



<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
FACULTÉ DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°20

T H E S E

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 27 mars 2023 par

Mme MONNET Marjorie

Née le 18 février 1996

À Romans-sur-Isère

Rééducation olfactive par les huiles essentielles à la suite de la
COVID-19

JURY

M. MICHALET Serge (Maître de Conférences des Universités, Maître de thèse),
Mme DIJOUX-FRANCA Marie-Geneviève (Professeur des Universités, Président du jury),
M. BOULLY Josselin (Pharmacien d'Officine, membre du jury),
M. THEVENOT Nicolas (Pharmacien d'Officine, membre du jury)

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à **M. MICHALET** qui a accepté de m'encadrer tout au long de cette thèse avec une grande bienveillance. Je remercie également **Mme DIJOUX-FRANCA** pour m'avoir fait l'honneur de présider ma thèse.

Je remercie aussi toute l'équipe de la pharmacie de Peyrins, **Josselin, Nicolas, Aurore, Hélène, Etienne, Laura** et **Cécile** pour leur accueil chaleureux à la suite de mes études, pour m'avoir guidée dans mes recherches et aidé à renforcer mes compétences, notamment en mettant à ma disposition des livres sur les huiles essentielles. Je tiens à remercier tout particulièrement **Josselin** pour m'avoir orientée pour débiter ma thèse ainsi qu'à **Nicolas** pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je suis contente d'avoir pu partager mon cursus universitaire avec mes très chers amis **Cathy, Julie, Marie, Sara, Halil, Anthony, Anne-Sophie, Jérémie** et **Tanguy** grâce à qui j'ai pu passer des années pleines de bonne humeur et de fous rires. Une mention spéciale pour **Cathy** et **Anthony** sans qui je n'aurais sans doute pas pu réviser plus d'une heure chaque jour, merci d'avoir accepté à chaque fois d'interrompre vos sessions d'études pour m'accompagner dans mes longues pause-café et goûters à répétitions malgré que vous n'en aviez pas toujours vu l'utilité. Je ne comprends toujours pas comment vous arriviez à travailler pendant des heures d'affilée sans aucune coupure, et je vous respecterai toujours pour ça. Bien évidemment, merci à **Gersende**, mon petit-ami depuis 12 ans pour être venu habiter avec moi dès le début de mes études, pour m'avoir épaulée et pour avoir toujours répondu présent.

Je remercie également mes **parents** pour m'avoir soutenue dans mon choix d'orientation et pour m'avoir donné toutes les cartes nécessaires pour réussir dans cette voie.

J'exprime également une reconnaissance éternelle pour ma grande sœur **Cédrine**, qui a dû me supporter un an avec elle dans un appartement de 20m² et qui a toujours été là pour m'aider dans les matières linguistiques. Merci d'avoir relu et corrigé cette thèse maintes fois, il est évident que sans toi le nombre de fautes d'orthographe aurait explosé des records.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université Frédéric FLEURY
- Présidence du Conseil Académique Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil d'Administration Didier REVEL
- Vice-Président de la Commission Recherche Jean François MORNEX
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon

SANTE

Président de l'Université	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en biologie humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département composante Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

- **CHIMIE ANALYTIQUE**
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
Madame Delphine HOEGY (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)

Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Camille LEONCE (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (PR)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Michel TOD (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)

Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)
Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur David GONCALVES (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé*

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

Liste des abréviations	12
Partie 1 : Le système olfactif	15
1. Qu'est-ce que l'odorat ?	15
2. Comment fonctionne l'olfaction ?	15
2.1. Les molécules odorantes	15
2.2. Le nez	16
2.3. Le cerveau	20
2.4. Neurogénèse	23
3. La mémoire olfactive	27
4. Olfaction et goût	30
5. Les troubles de l'odorat	31
5.1. Les troubles quantitatifs	31
5.2. Les troubles qualitatifs	31
5.3. Prévalence	32
5.4. Les origines des troubles de l'odorat	34
5.5. L'élaboration du diagnostic	39
5.6. Les conséquences sur la qualité de vie	42
Partie 2 : La COVID-19	46
1. Qu'est-ce que la COVID-19 ?	46
2. Origine du SARS-CoV-2	47
3. Fonctionnement du SARS-CoV-2	48
4. Transmission	52
5. La COVID-19 : Une pathologie mondiale	53
6. Prévalence des troubles de l'odorat	54
7. Mécanismes d'action du SARS-CoV-2 associés aux troubles de l'odorat	55
Partie 3 : La rééducation olfactive par les huiles essentielles	57
1. Qu'est-ce que la rééducation olfactive ?	57
2. Quel est son intérêt ?	58
3. Les protocoles existants	58
3.1. Analyse des quatre huiles essentielles du protocole de Hummel T <i>et al.</i>	61
4. Huiles essentielles possédant des propriétés anti-inflammatoires et antivirales	68
5. Autres huiles essentielles ayant une affinité pour le SARS-CoV-2	71
6. Les huiles essentielles immunomodulatrices	77

7. Protocole de réalisation de l'entraînement	77
7.1. Préparation des flacons et des sticks	77
7.2. Déroulement	78
8. Suivi.....	79
9. Les conseils pratiques	79
9.1. La conservation des huiles essentielles	79
9.2. Les bonnes pratiques de réalisation de l'entraînement.....	80
9.3. Le choix de l'environnement.....	82
10. Les conseils de sécurité.....	83
10.1. Les tests de vérification allergiques.....	83
10.2. Les contre-indications.....	85
Conclusion.....	88
Annexe.....	91
Bibliographie	95

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma histologique de la muqueuse nasale.	17
Figure 2 : Mécanismes de transduction du signal d'un récepteur olfactif.....	18
Figure 3 : Schéma des différentes voies olfactives réalisé sur Biorender.	19
Figure 4 : Localisation des différentes aires du cerveau impliquées dans le système olfactif (8).	20
Figure 5 : Localisation et relation synaptique des cellules granulaires et péri-glomérulaires.	24
Figure 6 : Modèle de plasticité en fonction de l'apprentissage par le bulbe olfactif.....	26
Figure 7 : Les types de mémoires.....	27
Figure 8 : Principales causes de dysosmie d'après les chiffres du congrès de médecine générale Formathon.	34
Figure 9 : Schéma de la cavité nasale (40).	35
Figure 10 : Classification des coronavirus.	48
Figure 11 : Représentation de la structure du coronavirus.	49
Figure 12 : Mécanisme d'entrée principal du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte.	50
Figure 13 : Schéma représentant les différentes actions du SARS-CoV-2 au niveau olfactif aboutissant à une dysosmie (77).	55
Figure 14 : Représentation des interactions in silico de la molécule d'eucalyptol avec la Mpro (91).	64
Figure 15 : Représentation des interactions in silico de la molécule de citronellol avec la Mpro (91).	67
Figure 16 : Variation de l'apparence des bouchons des huiles essentielles (76).	81

Liste des abréviations

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine II

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMP : Adénosine monophosphate

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ARN : Acide ribonucléique

ATP : Adénosine triphosphate

BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau

CB2 : Récepteurs cannabinoïdes de type 2

CCCRC : Centre de recherche clinique chimio sensorielle du Connecticut

CC-SIT : Cross Cultural Smell Identification Test ; Test d'identification interculturelle des odeurs

CG : Cellule granulaire

CHARGE syndrome : Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness ; colobome, malformations cardiaques, atrésie choane, retard de croissance et/ou retard mental, hypoplasie génitale, anomalies des oreilles et/ou surdité)

3CLpro : 3C-like protease ; protéase de type 3C

CNRS : Centre national de la recherche scientifique

CoV : Coronavirus

COVID : Corona virus disease ; maladie à coronavirus

CM : Cellule mitrale

CTSB : cathepsine B

CTSL : cathepsine L

CXCL : Chémokine à motif CXC

DAMP : Danger Associated Molecular Pattern ; motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires

DC-SIGN : Dendritic Cell-specific ICAM3-Grabbing Non-integrin ; molécule d'adhésion intercellulaire spécifique aux cellules dendritiques-3 (ICAM-3) saisissant la non-intégrine

DLUO : Date limite d'utilisation optimale

EEG : Electro encéphalogramme

ETOC : Test Européen des Capacités Olfactives
GABA : Acide gamma-aminobutyrique
GDP : Guanosine diphosphate
GTP : Guanosine triphosphate
HAS : Haute Autorité de Santé
HE : Huile essentielle
IC : Intervalle de confiance
IFN : Interféron
Il : Interleukine
INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRM : Imagerie par résonance magnétique
KV1 : canaux potassiques voltage dépendant 1
L-SIGN : Lectine ICAM3-Grabbing Non-integrin
Mpro : Main protease ; protéase principale
NTD : N-terminal domain ; domaine amino-terminal
OBP : Odorant binding proteins ; protéines de liaison aux odeurs
OMS : Organisation mondiale de la Santé
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PA : Potentiel d'action
PLpro : Papain-like protease ; protéase de type papaïne
RBD : Receptor-binding domain ; domaine de liaison au récepteur
RO : Récepteur olfactif
RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction ; réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse
SARS-CoV-2 Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
STT : Smell Threshold Test ; test de seuil d'odeur
TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2
TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha ; Facteur de Nécrose Tumorale alpha
TRPA1 : Canal cationique potentiel du récepteur transitoire, sous-famille A, membre 1 ou ankyrine potentielle du récepteur transitoire 1

TRPV1 : Transient receptor potential vanilloïde 1 ; récepteur ionotropique transitoire à vanilloïde 1

UPSIT : University of Pennsylvania Smell Identification Test ; test d'identification des odeurs de l'Université de Pennsylvanie

UV : Ultraviolet

VOC : Variant préoccupant

VOI : Variant à suivre

Partie 1 : Le système olfactif

1. Qu'est-ce que l'odorat ?

L'odorat fait partie des cinq sens du corps humain avec le goût, le toucher, la vue et l'ouïe. Le nez nous permet de recueillir l'information sensorielle qui sera ensuite interprétée par le cerveau pour devenir une odeur.

2. Comment fonctionne l'olfaction ?

2.1. Les molécules odorantes

Pour être considéré comme odorant, un composé doit contenir des molécules de masse moléculaire faible à modérée afin d'être suffisamment volatile pour atteindre la cavité nasale pendant la respiration (30-300g/mol) (1). D'autres critères entrent également en jeu comme :

- une pression partielle de vapeur saturante supérieure à la pression atmosphérique de sorte qu'une fraction de la molécule se retrouve dans l'air ;
- une faible polarité ;
- un caractère lipophile pour favoriser l'adhésion ;
- une concentration suffisante pour rendre la molécule détectable ($>10^{-17}$ mol/l)
- une certaine solubilité dans l'eau afin que le composé puisse atteindre sa cible en traversant le mucus olfactif (2).

Ce dernier critère n'est cependant pas obligatoire, car il existe des protéines de transport nommées odorant binding proteins (OBP) qui peuvent aider les molécules hydrophobes à traverser le mucus.

Un type d'odeur (floral, fruité, sucré, etc.) n'est pas défini par une famille moléculaire précise. Il existe de nombreuses variétés structurales pouvant donner naissance à une multitude d'odeurs. (3) En moyenne, selon les estimations, l'homme peut reconnaître entre 4 000 et 10 000 odeurs différentes. Quotidiennement environ 10 000 substances odorantes sont ressenties (1).

2.2. Le nez

Le nez est tapissé d'une muqueuse nasale mesurant 6cm². Cette dernière est constituée d'environ 5 à 10 millions de neurones bipolaires olfactifs, de cellules basales ainsi que de glandes de Bowman qui sécrètent du mucus et des cellules de soutien permettant la cohésion de l'ensemble (4). Les neurones bipolaires ont la particularité de ne posséder que deux prolongements, la dendrite au pôle apical qui capte l'information et l'axone au pôle basal qui transmet l'information.

L'Homme est doté d'environ 400 types de récepteurs olfactifs (RO), chacun pouvant reconnaître des structures moléculaires différentes. Une même molécule peut se lier à plusieurs récepteurs et chaque récepteur peut capter différents messagers chimiques. Lorsqu'une molécule odorante est inhalée, elle se lie de manière réversible à un RO situé à la surface des cils olfactifs. Ces cils olfactifs sont les prolongements des dendrites des neurones et baignent dans le mucus nasal. (**Figure 1**).

En activant le RO, la molécule libère la protéine G (Golf) qui va se dissocier en 2 sous-unités : α et $\beta\gamma$. Le monomère α perd alors son affinité pour la molécule de GDP et se lie à une molécule de GTP. Cette association α -GTP permet d'activer l'adénylate cyclase, une enzyme effectrice qui transforme l'ATP intracellulaire en un second messager : l'AMP cyclique (AMPc). L'AMPc déclenche ensuite l'ouverture des canaux Na⁺/ Ca²⁺ présents à la surface des cils (**Figure 2**).

Plusieurs échanges d'ions vont alors prendre place de part et d'autre de la membrane du neurone, provoquant la dépolarisation de celle-ci. Un potentiel d'action (PA) va se propager le long des prolongements neuronaux de la cellule olfactive (5). C'est ce que l'on appelle la transduction du signal chimique (les molécules odorantes) en signal électrique (le PA).

L'influx nerveux est transmis aux dendrites des cellules mitrales du bulbe olfactif via l'axone du neurone olfactif, au moyen d'une synapse. L'information va être traitée une première fois dans cette zone, appelée le glomérule (**Figure 1**), avant d'être envoyée à d'autres structures du cerveau via le tractus olfactif (4).

