'il n'existait pas d'association significative dans la deuxième période. La performance globale (aire sous la courbe ROC) des troubles du goût ou de l'odorat, seuls ou combinés, a diminué de 0.60-0.67 à 0.49-0.51 entre les deux périodes, et le rapport de vraisemblance positif a diminué de 3.0-4.3 à 0.8-1.4. **Conclusion:** Notre étude suggère que la performance diagnostique des TGO diminue avec la prévalence de l'infection. De façon plus large, les TGO seuls ne semblent pas constituer un outil diagnostique suffisant et nos résultats soulignent l'importance de se faire tester au moindre signe d'infection virale.

MOTS CLES : Anosmie – Agueusie – Troubles du goût et de l'odorat - COVID-19 – Performance diagnostique

JURY

Présidente : Madame la Professeure Sylvie Erpeldinger
Membres : Monsieur le Professeur Yves Zerbib
Monsieur le Professeur Sébastien Couraud
Monsieur le Docteur Hubert Maisonneuve

DATE DE SOUTENANCE 24 mars 2022

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR Chez Cécile Quinio 64 bis Rue Anatole France 69100
Villeurbanne

VOTRE EMAIL claracuzin@free.fr