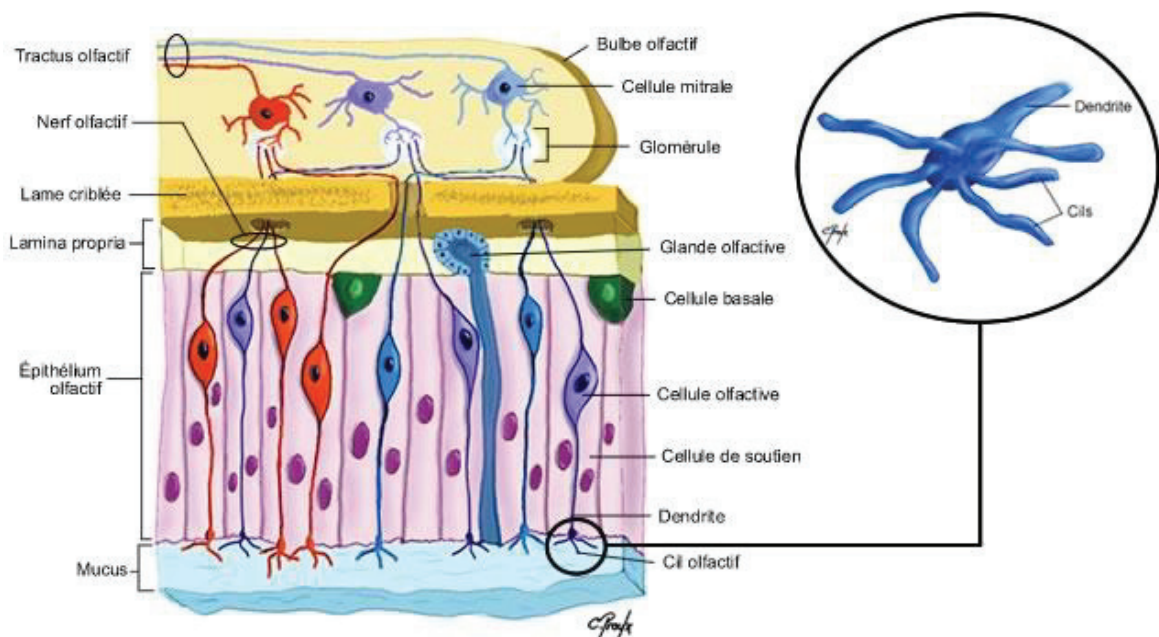


Figure 1 : Schéma histologique de la muqueuse nasale.

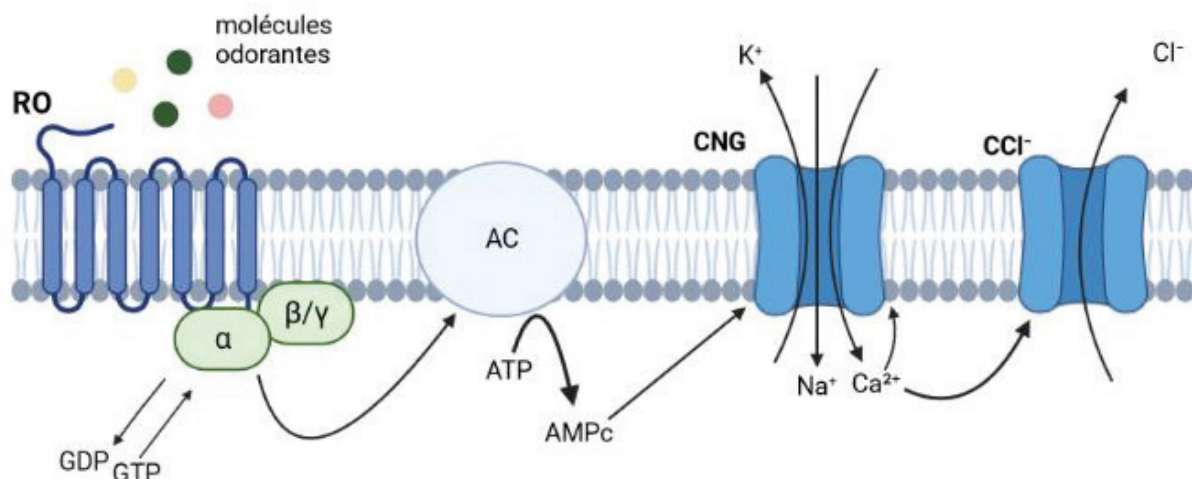


Figure 2 : Mécanismes de transduction du signal d'un récepteur olfactif.

Figure inspirée de (6) et réalisée sur Biorender. RO : récepteur olfactif ; GDP : Guanosine diphosphate ; GTP : Guanosine triphosphate ; α : sous-unité α de la protéine Golf ; β/γ : sous-unité $\beta\gamma$ de la protéine Golf ; AC : adénylate cyclase ; ATP : Adénosine triphosphate ; AMPc : adénosine monophosphate cyclique ; K^+ : ions potassium ; Ca^{2+} : ions calcium ; Na^+ : ions sodium ; Cl^- : ions chlorure ; CCl^- : canaux chlorure calcium-dépendants ; CNG : canaux non sélectifs cationiques activés par l'hyperpolarisation et des nucléotides cycliques.

Les molécules odorantes peuvent utiliser deux chemins différents pour parvenir aux récepteurs olfactifs.

Elles peuvent franchir la muqueuse olfactive par voie ortho-nasale, également appelée voie directe, lorsqu'elles sont captées par les fosses nasales durant l'inspiration (en rouge sur la **Figure 3**). Il s'agit alors d'odeur. Ce procédé s'oppose à la voie rétro-nasale ou voie indirecte, lorsque l'on met des aliments en bouche (en bleu sur la **Figure 3**). Durant le processus de mastication, des molécules volatiles remontent depuis la cavité buccale jusqu'à la muqueuse olfactive en passant par le pharynx. Il ne s'agit plus d'une odeur, mais d'un arôme (7).

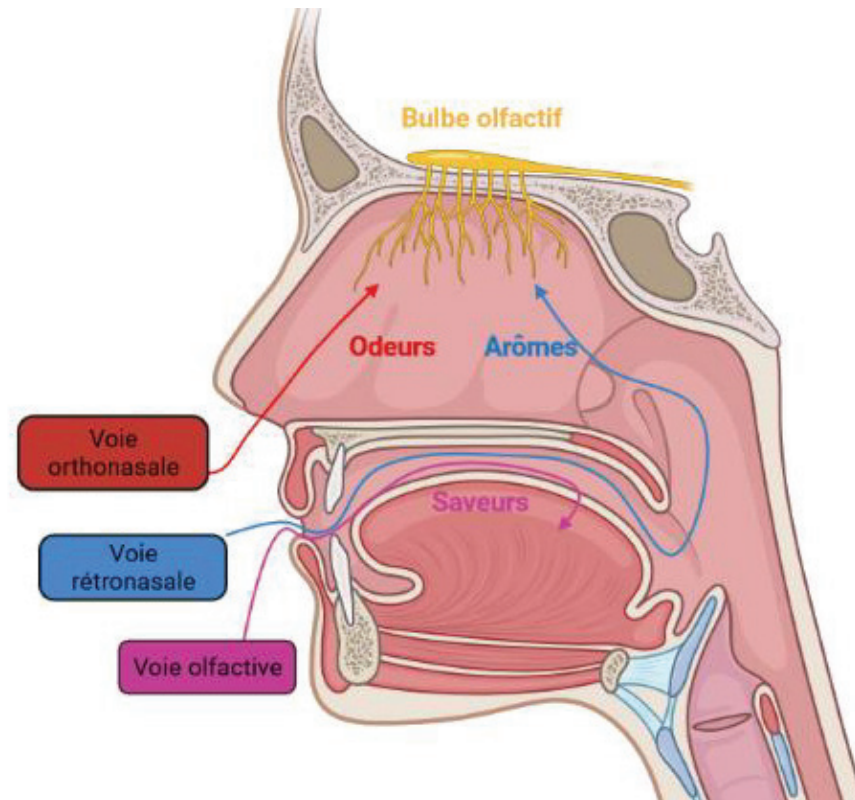


Figure 3 : Schéma des différentes voies olfactives réalisé sur Biorender.

Chaque odeur possède une signature qui est caractérisée par ses interactions avec les récepteurs olfactifs. L'Homme dispose de 400 types de récepteurs différents pouvant être stimulés à des intensités variables, il existe donc de nombreuses combinaisons possibles.

Cependant, la perception d'une odeur n'est pas toujours identique chez un même individu : il s'agit de la variabilité intra-individuelle. Ces variations peuvent être dues à l'état physiopathologique (sinusite, bronchite, maladies neurodégénératives, prise de traitement, etc.), l'état de conscience (niveau de concentration de l'individu), l'état émotionnel et l'âge. De plus, une senteur précise telle que celle de la rose ne va pas non plus être reconnue de manière identique du fait du changement de la qualité, l'intensité et la provenance de chaque odeur.

Outre les variabilités intra-individuelles, chaque être humain possède un bagage génétique, des préférences et un vécu différent qui accentuent d'autant plus les différences inter-individuelles (8).

2.3. Le cerveau

2.3.1. Les zones secondaires

L'information est traitée au niveau du bulbe olfactif avant d'être envoyée à des structures secondaires du cerveau décrites sur la **Figure 4** : le cortex piriforme (n°1), l'amygdale (n°2), et le cortex entorhinal (n°3).

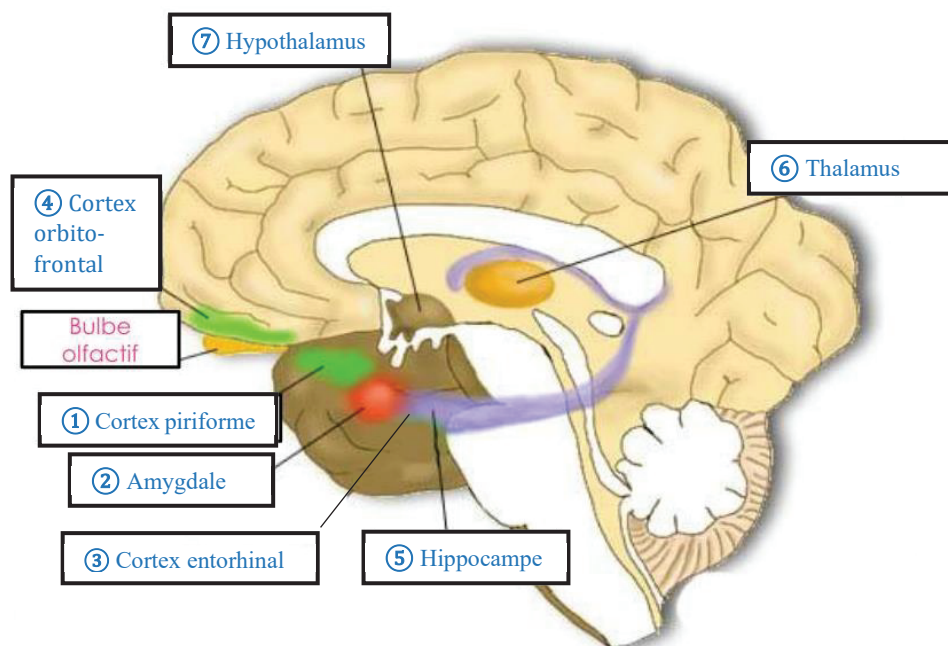


Figure 4 : Localisation des différentes aires du cerveau impliquées dans le système olfactif (9).

2.3.1.1. Le cortex piriforme

Les axones des cellules mitrales du bulbe olfactif forment des synapses avec les dendrites des cellules pyramidales du cortex piriforme afin de leur transmettre le flux d'information. Cette région du cerveau joue notamment un rôle dans la perception de l'intensité des odeurs (10).

D'après une étude de Zald et *al.* (2002), les odeurs dites agréables stimulent plus fortement le cortex piriforme (11).

2.3.1.2. L'amygdale

Après avoir été traitée par le cortex piriforme, l'information est envoyée à l'amygdale.

L'amygdale fait partie du système limbique et possède de ce fait un rôle primordial dans le traitement affectif d'une odeur, notamment au niveau de la mémoire émotionnelle. Elle est aussi capable de capter l'intensité de l'odeur, en collaboration avec le cortex piriforme (12).

L'étude de Zald et *al.* (2002) a démontré que l'amygdale s'active d'autant plus lorsqu'elle est stimulée par une odeur désagréable.

Cette aire du cerveau est donc principalement sollicitée lors d'une émotion négative : de nombreuses études ont d'ailleurs mis en évidence une suractivité amygdalienne chez les individus souffrant de troubles affectifs, anxieux ou dépressifs (13–15).

2.3.1.3. Le cortex entorhinal

Le cortex entorhinal assimile l'information transmise par l'amygdale avant de l'envoyer à l'hippocampe pour qu'elle soit intégrée à la mémoire à long terme.

2.3.2. Les zones tertiaires

Après avoir été traité une première fois par les régions secondaires du cerveau, le flux d'information neuronal est relayé aux zones tertiaires décrites sur la **Figure 4** : le cortex orbitofrontal (n°4), l'hippocampe (n°5), et le thalamus (n°6).

2.3.2.1. Le cortex orbitofrontal

Contrairement à l'amygdale et au cortex piriforme qui captent l'intensité de l'odeur, le cortex orbitofrontal permet d'identifier et de mémoriser l'odeur en relayant l'information à l'hippocampe. Grâce à sa connexion avec le système limbique, il est également capable d'attribuer une émotion à l'odeur perçue.

D'après l'étude de Zald *et al.* (2002), le cortex orbitofrontal droit est hyperstimulé en présence d'une senteur agréable. A contrario, une hyperactivité du côté gauche est associée à une stimulation olfactive désagréable.

2.3.2.2. L'hippocampe

L'hippocampe joue un rôle fondamental dans la mémorisation à long terme des odeurs et des émotions qui leur sont associées. La grande plasticité de l'hippocampe permet à ses neurones de s'adapter tout au long de la vie humaine, en se remodelant selon l'information environnementale, psychique, affective et cognitive. Grâce à la neurogénèse, l'hippocampe peut également différencier les cellules précurseurs situées dans sa région dorsale en nouveaux neurones essentiels au développement de la mémoire adaptable (16).

Le **Tableau 1** récapitule les fonctions des différentes structures du cerveau jouant un rôle dans le circuit de l'information olfactive :

Tableau 1 : Principaux rôles des aires cérébrales impliquées dans le circuit de l'information olfactive

	Olfactif	Emotionnel	Mémoriel
<i>Bulbe olfactif</i>	Intégration des informations des RO		
<i>Cortex piriforme</i>	Perception de l'intensité de l'odeur		
<i>Amygdale</i>	Perception de l'intensité de l'odeur	Emotions négatives et positives	Mémoire émotionnelle
<i>Cortex entorhinal</i>			Transmission pour la mémoire à long terme
<i>Cortex orbitofrontal</i>	Identification de l'odeur	Emotions négatives et positives	
<i>Hippocampe</i>		Emotions négatives et positives	Mémoire à long terme

RO : récepteur olfactif.

2.4. Neurogénèse

La neurogénèse est un processus aboutissant à la formation de nouveaux neurones à partir de cellules souches. Ces cellules souches ont la capacité de s'auto-renouveler et de se différencier en d'autres types de cellule. La neurogénèse s'opère notamment lors du développement du système neuronal chez l'embryon et l'enfant. En grandissant, seule une minorité des structures cérébrales conserve cette aptitude, il s'agit de la neurogénèse adulte. Le bulbe olfactif et l'hippocampe possèdent tous les deux cette faculté afin d'optimiser notre capacité d'apprentissage ou de mémorisation.

Des chercheurs ont mis en évidence l'existence de cellules souches au niveau du bulbe sous-ventriculaire du cerveau chez le rat. Celles-ci se différencient en neuroblastes et rejoignent le bulbe olfactif via le flux rostral migratoire pour finalement devenir des interneurons. Dans 94 % des cas, les cellules souches vont donner naissance à des cellules granulaires (CG), mais elles peuvent aussi évoluer en cellules péri-glomérulaire (4 %) ou en astrocytes (<2 %). Les cellules mitrales (CM) du bulbe olfactif vont se connecter à ces nouveaux neurones et leur envoyer une information excitatrice (du glutamate). Ces derniers vont alors sécréter du GABA, un neurotransmetteur inhibiteur qui permet de réguler l'action des CM (**Figure 5**) (17).

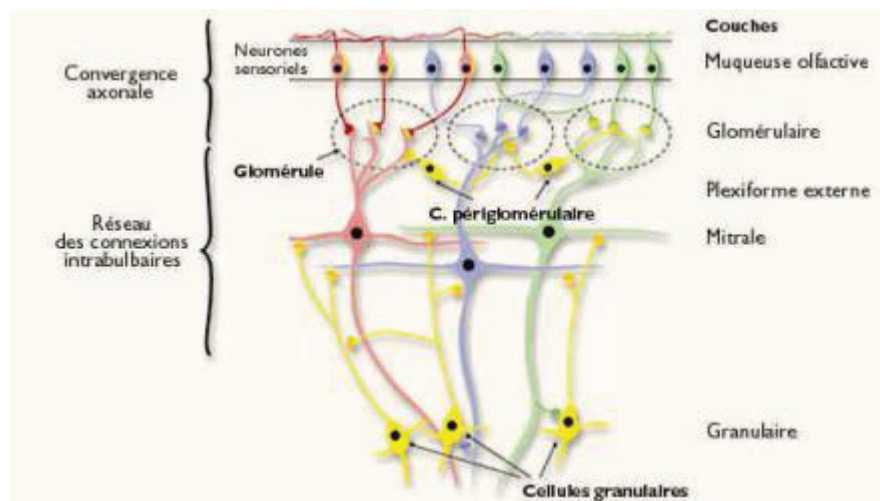


Figure 5 : Localisation et relation synaptique des cellules granulaires et péri-glomérulaires.

Des expériences ont montré que la privation olfactive chez le rat entraîne une augmentation de l'apoptose des cellules granulaires. En revanche, le taux de survie de ces interneurons s'améliore si l'on retire l'occlusion nasale et que l'on expose l'animal à des odeurs enrichies (18,19). L'inhalation d'odeurs semble donc avoir un impact sur la survie neuronale (20–22).

La stimulation des neurones produits à l'âge adulte a été mise en évidence à de multiples reprises lors d'une tâche d'apprentissage olfactif. Les résultats ont indiqué que ces interneurones jouent un rôle notable dans l'apprentissage discriminatoire d'odeurs ainsi que la mémoire à long terme (17,23).

La **Figure 6** ci-dessous illustre parfaitement ces propos. Deux molécules odorantes semblables A et A' génèrent un schéma d'activité similaire au sein des CM. Les cercles blancs, verts et bleus représentent respectivement les CM inactivées, les CM à réponse excitatrice et les CM à réponse suppressive. Plus la couleur sur le schéma est saturée, plus la réponse est intense. Dans le premier cas, les CM sont incapables de distinguer les deux odorants. À la suite d'un exercice d'apprentissage olfactif, de nouvelles CG sont créées via le processus de neurogénèse (en jaune). Les CM stimulent ces CG qui vont exercer en retour un rétrocontrôle négatif sur les CM. Le schéma d'activité est alors modifié, permettant ainsi la distinction des molécules odorantes (24). Une expérience a en effet démontré que lorsque les cellules granulaires sont activées artificiellement, la capacité de l'individu à différencier les odeurs est grandement améliorée ; au contraire cette aptitude diminue lorsque les cellules granulaires sont inactives (25).

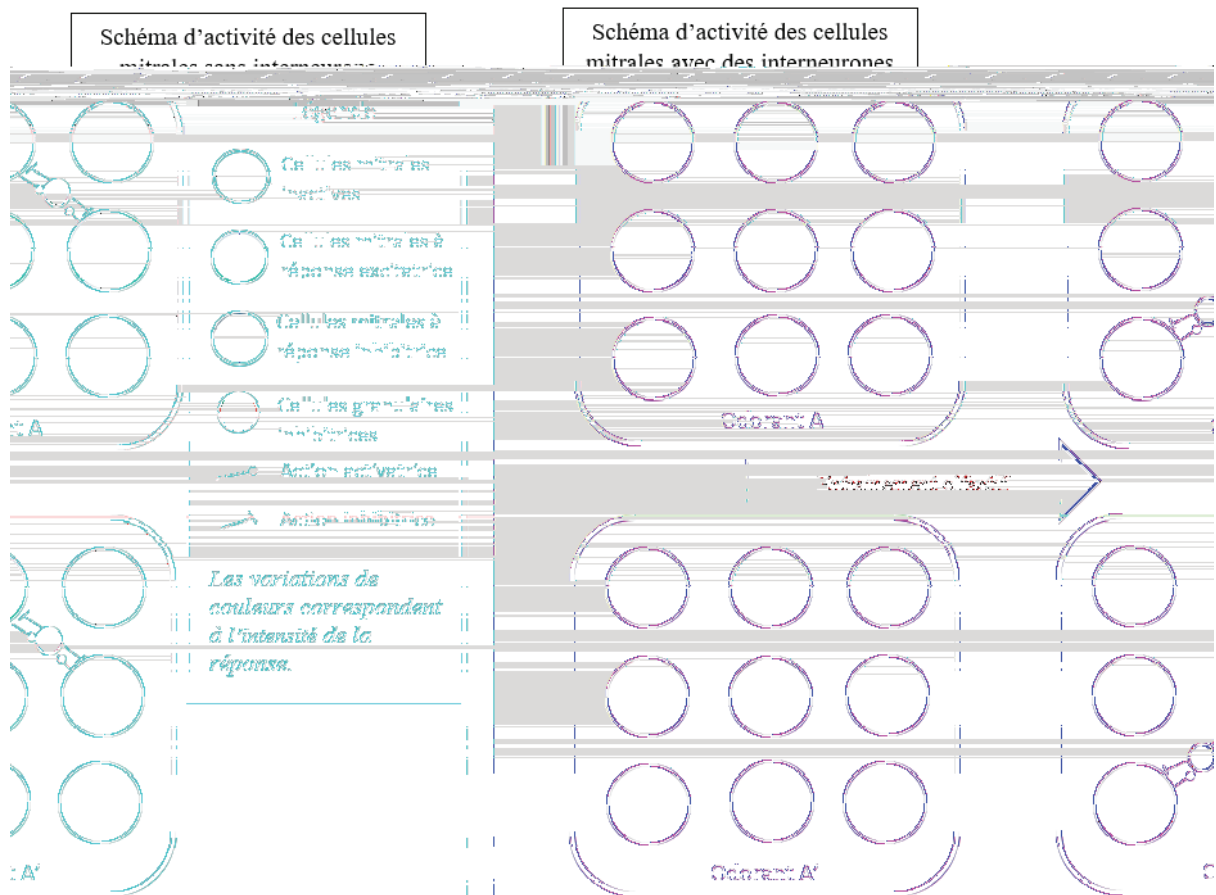


Figure 6 : Modèle de plasticité en fonction de l'apprentissage par le bulbe olfactif.

Différents facteurs peuvent interférer avec la neurogénèse, comme la pollution de l'air. En effet, les molécules polluantes détectées par la cavité nasale peuvent provoquer une inflammation et un stress oxydatif au niveau cérébral. L'anxiété peut également être la cause d'une production amoindrie d'interneurones et d'une accélération de l'apoptose.

Un contact régulier avec des odeurs permet au contraire de stimuler l'apprentissage olfactif et la production de nouveaux neurones. Une exposition journalière à des odeurs plaisantes, telles que celles dégagées par les plantes lors d'une promenade, contribue à la diminution du stress et donc au bon fonctionnement de la neurogénèse (26).

3. La mémoire olfactive

Avant d'étudier la mémoire olfactive plus en profondeur, il est important de se familiariser avec les différents types de mémoire présentés dans la **Figure 7** :

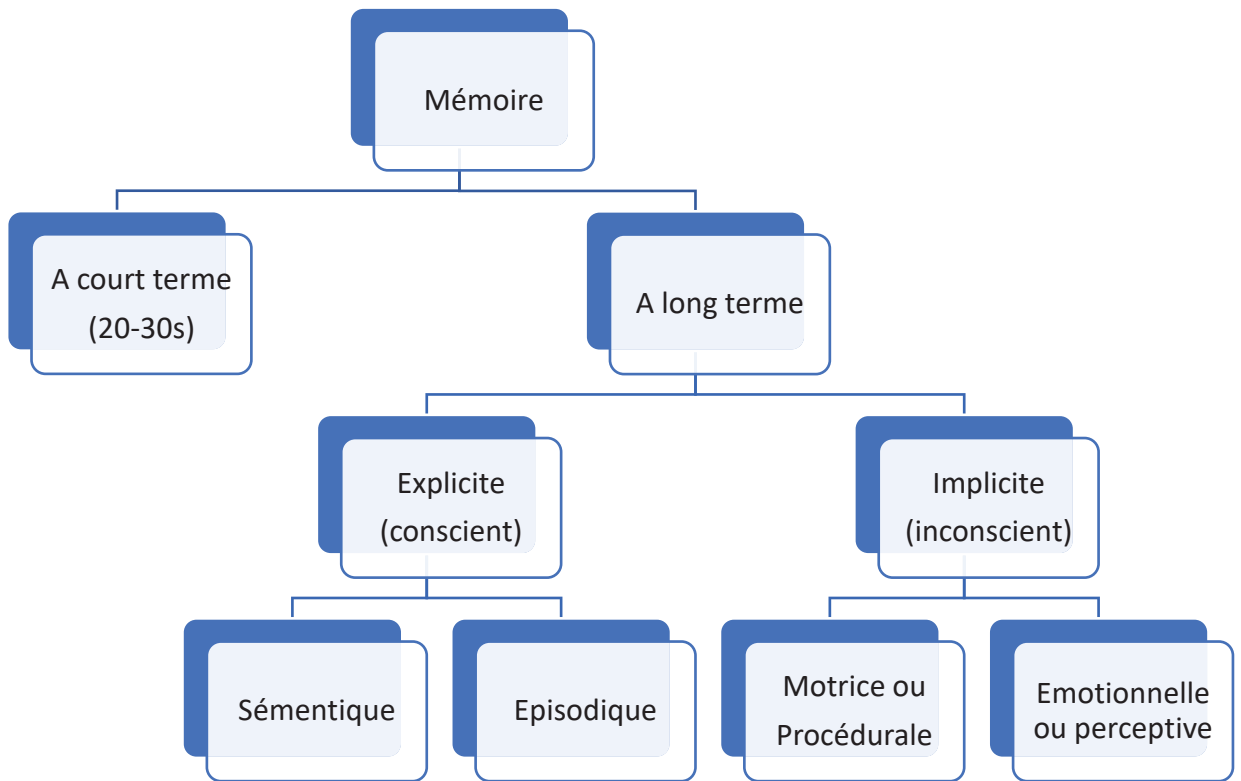


Figure 7 : Les types de mémoires.

La mémoire à court terme permet de stocker une quantité limitée d'éléments (sept environ) pendant une trentaine de secondes, tandis que la mémoire à long terme enregistre de nombreuses informations sur une longue durée. La mémoire à long terme peut être soit explicite, soit implicite.

La mémoire explicite ou déclarative conserve les souvenirs dont nous nous rappelons consciemment. Elle se divise en deux catégories :

- la mémoire sémantique qui enregistre les connaissances résultant d'un apprentissage : faits historiques, dates de naissance, prénoms, etc. Elle est dénuée de contexte émotif et spatio-temporel.
- la mémoire épisodique qui stocke les événements vécus et les émotions qui leur sont associées. Elle est étroitement liée à la mémoire émotionnelle.

La mémoire implicite concerne quant à elle les informations stockées inconsciemment, elle conditionne les comportements. Il en existe deux types :

- la mémoire motrice ou procédurale qui nous permet d'enregistrer puis de mettre en place des automatismes moteurs sans nécessiter d'effort mental, comme faire du vélo.
- la mémoire émotionnelle ou perceptive qui conditionne nos perceptions sensorielles. Ces souvenirs peuvent être ravivés lors d'une nouvelle stimulation sensorielle, notamment olfactive grâce à la réactivation de la trace mnésique laissée par les précédents stimulus.

On parle de mémoire autobiographique lorsque l'on se remémore des expériences vécues (mémoire épisodique) en les associant à des dates, des lieux (mémoire sémantique) et des émotions (mémoire émotionnelle) (23).

Les informations provenant de nos autres sens sont généralement relayées vers le thalamus avant d'atteindre les structures du cortex associatif. L'odorat est quant à lui plus étroitement associé au processus émotionnel et mémoriel, du fait des projections neuronales qui relie directement le bulbe olfactif à l'amygdale et à l'hippocampe (27). La mémoire

olfactive est donc extrêmement puissante, selon les estimations, un individu se souvient encore de 65 % des odeurs qu'il a enregistré un an auparavant, tandis qu'il aura perdu près de 50 % de ses souvenirs visuels après seulement trois mois (1).

Le stimulus olfactif suscite une réaction émotionnelle quasi-immédiate chez l'individu. Avant même d'avoir pu reconnaître l'odeur, l'attribution d'un caractère plaisant ou non lui est instantanément attribué grâce à l'activation de l'amygdale. L'identification de l'odeur est un procédé plus lent car il fait appel à la mémoire explicite (consciente) et nécessite de retrouver l'information dans le cortex et l'hippocampe, qui stockent les informations à long terme (1).

La mémoire olfactive est souvent associée à la mémoire autobiographique car l'on enregistre toujours une odeur dans son contexte (lieu, événement, état émotionnel, etc.)

D'après le modèle de Conway, il est possible de débloquer sa mémoire grâce à un stimulus lié à un souvenir oublié (via un son, une image, un goût, une odeur). Il s'agit alors du mécanisme de récupération mémorielle involontaire. L'écrivain Marcel Proust en donne un exemple célèbre dans son roman « A la recherche du temps perdu » lorsqu'il décrit avec force les souvenirs de son enfance ravivés par le goût d'une madeleine. Il est également possible de récupérer un souvenir oublié en se remémorant un événement spécifique, dans l'espoir que d'autres détails liés à ce moment resurgissent : il s'agit d'une récupération mémorielle consciente (28).

Une étude sur la mémoire autobiographique réalisée en 2022 a réuni près de 300 participants qui devaient recréer une image mentale olfactive ou visuelle, d'après des instructions simples et non-orientées telles que « imaginez une odeur plaisante et excitante qui embaume la pièce » (27). 78 % des sujets ont décrit leur représentation mentale avec des éléments autobiographiques, d'autant plus lorsqu'ils imaginaient une odeur (85%) plutôt

qu'une scène visuelle (70%). Cette étude démontre que les dimensions sensorielles et émotionnelles sont étroitement liées, et que la description de l'une d'entre elle ou l'association des deux peut provoquer une récupération mémorielle.

Un stimulus olfactif peut donc aider à se rappeler les événements passés, et à l'inverse les souvenirs peuvent permettre de se remémorer une odeur (29). Il est intéressant d'utiliser ce pouvoir de reconstruction mémorielle dans le cadre d'une rééducation olfactive, notamment en ajoutant des représentations visuelles aux odeurs pour stimuler la mémoire du patient de manière consciente et inconsciente, et l'aider à identifier correctement l'huile essentielle.

4. Olfaction et goût

Le système gustatif est complémentaire à celui de l'odorat. Pendant la mastication, les bourgeons du goût vont capter les molécules lourdes non-volatiles qui ne peuvent atteindre les récepteurs olfactifs par la voie rétro-nasale et identifier une saveur : sucrée, salée, amère, acide ou « délicate ». La saveur « délicate », également appelée umami, est associée au goût du glutamate. Elle a été décrite pour la première fois par des Japonais car elle est souvent retrouvée dans leur alimentation, notamment dans la sauce soja.

Bien qu'il possède environ 400 types de récepteurs olfactifs, l'Homme n'est cependant doté que de quelques dizaines de récepteurs gustatifs distincts. Le cerveau interprète les informations olfactives et gustatives simultanément lorsque l'on mange, sans quoi nous ne pourrions identifier un aliment en particulier. Du fait de la diversité de ses récepteurs et de son large champ d'intervention, l'odorat est le sens le plus important pour apprécier la grande variété des aliments (30). Grâce à lui nous pouvons distinguer une fraise d'une framboise, tandis que le goût n'identifiera qu'une saveur sucrée.

Le nerf trijumeau joue par ailleurs un rôle important dans la perception de certains aliments : il véhicule les sensations de piquant (moutarde), de fraîcheur (menthe), de chaleur (piment), de pétillant (limonade), d'astringence (vin, thé), etc. (31,32).

5. Les troubles de l'odorat

Les altérations de l'odorat ou dysosmies peuvent être classées en deux catégories : les troubles quantitatifs et les troubles qualitatifs (33).

5.1. Les troubles quantitatifs

Les dysosmies quantitatives sont caractérisées par une modification de la performance olfactive.

L'augmentation de la sensibilité aux odeurs est appelée hyperosmie. A contrario, l'hyposmie se caractérise par une diminution olfactive partielle. Elle est également appelée presbyosmie si le déclin des performances est attribué à l'âge. Enfin, l'anosmie se traduit par la perte totale de l'odorat.

Il existe également des anosmies dites spécifiques dont la cause est génétique et non pathologique. Les sujets atteints de ce trouble sont incapables de sentir une odeur particulière. La molécule d'androstérone en est un exemple des plus flagrants : 30 % de la population mondiale ne perçoit pas son odeur (33).

5.2. Les troubles qualitatifs

La seconde catégorie regroupe les dysosmies qualitatives, qui se traduisent par une distorsion des odeurs perçues.

La parosmie est l'incapacité à détecter une odeur correspondant au produit senti. Elle peut être causée par un mélange des perceptions, par exemple une orange qui a un parfum de menthe, mais le plus souvent, il s'agit d'une nouvelle odeur qui n'a jamais été sentie auparavant. Si la personne juge ces odeurs nauséabondes ou désagréables, il s'agit d'une cacosmie.

Enfin, on parle de fantosmie lorsque l'individu est sujet à des hallucinations olfactives malgré l'absence de composés odorants (33).

5.3. Prévalence

5.3.1. *Troubles quantitatifs*

La prévalence des troubles olfactifs quantitatifs augmente avec l'âge et est fortement associée au vieillissement physiologique naturel. Une étude datant de 2016 a révélé que 10 % des jeunes adultes testés selon la méthode ETOC (European Test of Olfactory Capabilities) souffraient d'hyposmie (34). Chez les personnes âgées, ce chiffre atteint les 39 %. En revanche, l'anosmie demeure relativement rare, puisqu'elle a été détectée chez seulement 1 % des seniors.

Un lien a notamment été établi entre la dysosmie et la maladie d'Alzheimer : 83 % des sujets souffrant de cette pathologie présentaient également un trouble de l'odorat.

Avant d'être utilisée sur un échantillon représentatif, la méthode ETOC a d'abord été testée sur deux groupes distincts, les normosmiques et les dysosmiques, ce qui a permis aux chercheurs d'évaluer la fiabilité des résultats à 87,5 %.

De nombreuses autres études ont été effectuées afin de déterminer la prévalence des personnes atteintes de troubles quantitatifs de l'odorat. Un tableau listant les résultats en fonction de l'âge et du sexe, est disponible en **annexe I**.

5.3.2. *Troubles qualitatifs*

En Suède, d'après une étude réalisée à l'aide d'un questionnaire, 3,9 % des 1713 personnes interrogées souffraient de parosmie (35). Les adultes, notamment la tranche d'âge 20-29 ans, étaient plus touchés que les adolescents (4 % contre 3,4 %).

Une autre étude menée auprès de 2569 personnes a estimé que la prévalence de la fantosmie s'élevait à 4.9 % chez les plus de 60 ans. Les femmes sont particulièrement affectées, d'autant plus si elles possèdent l'allèle Met du gène BDNF (Facteur neurotrophique dérivé du cerveau). La plupart des odeurs fantômes rapportées durant l'enquête peuvent être qualifiées de dérangeantes (brûlé / moisi / pourriture), et pourraient s'apparenter à de la cacosmie. L'odeur de fumée et/ou de brûlé est l'hallucination olfactive la plus courante (46 % des cas) (36).

Parmi les personnes atteintes de dysosmie, 46 % souffrent d'un trouble qualitatif : 19 % de parosmie, 11 % de fantosmie et 16 % des deux. Selon une enquête impliquant 2031 personnes, les jeunes adultes et plus particulièrement les femmes ayant préalablement souffert d'une infection virale, étaient plus susceptibles de présenter des distorsions olfactives. En revanche, les adultes d'âge moyen sont plus sujets à la fantosmie, notamment à la suite d'un traumatisme crânien (37).

Contrairement aux troubles quantitatifs dont la prévalence augmente au cours du vieillissement, la parosmie et la fantosmie sont plus courantes chez les adultes que chez les personnes âgées. Ces dysosmies sont le plus souvent la conséquence d'une cause extérieure précise plutôt que l'aboutissement du vieillissement physiologique.

5.4. Les origines des troubles de l'odorat

Les principales étiologies des troubles de l'odorat sont les rhinites, les pathologies naso-sinusiennes, les causes idiopathiques ainsi que les traumatismes crâniens.

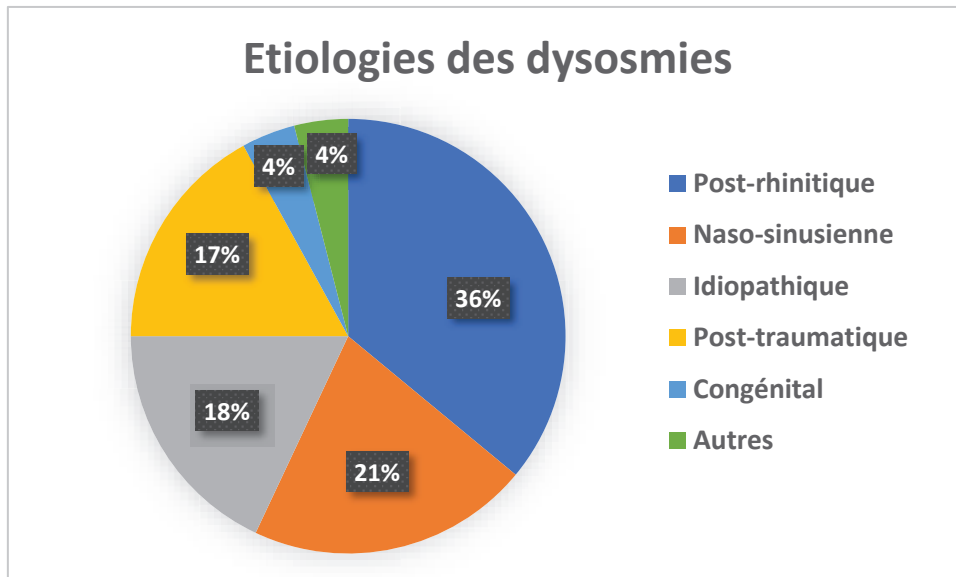


Figure 8 : Principales causes de dysosmie.

Pourcentages extraits du congrès de médecine générale Formathon de 2018 (38).

D'après la **Figure 8**, les rhinites sont la première cause de dysosmie (36%). Il s'agit d'une inflammation de la muqueuse olfactive associée à un écoulement nasal ou une congestion pouvant être d'origine virale, allergique, atrophique ou encore vasomotrice (39). L'obstruction des cavités nasales empêche la perception des odeurs, provoquant le plus souvent une hyposmie ou une anosmie. Dans des cas plus rares, les rhinites peuvent également entraîner une parosmie, en particulier chez les femmes qui représentent 65 à 70 % des cas, comme nous l'avons vu précédemment. Suite à une infection virale, le virus détruit les neurones olfactifs et provoque des troubles de l'odorat qui sont le plus souvent liés à l'incapacité d'identifier des odeurs, plutôt qu'à une augmentation du seuil de détection olfactive (40). Selon une étude effectuée sur une durée de 33 mois, 85,7 % des patients atteints de rhinite présentaient un taux de récupération olfactive de 31,7 % (41).

La deuxième cause des troubles de l'odorat provient des pathologies nasosinusiennes (représentant 21 % des cas). Cette catégorie regroupe les rhinosinusites, les rhinites chroniques et les infections dento-sinusiennes, dont les causes peuvent être virales, bactériennes, allergiques ou tumorales. Généralement une augmentation du seuil de détection chez les sujets atteints de ces pathologies est détectée, cependant leur capacité à identifier et discriminer les odeurs n'en est que peu affectée (40).

Lors d'une rhinosinusite, l'altération de l'odorat est favorisée par un œdème de la muqueuse ainsi qu'une hypersécrétion du mucus qui empêchent l'accès aux récepteurs olfactifs. La rhinosinusite s'accompagne parfois de polypes, des excroissances qui peuvent obstruer les cavités nasales et gêner la diffusion des molécules odorantes. Il existe quatre stades de polypose attribués selon la localisation des polypes (**Figure 9**) : le stade I lorsque les polypes restent limités au niveau du cornet moyen, le stade II lorsqu'ils atteignent le cornet inférieur, le stade III lorsqu'ils dépassent le cornet inférieur et enfin le stade IV lorsqu'ils se développent jusqu'aux fosses nasales.

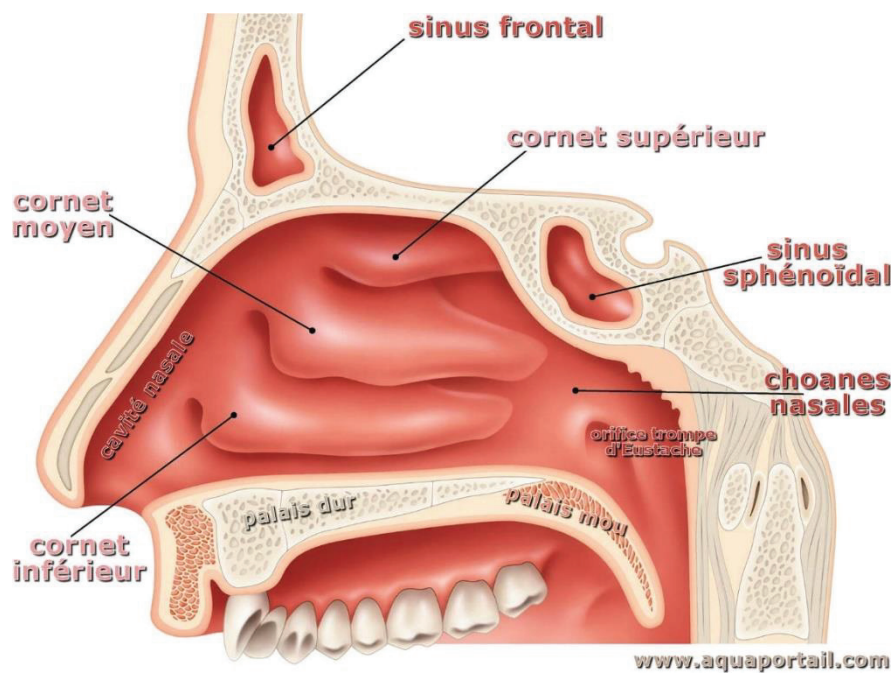


Figure 9 : Schéma de la cavité nasale (40).

Voici un tableau montrant la répartition des troubles olfactifs en fonction du stade de polypose (**Tableau 2**) (42).

Tableau 2 : Répartition des différents troubles de l'odorat associés à une polypose.

	Polypose stade I	Polypose stade II	Polypose stade III
<i>Normosmie</i>	13%	2%	4%
<i>Hyposmie</i>	28%	27%	11%
<i>Anosmie</i>	59%	71%	85%
<i>Cacosmie</i>	1%	2%	4%

On constate que plus le stade de polypose est avancé, plus les troubles olfactifs tendent vers une anosmie. La probabilité qu'une polypose provoque une cacosmie reste faible même dans les cas les plus graves.

Les rhinites chroniques peuvent également provoquer des troubles de l'odorat à cause du rétrécissement de la fente olfactive associée à une modification des propriétés du mucus. D'après une méta-analyse datant de 2015, les rhinites chroniques causent des hyposmies modérées dans 20 à 40 % des cas (43).

Les infections dento-sinusales vont le plus souvent causer des cacosmies.

Enfin, les tumeurs peuvent également provoquer une altération de l'odorat selon leur emplacement, car elles détruisent des zones essentielles au bon cheminement de l'information neuronale (38).

Dans 18 % des cas, l'origine du trouble olfactif n'a pas pu être clairement établie et les cas ont été regroupés sous une seule et même catégorie : les dysosmies idiopathiques. Cette terminologie inclut par défaut les dysosmies dues au vieillissement naturel de l'organisme.

Les traumatismes représentent 17 % des causes de l'altération de l'odorat. Plusieurs mécanismes sont susceptibles d'engendrer des dysfonctionnements : par exemple une déformation de la structure des cavités nasales à la suite d'un choc (distorsion, fracture, œdème, obstruction) peut faire obstacle au passage des molécules odorantes jusqu'aux récepteurs olfactifs. Plusieurs autres études ont également révélé que le contrecoup d'un choc peut parfois provoquer un cisaillement des fibres nerveuses des neurones olfactifs et empêcher le flux nerveux d'atteindre le cerveau. Ce dernier est alors incapable d'interpréter l'odeur puisque l'information n'a pu lui être transmise. Enfin, des lésions cérébrales, notamment au niveau du bulbe olfactif, peuvent engendrer des dysfonctionnements olfactif (44). Tout comme les dysosmies post-infectieuses, les patients souffrant d'un trouble olfactif post-traumatique obtiennent généralement des mauvais résultats lorsqu'ils doivent identifier une odeur, cependant la capacité de discrimination et le seuil de détection restent le plus souvent inchangés (40).

La probabilité de développer une dysosmie après un traumatisme est difficile à évaluer. Les études varient grandement à ce sujet et rapportent que des troubles olfactifs apparaissent dans 1,2 à 80 % des cas. Cet écart significatif s'explique par le type et la sévérité du choc ainsi que la zone touchée. L'anosmie survient plus fréquemment après un traumatisme occipital (21%) qu'après un choc frontal ou temporal (4 à 10 %). Dans 7 % à 20 % des cas, les troubles olfactifs post-traumatiques provoquent une parosmie, parfois associée à une hyposmie (45). Comme nous l'avons vu précédemment, les fantosmies ont

souvent pour cause un traumatisme crânien, même si elles se produisent rarement dans ce type d'accident.

Dans 4 % des cas, les troubles de l'odorat sont causés par des anosmies congénitales isolées ou des maladies génétiques telles que le syndrome de Kallmann-de-Morsier, de Bardet-Biedl, de CHARGE ou de Johnson-McMillin.

D'autres causes peuvent être identifiées dans une minorité des cas (4%). Certaines dysosmies sont la conséquence d'une intoxication par des métaux lourds ou d'autres composés toxiques. Le tabac provoque également une diminution de la fonction olfactive. D'autres origines ont également été identifiées, des causes médicamenteuses, métaboliques (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, diabète, hypothyroïdie), psychiatriques et dégénératives (Alzheimer, Parkinson, sclérose en plaque) (38). En effet, 90 % des personnes atteintes de la maladie de Parkinson développent un trouble de l'odorat avancé. Ces dysosmies apparaissent même avant les signes moteurs de la maladie (tremblement, rigidité, lenteur des mouvements) (46). Le seuil de détection reste généralement le même, les problèmes résident surtout dans l'incapacité d'identifier et de discriminer les odeurs (40).

Le **Tableau 3** ci-dessous liste différents médicaments pouvant potentiellement affecter l'odorat (47).

Tableau 3 : Liste des médicaments pouvant provoquer un trouble olfactif (47).

<i>Sphère d'utilisation</i>	Médicaments
<i>Carcinologie</i>	Cytarabine, méthotrexate
<i>Cardiologie</i>	Amlodipine, captopril, énalapril, lisinopril, moexipril, nifédipine, félodipine, diltiazem, métoprolol, amrinone
<i>Endocrinologie</i>	Carbimazole
<i>Imagerie</i>	Tétrofosmine
<i>Immunologie</i>	Interféron
<i>Infectiologie</i>	Terbinafine, ciprofloxacine, doxycycline, thyrothricine, tixocortol/néomycine, lévamisole
<i>Rhumatologie</i>	D-pénicillamine, hydroxychloroquine

Il faut toutefois noter que l'imputabilité des médicaments dans l'apparition de dysosmies reste difficile à établir.

5.5. L'élaboration du diagnostic

La collecte de données est une étape essentielle dans l'établissement d'un diagnostic. Durant l'entretien, le patient renseigne le médecin sur ses symptômes tels que la perte de l'odorat (parfois associée à celle du goût), la perception d'odeurs désagréables ou inexistantes, une confusion des odeurs, un encombrement ou une obstruction nasale, une inflammation de la muqueuse, etc. Le médecin questionne ensuite le patient afin d'identifier la cause la plus probable de ces symptômes, en fonction du temps écoulé entre l'apparition du trouble et l'événement déclencheur (infection, traumatisme, allergie, travail avec des composés toxiques...)

À la suite de cet entretien, le médecin peut prescrire plusieurs examens complémentaires :

- une endoscopie, pour vérifier l'état de la cavité nasale (inflammation, polype, etc.) ;
- un électro-encéphalogramme (EEG), afin d'analyser l'activité du cerveau en réponse à une stimulation olfactive (48) ;
- une imagerie par résonance magnétique naso-sinusienne (IRM), pour détecter des anomalies ou la présence de tumeur ;
- une spirométrie nasale, pour calculer le débit expiratoire ou inspiratoire de pointe afin de juger le niveau d'encombrement et la fonctionnalité du nez ;
- une rhinomanométrie, afin d'évaluer la perméabilité nasale et localiser une éventuelle obstruction ;
- une rhinométrie acoustique, pour explorer la cavité nasale et détecter une anomalie structurale (49).

Les tests olfactifs permettent d'évaluer les capacités du patient à détecter et identifier les odeurs. L'un des plus utilisés est le UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) qui a été élaboré en 1984 par Doty R *et al.* (50), il est actuellement disponible en plus de 28 langues (51). Pendant ce test, le patient gratte quarante cartes parfumées qui libèrent une odeur qu'il doit par la suite identifier parmi quatre propositions. Le CC-SIT (Cross Cultural Smell Identification Test) est une version plus rapide de l'UPSIT, où le patient doit reconnaître douze odeurs au lieu de quarante. L'avantage de ces deux tests est qu'ils peuvent être facilement réalisés à la maison : le carnet de cartes odorantes est de petite taille et fournit toutes les instructions nécessaires. Le kit peut directement être envoyé au domicile du patient par voie postale, ce qui est particulièrement pratique pour les études

de grande ampleur. Les résultats peuvent par la suite être comparés à des valeurs normatives selon la tranche d'âge et le sexe du patient. Plus de 4 000 résultats d'individus normosmiques ont été enregistrés, permettant une fiabilité du test à hauteur de 94 %.

Le but du test CCCRC (Connecticut Chemosensory Clinical Research Center) est d'identifier sept senteurs différentes contenues dans des flacons. Chacun de ces flacons est accompagné d'une liste de vingt mots, mais seulement la moitié d'entre eux décrit adéquatement l'odeur. Le patient doit alors associer chaque odeur aux mots appropriés. Pour compléter le test, un flacon de butanol-1, une molécule à l'odeur alcoolique légèrement piquante, et un flacon vide sont déposés devant le patient qui doit trouver celui qui contient la substance. Si le patient n'arrive pas à différencier les deux flacons, la concentration du butanol-1 est augmentée petit à petit jusqu'à un maximum de 4 %. Ce test permet non seulement d'évaluer les capacités olfactives du sujet sur un plan qualitatif, mais aussi sur un plan quantitatif, puisque l'on compare son seuil de détection du butanol-1 avec les standards de la population.

Le principe des Sniffin' Sticks est assez similaire au CCCRC. Seize bâtonnets odorants sont présentés à l'individu qui doit choisir la bonne odeur parmi quatre propositions. A la fin de l'épreuve, un test de détection du butanol-1 est également effectué. Chaque bâton représente un total de trois points : un pour le seuil de détection (S), un pour la capacité de discrimination (D) et un pour la capacité d'identification (I). Le score SDI maximal est de 48 points. Un score entre 0 et 16 correspond à une anosmie, un score entre 16,25 et 30,5 révèle une hyposmie tandis qu'un score supérieur à 30,75 démontre une perception olfactive normale (52).

Le STT ou Smell Threshold Test permet de mesurer le seuil de détection du phénylethanol qui possède une douce odeur de rose. Le chercheur prépare plusieurs flacons qui

contiennent la molécule à des taux de concentration différents ainsi qu'un récipient vide. Au départ, seuls le flacon vide et le flacon le plus concentré sont présentés au patient. A chaque bonne réponse, le flacon de phényl-2-éthanol est remplacé par un autre de plus faible concentration. L'opération continue jusqu'à que le patient se trompe. (53).

Le test ETOC (European Test of Olfactory Capabilities) a été développé en France. Le patient reçoit quatre récipients dont un seul contient une odeur. Il doit d'abord trouver le flacon odorant avant de désigner la bonne odeur parmi un choix de quatre réponses. L'examen s'effectue normalement avec seize lots de flacons, mais il existe une version allégée où le sujet doit seulement reconnaître six senteurs (54).

Les différents examens présentés ci-dessus sont les plus courants, mais il en existe bien d'autres. Tous les tests peuvent cependant être rangés dans trois catégories. Les tests « qualitatifs » tels que l'UPSIT et l'ETOC permettent de vérifier si le sujet perçoit correctement les odeurs tandis que les tests « quantitatifs » tels que le STT mesurent le seuil de détection. Le CCCRC et les Sniffin' Sticks sont des tests « mixtes », ce sont les plus complets puisqu'ils permettent aux médecins de déterminer si les troubles de l'odorat sont dus à un problème de détection des odeurs (hyposmie, anosmie) ou de reconnaissance des odeurs (cacosmie, parosmie, fantosmie).

5.6. Les conséquences sur la qualité de vie

5.6.1. *Situations dangereuses*

Contrairement aux troubles de la vue ou de l'ouïe, les dysosmies sont souvent négligées malgré leur impact sur la qualité de vie.

L'une des fonctions principales de l'odorat est de détecter les dangers. Une étude a révélé que sur 725 personnes atteintes de dysosmie, cinq n'ont pas senti la fuite de gaz qui

s'était déclenchée dans leur logement, quatre se sont mises en danger à cause de leur incapacité à détecter et localiser un incendie et quatre autres ont été intoxiquées par des composants chimiques (55). La dysosmie peut être source d'insécurité voire d'anxiété : 72 % des patients ont en effet exprimé leurs craintes qu'un tel événement leur arrive.

5.6.2. Troubles du comportement alimentaire

La perte ou la distorsion de l'odorat peut engendrer des problèmes au niveau de l'alimentation. L'incapacité à sentir les aliments périmés peut se révéler dangereuse, et plusieurs participants à l'enquête ont avoué souffrir régulièrement d'intoxications alimentaires. Certains ont donc développé une grande méfiance vis-à-vis de la nourriture et ont tendance à jeter les produits au moindre doute, même s'ils ne sont pas forcément avariés.

La majorité des personnes qui aimaient cuisiner avant leur problème olfactif ont perdu ce plaisir, et pour les cuisiniers de profession, il est devenu compliqué voire impossible de continuer leur carrière.

64 % des participants ont admis avoir perdu le plaisir de manger, soit parce que la saveur des aliments est grandement réduite, soit parce que leur odeur est devenue désagréable (odeurs de brûlé ou de pourriture, odeurs fécales ou métalliques, etc.). Tous ne réagissent pas de la même manière : certains ont diminué leur consommation de nourriture et ne mangent plus que pour satisfaire un besoin élémentaire de survie (36 %) tandis que d'autres consomment de plus grandes quantités car ils ne se sentent pas rassasiés (20 %). Dans la plupart des cas, ces comportements entraînent des variations de poids.

Pour lutter contre le manque de saveur, certains participants ont désormais tendance à choisir leurs aliments en fonction de leur texture ou de leur capacité à provoquer une sensation en bouche (par exemple le piment ou le poivre qui irrite, pique et échauffe la cavité

buccale) (55). Une étude de 2017 a également démontré une consommation accrue de condiments tels que les épices, la mayonnaise et le sucre chez les patients souffrant de dysosmie. Ils consomment également du sel en plus grandes quantités (56).

5.6.3. *Hygiène de vie*

Les individus souffrant de troubles de l'odorat peuvent avoir du mal à sentir ou identifier les mauvaises odeurs. Ainsi il n'est pas rare qu'ils se douchent ou se parfument plus fréquemment qu'avant. La peur de dégager une odeur corporelle désagréable ou que leur domicile sente mauvais les poussent souvent à demander confirmation à leurs proches. Pour les jeunes parents, il est compliqué d'accompagner leurs enfants dans leur éducation hygiénique, et ils ont parfois du mal à déterminer quand est-ce qu'ils doivent changer la couche de leurs nouveau-nés.

Les odeurs de moisi, de pourriture, de rat mort, de déjections d'animaux peuvent imprégner les maisons des patients atteints de dysosmie sans qu'ils s'en aperçoivent. Certains préfèrent donc éviter d'inviter des gens chez eux.

Tous ces problèmes sont très anxiogènes et embarrassants pour ces patients, qui en viennent parfois à s'isoler socialement. En effet, 31 % des participants à l'enquête ont avoué qu'ils évitent de participer à des rassemblements groupés ou de rendre visite à leurs amis (55).

5.6.4. *Répercussion psychique*

Du fait de l'altération du lien social et de la diminution du plaisir de manger, les anosmiques sont plus susceptibles de développer une anhédonie dépressive (55). Profiter des petites choses du quotidien devient difficile, tout paraît plus fade à cause de l'absence d'odeur (la mer, le printemps, le réveil, l'amour, etc.). L'odeur joue un rôle primordial durant

certaines événements, comme Noël par exemple, avec ses odeurs caractéristiques telles que les marrons chauds ou la dinde sortant du four. Certains individus peuvent être en proie à une grande tristesse lorsqu'ils repensent à ces odeurs qu'ils ne peuvent plus sentir et peuvent même sombrer dans la dépression dans certains cas.

L'entourage des participants ignore souvent leur condition, ce qui accentue d'autant plus le sentiment d'être seul et incompris. Les troubles de l'odorat sont parfois banalisés même dans le cadre médical. Plusieurs patients ont rapporté que leurs médecins ont tenu des propos tels que « ce n'est pas une maladie », « c'est une bonne chose à avoir » ou encore « ce n'est pas grave » ; autant de phrases qui minimisent leur mal-être. Une étude statistique réalisée auprès de 3000 Français souffrant de dysosmie à cause de la COVID-19 a révélé que seulement 19 % d'entre eux ont consulté un spécialiste dans le domaine (généralement un ORL). La plupart des patients (87,5 %) se sont rendus chez leur médecin traitant après l'apparition de troubles de l'odorat. La majorité des généralistes ont considéré ce trouble comme un élément d'orientation diagnostique et non comme un symptôme handicapant à traiter. Le praticien recommandait le plus souvent d'attendre une guérison spontanée plutôt que de proposer des traitements, et la rééducation olfactive n'a été abordée que par 3,6 % d'entre eux (57).

Enfin, certains patients sentent régulièrement des odeurs fantômes ou des odeurs déformées qui les affectent dans leur quotidien et jouent sur leur humeur, surtout si ces odeurs sont désagréables.

Partie 2 : La COVID-19

Après avoir présenté la physiologie de l'odorat et les troubles pathologiques qui lui sont associés, nous allons aborder le sujet de la COVID-19, une maladie apparue en 2019 qui peut provoquer des troubles olfactifs sur une durée plus ou moins longue.

1. Qu'est-ce que la COVID-19 ?

La COVID-19 est une maladie respiratoire provoquée par le SARS-CoV-2 (Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère). Les premiers symptômes apparaissent dans les 5 à 8 jours suivant l'infection. La personne infectée est contagieuse environ 3 jours avant l'apparition des symptômes et jusqu'à 14 jours après (soit un total de 17 jours). Il est toutefois possible de développer une forme asymptomatique de la COVID-19, et même si le risque de transmission est moins important, il est toujours présent durant ces 17 jours (58).

Les symptômes de cette maladie sont les suivants :

- fièvre, sensation de chaud-froid, frissons (72-84 %) ;
- disparition brutale du sens de l'odorat (61 %) ;
- toux (54-59 %) ;
- disparition brutale du sens du goût (49 %) ;
- fatigue (27-38,5 %) ;
- expectorations (21-29 %) ;
- douleurs musculaires/myalgies, courbatures (17-22 %) ;
- perte de poids, anorexie (14-22 %) ;
- maux de gorge (11,5-22 %) ;
- céphalée / maux de tête (9,5-13 %) ;
- étourdissements (9-14 %) ;
- diarrhées (8-10 %) ;

- congestion nasale, écoulement nasal / rhinorrhée (< 10 %) ;
- nausées, vomissements (< 10 %) ;
- expectoration de sang / hémoptysie (< 10 %) ;
- difficultés respiratoires plus ou moins graves et susceptibles de conduire à une hospitalisation voire au décès : dyspnée (15-26 %), essoufflement, oppression thoracique (17-24 %), insuffisance respiratoire, syndrome de détresse respiratoire ;
- dans les cas graves : insuffisance rénale, troubles du rythme cardiaque, embolie, surinfection bactérienne, septicémie ;
- dans de rares cas, des symptômes cutanés peuvent apparaître : érythème, éruption cutanée, engelure (58,59).

Les pourcentages ci-dessus ont été estimés par l'INESSS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux) d'après plusieurs métaanalyses effectuées sur des sujets adultes (60).

2. Origine du SARS-CoV-2

Le virus a été identifié pour la première fois en décembre 2019 dans la ville chinoise de Wuhan. Au début de la pandémie, les chercheurs pensaient que le SARS-CoV-2 avait été transmis du pangolin à l'Homme, mais cette théorie fait de moins en moins l'unanimité depuis la découverte de plusieurs différences entre les virus des deux espèces. Les hypothèses les plus plausibles suggèrent que le virus provient de la chauve-souris (96 % d'homologie avec le SARX-CoV-2) et s'est propagé via un hôte intermédiaire animal non connu à ce jour, ou que le virus était présent depuis des années chez l'Homme avant de muter pour donner naissance au SARS-CoV-2 (58).

3. Fonctionnement du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un coronavirus qui se transmet par voie respiratoire. C'est un *bétacoronavirus* de la sous-famille des *Coronavirinae* (**Figure 10**).

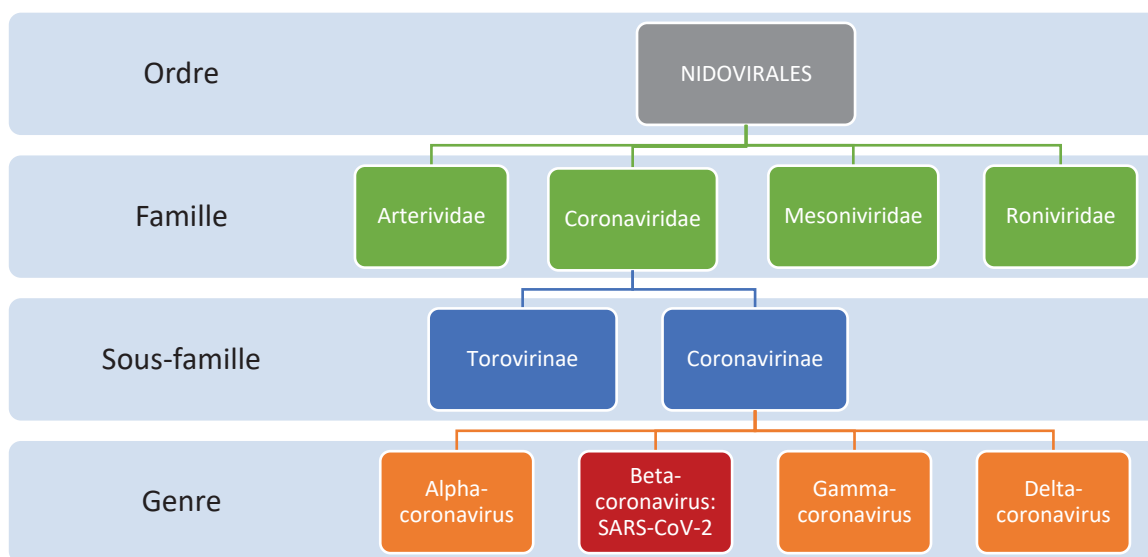


Figure 10 : Classification des coronavirus.

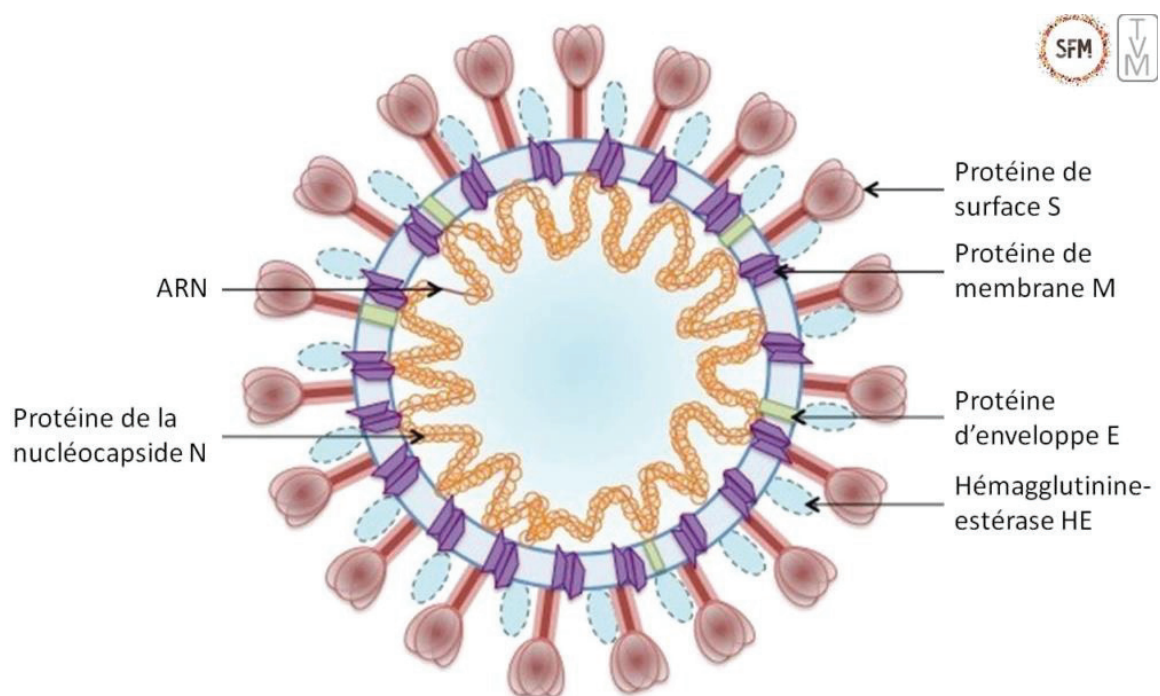
Figure inspirée de (61) Classification des coronavirus issus du Comité international de taxonomie des virus (ICTV).

Les coronavirus (CoV) sont des virus enveloppés à ARN simple brin, de forme sphérique et dont le diamètre est compris entre 80 et 200nm. Les virus de la famille « *Corona* » sont appelés ainsi car les protéines S (spikes) forment une couronne à leur surface. Les protéines S jouent non seulement un rôle dans le processus de liaison car ce sont des ligands aux récepteurs des cellules de l'hôte infecté, mais elles permettent également au virus de s'introduire dans la cellule cible grâce à un mécanisme de fusion des membranes (61).

La protéine E est un des composants essentiels de l'enveloppe, elle intervient dans l'assemblage des nouveaux virus lors de leur multiplication et est donc un facteur de virulence (61).

L'hémagglutinine estérase n'est présente que dans les *Betacoronavirus* de clade A. Dans le cas du virus de la grippe, cette protéine permet l'entrée du virus dans la cellule. Cependant chez les coronavirus, l'hémagglutinine a pour rôle de propager la contamination en libérant des particules virales dans l'organisme grâce à son activité d'estérase (61).

D'après la **Figure 11**, à l'intérieur de l'enveloppe se trouve une capsidie composée de protéines N qui protègent le matériel génétique. Grâce aux informations présentes dans son génome, le coronavirus est capable de répliquer son acide ribonucléique ARN (via une ARN polymérase) et de coder toutes les protéines de structure (S, M, E, HE, N) ainsi que des protéines non-structurales (ARN polymérase) nécessaires à la formation d'un nouveau virus. Les coronavirus mettent en moyenne 8 à 10h pour se multiplier (61).



*Figure 11 : Représentation de la structure du coronavirus.
Image issue de la Société française de microbiologie (62). ARN : acide ribonucléique.*

Les ARN polymérase sont des enzymes moins fiables que les ADN polymérase. Ils sont donc plus susceptibles de causer des erreurs pendant la réplication du génome et de provoquer l'émergence de nouveaux variants du virus.

La protéine S du SARS-COV-2 est composée de deux sous-unités S1 et S2. La S1 possède deux domaines de liaisons : RBD (receptor-binding domain) et NTD (N-terminal domain). Le RBD a la capacité de se lier aux récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2). Comme illustré sur la **Figure 12**, le déclenchement de la fusion membranaire nécessite au préalable le clivage de la protéine S, le plus souvent réalisé par la protéase TMPRSS2 et moins fréquemment par les cathepsines B et L (CTSB/CTSL) (63). Après ce clivage, les deux sous-unités restent cependant liées entre elles grâce à des liaisons non covalentes, le virus peut alors pénétrer dans la cellule hôte, il s'agit de la voie d'infection la plus fréquemment utilisée.

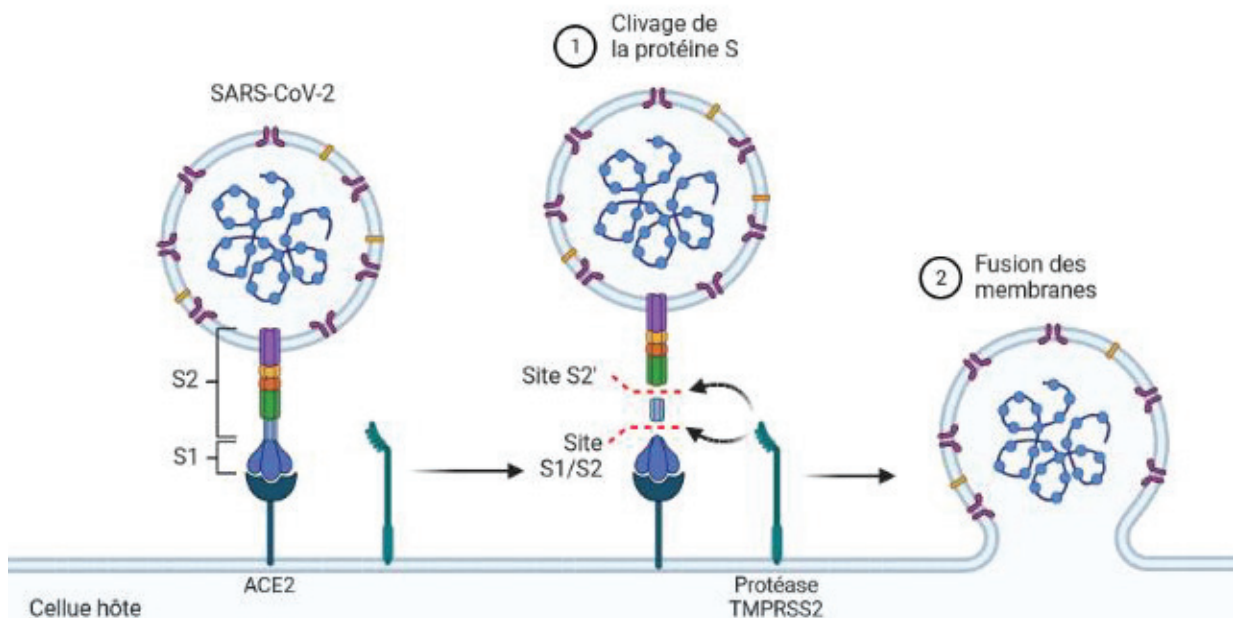


Figure 12 : Mécanisme d'entrée principale du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte.

Inspirée de (64) réalisée sur Biorender. ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine II ; S1 : sous-unité 1 de la protéine S ; S2 : sous-unité 2 de la protéine S ; TMPRSS2 : protéase transmembranaire à sérine 2 ; Site S2' et S1/S2 : site de clivage.

De nombreux récepteurs ACE2 sont présents à la surface des cellules de la muqueuse nasale et buccale, du nasopharynx et du poumon, ce qui explique la transmission du virus par voie aérienne. Mais elles sont également retrouvées sur des cellules de l'estomac, l'intestin grêle, le côlon, la rate, le foie, le rein, le cerveau, le cœur, les veines, les artères, les testicules, la moelle osseuse, le thymus et les ganglions lymphatiques(65,66). Le NTD, qui est un domaine secondaire moins utilisé, se lie quant à lui aux récepteurs L-SIGN et DC-SIGN sur les cellules dendritiques (57,58). La sous-unité S2 joue un rôle dans la fusion des membranes pour permettre au virus de pénétrer dans la cellule hôte.

Après s'être introduit dans la cellule hôte, l'ARN viral est traduit par les ribosomes en protéines structurales (pour produire d'autres virus) et non-structurales (pour aider à la réplication du virus). Ces protéines vont s'assembler pour produire de nouveaux virus, qui sortiront de la cellule par fusion membranaire et iront en infecter d'autres.

Ci-dessous se trouve un tableau des variants du SARS-CoV-2 les plus suivis par l'Organisation Mondiale de la Santé (**Tableau 4**). Les variants préoccupants (VOC) regroupent les mutations responsables d'une augmentation de la transmissibilité et/ou de la virulence, d'une modification des symptômes ou encore d'une baisse de l'efficacité des mesures de santé publique (difficultés de diagnostic, échappement immunitaire, efficacité des vaccins amoindrie, diminution de la réponse aux traitements). Les variants à suivre (VOI) sont à l'origine d'une transmission importante de la COVID-19 dans plusieurs pays et présentent des modifications génétiques qui sont susceptibles soit d'affecter la transmissibilité du virus ou la gravité de la maladie, soit d'entraîner un échappement immunitaire ou une difficulté aux diagnostics et une résistance aux traitements actuels (67,68).

Tableau 4 : Liste des variants du SARS-CoV-2 jugés préoccupants ou susceptibles de l'être.

Nom commun du variant	Classification	Lieu d'apparition	Premier échantillon	Caractéristiques validées
Sud-africain ou Bêta (B.1.351)	VOC jusqu'au 9 mars 2022	Afrique du Sud	Mai 2020	Variant le plus répandu Echappement immunitaire
Britannique ou Alpha (B.1.1.7)	VOC jusqu'au 9 mars 2022	Royaume-Uni	Septembre 2020	Contagiosité : 30 à 50 % plus importante Mortalité : 35 % plus importante
Brésilien ou Gamma (P.1)	VOC jusqu'au 9 mars 2022	Région de Manaus, Brésil	Octobre 2020	Echappement immunitaire
Indien ou Delta (B.1.617.2)	VOC jusqu'au 7 juin 2022	Inde	Octobre 2020	Contagiosité plus importante
Omicron (B.1.1.529)	VOC	Afrique du Sud	Novembre 2021	Contagiosité plus importante mais moins virulent
Péruvien ou Lambda (C.37)	VOI jusqu'au 9 mars 2022	Pérou	Décembre 2020	Transmission importante dans plusieurs pays
Colombien ou Mu (B.621)	VOI jusqu'au 9 mars 2022	Colombie	Janvier 2021	Transmission importante dans plusieurs pays

Informations issues de l'Organisation Mondiale de la Santé (67–69). Depuis 2023, seul le variant Omicron et ses sous-variants sont encore classés en VOC et aucun en VOI. VOC : variant préoccupant ; VOI : variant à suivre.

4. Transmission

Le virus, du fait de son enveloppe, nécessite des contacts étroits pour se transmettre d'une personne à une autre. Les modes de transmission sont soit directs, notamment manuportés (poignée de main, câlin, etc.), soit indirects, en touchant des éléments contaminés par un malade. Il suffit alors que la personne infectée se frotte les yeux, le nez ou la bouche (les trois portes d'entrée du virus) pour être contaminée. De plus, le pathogène peut également se propager par transmission aérienne (ou aéroportée) à cause des gouttelettes qu'un individu est susceptible de projeter lorsqu'il parle, tousse ou éternue. Ces

particules peuvent rester en suspension dans l'air ambiant, il est donc indispensable d'aérer les pièces régulièrement pour minimiser le risque de contamination (70).

5. La COVID-19 : Une pathologie mondiale

Le SARS-CoV-2 est responsable d'une pandémie. Depuis sa découverte (et jusqu'au 26 février 2023 inclus) 674 867 945 cas ont été recensés dans le monde dont 6 869 770 morts. En France, 38 565 992 cas provoquant la mort de 161 254 personnes ont été enregistrés (71).

Le Tableau 5 liste les facteurs qui peuvent éventuellement causer un taux de mortalité supérieur à la moyenne après une infection au SARS-CoV-2. Les chiffres sont tirés d'un article de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui s'est appuyée sur de nombreuses études (72).

Tableau 5 : Comparaison des différents risques relatifs de décès en fonction des comorbidités et de l'âge.

Risque relatif (RR)	RR=16	RR=10	RR=7	RR > 3	1,7 < RR ≤ 3	RR ≤ 1,7	RR ≈ 1
Comorbidités				Trisomie 21 IRC terminale Dialysés Transplantés	Diabète (de type 1 et 2) IMC > 30kg/m ² Hépatopathie (cirrhose ++) Troubles psychiatriques, Démence Antécédents d'AVC	Cancer HTA Insuffisance cardiaque BPCO / Asthme Insuffisance respiratoire	Coronaropathie* Maladie inflammatoire* Maladie auto-immune* VIH*
Age (ans)	>80	75-80	65-74	50-64			18-49
Cas particulier						Grossesse (RR=1,7)	

*L'impact de ces comorbidités sur le risque de décès reste cependant discutable. RR : risque relatif ; IRC : insuffisance rénale chronique ; IMC : Indice de masse corporelle ; AVC : accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension ; BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

6. Prévalence des troubles de l'odorat

Plusieurs études ont été effectuées afin d'estimer la prévalence des troubles de l'odorat à la suite d'une infection au SARS-CoV-2. Une méta-analyse de 2020 a regroupé les résultats de nombre d'entre elles dans le but de fournir une estimation globale. D'après cette analyse, environ 61 % des patients souffrent de dysfonctionnements olfactifs (Intervalle de confiance ou IC 95% = [44,0 % ; 75,0 %]). Les troubles quantitatifs, notamment l'hyposmie (44,7 % des cas) et l'anosmie (32,5 % des cas) sont prédominants. En parallèle, la prévalence des troubles du goût est estimée à 49,0 % (ou IC 95% = [34,0 % ; 64,0 %]) (73).

La perte du goût et de l'odorat est le plus souvent associée à une forme légère de la COVID-19 (74). Ces symptômes sont non seulement plus fréquents chez les femmes et les jeunes, mais ils semblent aussi perdurer plus longtemps chez cette tranche de la population (75). En outre, la répartition des troubles de l'odorat et/ou du goût diffère grandement selon l'ethnie : en effet, la prévalence est en effet au moins trois fois plus élevée chez les caucasiens que chez les asiatiques (11,7 %). La disparité des résultats serait potentiellement due aux mutations du virus qui ne sont pas les mêmes dans tous les pays. Selon cette hypothèse, il semblerait que la mutation D614 cause moins de troubles sensoriels que la mutation G614. Des facteurs génétiques pourraient également influencer sur la sévérité des symptômes : les scientifiques se penchent tout particulièrement sur le rôle du récepteur humain ACE2 (récepteur à l'angiotensine 2), responsable de l'entrée du virus dans la cellule. Cependant rien n'a été confirmé avec certitude à ce jour (76).

Le temps de récupération est estimé à 7-8 jours dans 44 % des cas aussi bien pour les dysosmies que pour les dysgueusies (75–77). Au 15^{ème} jour, 64 % des patients ont récupéré la totalité de leurs fonctions neurosensorielles (74). Les troubles peuvent cependant persister

pendant des mois, même après que tous les autres symptômes d'infection à la COVID-19 aient disparu.

7. Mécanismes d'action du SARS-CoV-2 associés aux troubles de l'odorat

Depuis mai 2021, les mécanismes d'action impliqués dans la survenue des dysosmies ont été en grande partie élucidés par les chercheurs de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), de l'Institut Pasteur, du CNRS (Centre national de la recherche scientifique) et de l'Université de Paris.

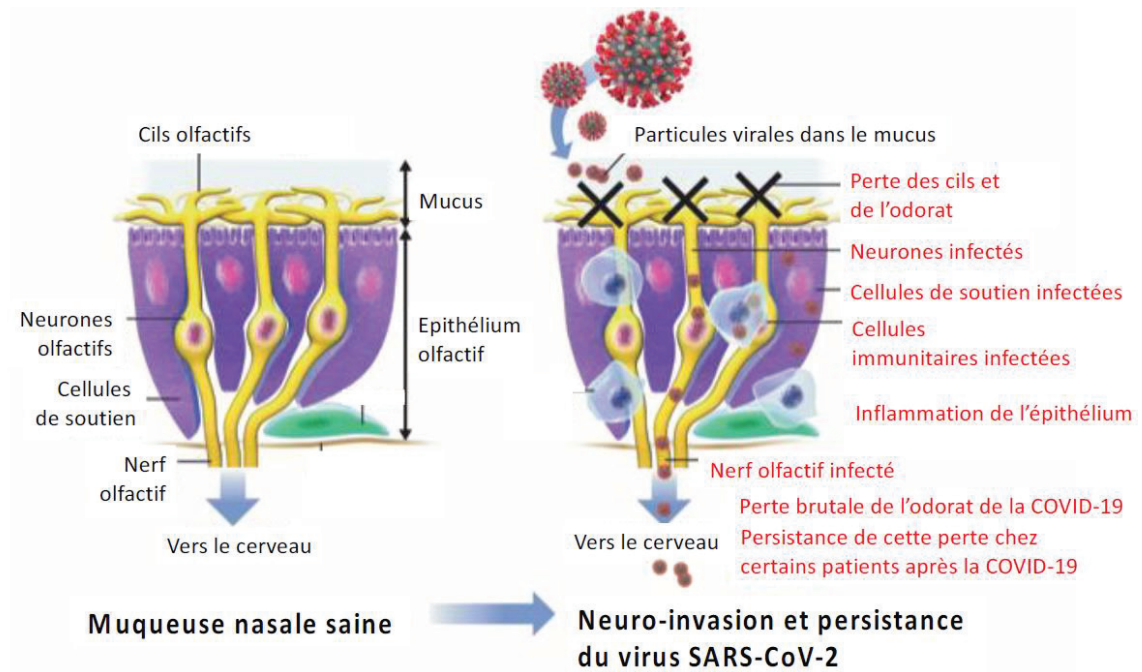


Figure 13 : Schéma représentant les différentes actions du SARS-CoV-2 au niveau olfactif aboutissant à une dysosmie (78).

Comme présenté dans la **Figure 13**, le SARS-CoV-2 va dans un premier temps détruire les cils olfactifs et donc les récepteurs olfactifs présents à leur surface. La diminution du nombre de RO rend la détection des molécules odorantes plus difficile.

Dans un deuxième temps, le virus va pénétrer et infecter les neurones olfactifs ainsi que les cellules de soutien, les rendant dysfonctionnels. Les cellules immunitaires détectent

la contamination et phagocytent les neurones sensoriels qui diminuent en conséquence. Les cellules immunitaires peuvent elles-mêmes se retrouver infectées en essayant de combattre le virus.

Face à la propagation du virus, de nombreuses cytokines pro-inflammatoires sont libérées : des interférons (IFN- β , IFN- γ), des interleukines (IL-6, IL-1) et des cytokines (CXCL-10). L'inflammation de la muqueuse nasale bloque le chemin des molécules odorantes vers les RO. Si l'inflammation est conséquente, elle finit par engendrer l'apoptose des cellules infectées provoquant une déstructuration de l'épithélium olfactif, altérant ainsi son bon fonctionnement.

Le SARS-CoV-2 peut ensuite gagner les régions cérébrales : une charge virale élevée a notamment été détectée dans le bulbe olfactif, le cortex cérébral et le cervelet d'hamsters infectés par le virus et dont la sensibilité olfactive était visiblement diminuée. Les chercheurs ont pu démontrer que les hamsters souffraient de dysosmie à cause de leur incapacité à trouver de la nourriture cachée, contrairement aux hamsters non-infectés ou aux hamsters infectés mais n'ayant aucun trouble olfactif (79).

Chez certains patients, les troubles de l'odorat peuvent perdurer sur plusieurs mois. L'étude a démontré que le SARS-CoV-2 pouvait subsister en profondeur dans la muqueuse nasale et provoquer une inflammation persistante, prolongeant ainsi la durée des symptômes. Le test RT-PCR (réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse) se révélera alors négatif bien que le virus soit en réalité toujours présent. Il peut cependant être détecté par un prélèvement plus poussé, notamment par un brossage nasal (79).

Partie 3 : La rééducation olfactive par les huiles essentielles

1. Qu'est-ce que la rééducation olfactive ?

La rééducation olfactive est un entraînement quotidien dont l'objectif est de rééduquer l'odorat pour contrer les problèmes d'anosmie, d'hyposmie, de parosmie et de cacosmie. Il consiste à sentir à l'aveugle les mêmes odeurs de manière répétée en essayant de les identifier. La régularité est la clé de cet exercice, il est recommandé de suivre deux séances par jour pendant plusieurs semaines. Il est possible d'ajouter une stimulation visuelle si le patient éprouve des difficultés ou est dans l'incapacité totale d'identifier un effluve. En regardant l'image à l'origine du parfum qu'il est en train de sentir, le patient fait appel à sa mémoire et essaye de reconstituer mentalement l'odeur.

Cette thèse se concentre essentiellement sur la rééducation olfactive avec les huiles essentielles (HE). D'après la Commission de la Pharmacopée européenne, une huile essentielle se définit comme un « produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage. Elle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition. » (80). Il ne faut pas la confondre avec l'essence, qui se définit comme étant l'ensemble des composés odorants au sein de la plante. L'huile essentielle est le résultat de l'extraction de cette essence à l'aide d'un procédé appelé distillation, durant lequel certaines molécules vont subir un phénomène d'oxydoréduction ou d'hydrolyse. De ce fait, la composition d'une huile essentielle diffère de celle de l'essence de la plante.

2. Quel est son intérêt ?

L'entraînement olfactif associé à une exposition répétée à différentes odeurs a démontré plusieurs effets positifs sur l'odorat, notamment :

- une augmentation de l'activité de l'épithélium olfactif ;
- l'activation de la neurogénèse ;
- une augmentation du volume de matière grise au niveau de l'hippocampe, du thalamus et du cortex orbitofrontal (81) : trois régions cérébrales ayant un rôle clé dans l'identification et la mémorisation des odeurs ;
- une diminution du seuil de détection des odeurs, afin de lutter contre les troubles quantitatifs de l'odorat ;
- une durée de vie rallongée des interneurons (20–22) ;
- une meilleure mémorisation des odeurs (23) ;
- une amélioration de la capacité à distinguer une odeur par rapport à une autre afin de contrer les troubles qualitatifs (24).

3. Les protocoles existants

Les protocoles de rééducation olfactive sont traditionnellement élaborés avec quatre catégories d'huiles essentielles (fleuries, fruitées, aromatiques et résineuses) afin de varier les odeurs et les types de molécules. Le professeur Thomas Hummel a créé un programme de rééducation s'étalant sur 12 semaines, durant lequel les patients essayent d'identifier les huiles essentielles de rose (fleurie), de citron (fruité), de clou de girofle (aromatique) et d'eucalyptus (résineux). Lors d'une étude portant sur, le Sniffin' Sticks Test a démontré des progrès significatifs de la fonction olfactive chez les personnes atteintes d'hyposmie ou d'anosmie. Chez 33 % des participants, on constate une nette amélioration du seuil de détection des molécules de citronellol (citron) et d'eugénol (clou de girofle) même s'il n'y a

pas eu de changement notable pour l'eucalyptol (eucalyptus). A contrario, seul un individu parmi ceux n'ayant pas participé à l'entraînement a vu son odorat s'améliorer spontanément (82). Plusieurs méta-analyses ont conclu par la suite que les capacités de discrimination et d'identification des odeurs avaient elles-aussi nettement augmenté (83–85).

Une étude plus récente de Patel *et al.* datant de 2017 a abouti à des résultats similaires (86). Sur 35 participants anosmiques depuis plus d'un an, 32 % ont vu une augmentation significative de leur capacité olfactive après six mois de rééducation aux huiles essentielles, contre seulement 13 % des personnes du groupe témoin. La différence peut sembler légère, mais il faut noter que le score UPSIT du groupe expérimental a augmenté de plus de 20 % contre seulement 10 % pour le groupe contrôle.

L'association Anosmie.org s'est basée sur les travaux de Hummel T *et al.* pour réaliser son propre protocole en septembre 2019 (87). Il est composé des mêmes principales huiles essentielles :

- le citron (*Citrus limonum*) ;
- le clou de Girofle (*Eugenya caryophyllus*) ;
- la rose (*Rosa damascena*) ou le géranium rosat (*Pelargonium graveolens*) ;
- l'eucalyptus (*Eucalyptus globulus*) ;

Il est également possible d'utiliser l'huile essentielle de menthe poivrée (*Mentha piperita*) pour stimuler le nerf trijumeau, ou les grains de café (*Coffea arabica*) dont l'odeur familière est souvent associée à une multitude d'émotions et de souvenirs.

L'exercice doit être réalisé matin et soir, sur une durée minimale de 12 semaines. Le patient place un flacon à environ deux centimètres de ses narines, sans regarder son nom, et se concentre pendant une trentaine de secondes pour essayer de percevoir une odeur (87).

Ce protocole, qui existait déjà avant l'apparition du SARS-COV-2, a été énormément recommandé chez les personnes souffrant de dysosmie à cause de la COVID-19. Afin d'optimiser les résultats, le CNRS, des praticiens hospitaliers et des membres de l'association Anosmie.org ont collaboré pour créer l'application Covidanosmie.fr. Son but est d'accompagner le patient pendant sa rééducation olfactive en lui procurant des conseils par écrit ou sous forme de vidéos courtes. L'application permet également d'enregistrer les résultats des séances et d'évaluer l'amélioration de l'odorat tout au long du processus de rééducation. Le suivi est personnalisé et l'utilisateur doit remplir un questionnaire lors de sa première connexion pour identifier correctement son trouble (anosmie, hyposmie, parosmie). Durant l'entraînement, l'application propose également des stimulations visuelles en affichant une photographie de l'aliment ou de la plante à l'origine de l'odeur, afin de raviver la mémoire du patient et stimuler sa fonction cérébrale (88).

Une étude observationnelle pour démontrer l'efficacité du protocole combiné à l'application a été réalisée en mai 2021 auprès de 548 personnes souffrant de dysfonctionnement olfactif depuis plus d'un mois. 20,3 % des participants souffraient d'anosmie, 52,4 % d'hyposmie sévère, 22,8 % d'hyposmie modérée, 4,6 % d'hyposmie légère, 50,9 % de dysgueusie et 52,7 % de parosmie (89). La performance olfactive a été auto-évaluée par les patients selon une échelle analogique allant de 1 à 10. D'après les résultats, le score de 64,2 % des patients a augmenté d'au moins 2 points. Le taux d'amélioration était plus élevé chez les patients ayant réalisé leur entraînement pendant au moins 28 jours. Les personnes souffrant d'anosmie ont vu leur performance s'améliorer après 41 jours en moyenne contre 33 jours chez les hyposmiques (sans différence significative selon le niveau de gravité). L'étude a cependant deux principales faiblesses : les résultats n'ont pas été comparés à ceux d'un groupe témoin et l'efficacité a été mesurée selon une auto-évaluation subjective, effectuée par le patient lui-même. Les conclusions de

l'étude concordent toutefois avec un essai clinique croisé randomisé multicentrique en simple aveugle qui a recensé une performance olfactive accrue chez 63 % des patients ayant participé à un entraînement avec des huiles essentielles à haute concentration. Ce chiffre tombe à 19 % lorsque les huiles étaient faiblement concentrées. La performance olfactive a été calculée grâce au Sniffin'Sticks Test (90).

3.1. Analyse des quatre huiles essentielles du protocole de Hummel T *et al.*

Depuis longtemps, certaines huiles essentielles sont connues pour leur efficacités contre une large variété de virus telles que par exemple le ravintsara, le citron, l'eucalyptus, etc. Certaines agissent notamment sur l'herpès simplex 1 et 2, les adénovirus, les entérovirus, l'hépatite B et le SARS-CoV-1 (90).

Les composants lipophiles de l'huile essentielle s'intercalent dans la bicouche lipidique du virus et contribuent ainsi à détruire son enveloppe. Il s'agit d'une propriété souvent associée aux terpènes. D'autres familles moléculaires telles que les flavonoïdes ou les phénols sont susceptibles d'agir sur les protéines virales internes. Les alcaloïdes et les furanocoumarines peuvent quant à elles alkyler l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou l'ARN (91).

C'est pourquoi il peut être intéressant d'effectuer une rééducation olfactive aux huiles essentielles après une infection virale. Cependant, même si le protocole de Hummel T *et al.* a produit des résultats significatifs chez les individus souffrant de troubles olfactifs liés à la COVID-19, il n'a pas été conçu spécifiquement pour eux. Il est donc légitime de se demander s'il est possible d'améliorer le test, notamment en sélectionnant des huiles essentielles plus appropriées. Dans les parties suivantes, analysons ensemble les propriétés des huiles utilisées dans le protocole.

3.1.1. L'huile essentielle de clou de girofle

Tableau 6 : Composition et propriétés de l'huile essentielle de clou de girofle.

Huile essentielle	Molécules	Classes	Actions	Affinité SARS-CoV-2
Clou de girofle <i>Syzygium aromaticum</i>	Eugénol : 77-89 %	Phénol monoterpénique	Anti-inflammatoire	X
	Acétate d'eugényle : 1-6 %	Ester terpénique		
	β -Caryophyllène : 1-17 %	Sesquiterpène		
	α -Humulène < 1 %	Sesquiterpène		

Sont listées en orange les molécules ayant une activité anti-inflammatoire, en vert celles ayant une activité antivirale et en rose celles ayant une activité à la fois anti-inflammatoire et antivirale.

Bien que les compositions puissent varier, on peut voir dans le **Tableau 6** que l'huile de clou de girofle contient principalement de l'eugénol et de l'acétate d'eugényle, deux molécules ayant la particularité de bloquer l'activité des interleukines 2 (IL-2), des interleukines 10 (IL-10) et des interférons gamma (IFN γ). Il a également été démontré in vivo que l'eugénol inhibe la production de facteurs de nécrose tumorale (TNF α) et d'IL-6. L'huile de clou de girofle est donc efficace contre toutes ces protéines qui interviennent dans les mécanismes de l'inflammation. Ses propriétés peuvent être intéressantes dans le traitement de la COVID-19, puisque de nombreux patients souffrent d'une inflammation persistante de la muqueuse nasale. Bien que présents en plus petites quantités, il est important de noter que le β -caryophyllène et l' α -Humulène sont aussi des anti-inflammatoires (91).

3.1.2. L'huile essentielle d'eucalyptus

Tableau 7 : Composition et propriétés de l'huile essentielle d'eucalyptus.

Huile essentielle	Molécules	Classes	Actions	Affinité SARS-CoV-2
Eucalyptus <i>Eucalyptus spp.</i>	Bornéol :5 %	Alcool monoterpénique	Anti-inflammatoire	
	p-Cymène : 30-42 %	Monoterpène		
	Limonène :0-28 %	Monoterpène		
	α-Phellandrène : 0-20 %	Hydrocarbure monoterpénique		
	α-Pinène : 0-53 %	Monoterpène		
	Spathuléol : 0-42 %	Alcool sesquiterpénique		
	γ-Terpinène : 0-29 %	Monoterpène		
	1,8-Cinéole (Eucalyptol) : 2,9-90 %	Oxyde monoterpénique	Anti-inflammatoire et antivirale	<i>In silico</i> : liaison Mpro (92)
Jansénone (uniquement pour <i>Eucalyptus jenseni</i>)	Cétone monoterpénique		<i>In silico</i> : liaison Mpro (93)	

Sont listées en orange les molécules ayant une activité anti-inflammatoire, en vert celles ayant une activité antivirale et en rose celles ayant une activité à la fois anti-inflammatoire et antivirale. *spp* : plusieurs espèces ; *Mpro* : protéase principale.

D'après le **Tableau 7**, l'huile essentielle d'eucalyptus se compose essentiellement d'eucalyptol et de p-Cymène, deux inhibiteurs d'IL-1 β , d'IL-6 et de TNF α . Selon l'espèce, nous pouvons également retrouver du limonène, de l' α -phellandrène, de l' α -pinène, du spathuléol et le du γ -terpinène qui possèdent aussi des propriétés anti-inflammatoires (91).

L'étude *in silico* de Panikar *et al.* (2021) a identifié 11 liaisons hydrophobes et 4 forces de van der Waals entre l'eucalyptol et la protéase Mpro du SARS-CoV-2 (**Figure 14**).

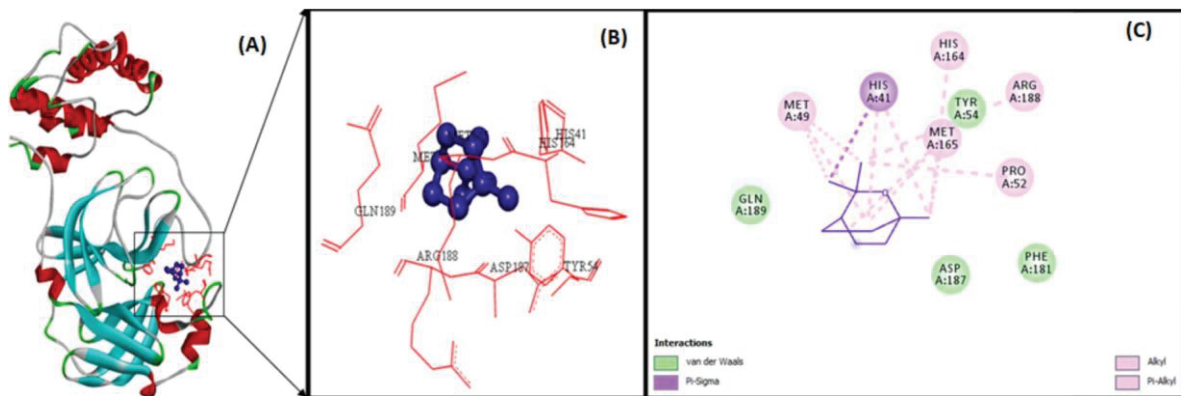


Figure 14 : Représentation des interactions *in silico* de la molécule d'eucalyptol avec la Mpro (92).

A : Interactions entre la protéase Mpro (modèle ruban) et la molécule d'eucalyptol (modèle boules-bâtonnets)

B : Interactions entre les acides aminés de la Mpro (en rouge) et de l'eucalyptol

C : Schématisation des interactions hydrophobes (alkyle, pi-alkyle, pi-sigma) et de van der Waals.

Outre ses effets anti-inflammatoires, l'eucalyptus pourrait donc s'avérer être un allié de taille contre le SARS-CoV-2, si les chercheurs parviennent à répliquer *in vivo* les effets inhibiteurs de l'huile essentielles sur la MPro du virus (92).

3.1.3. L'huile essentielle de zeste de citron

Tableau 8 : Composition et propriétés de l'huile essentielle de citron.

Huile essentielle	Molécules	Classes	Actions	Affinité SARS-CoV-2
Citron <i>Citrus limonum</i>	β-Caryophyllène : 0-2 %	Sesquiterpène	Anti-inflammatoire	
	Citral A (Geranial) : 3 %	Aldéhydes monoterpéniques		
	Citral B (Néral) : 1,5 %	Aldéhydes monoterpéniques		
	Citronnellal : 12 %	Aldéhyde monoterpénique		
	Limonène : 30-70 %	Monoterpène		
	Linalol : 1-5 %	Alcool monoterpénique		
	β-pinene : 11 %	Monoterpène		
	Myrcène : 4 %	Monoterpène		
	γ-Terpinène : 8 %	Monoterpène		
	Géranol : 0,2 %	Alcool monoterpénique	Anti-inflammatoire et antivirale	Diminue l'expression d'ACE2 et de TMPRSS2 COV2 : liaison RBD

Sont listées en orange les molécules ayant une activité anti-inflammatoire, en vert celles ayant une activité antivirale et en rose celles ayant une activité à la fois anti-inflammatoire et antivirale. ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine II ; TMPRSS2 : protéase transmembranaire à sérine 2 ; CoV2 : coronavirus de type 2 ; RBD : domaine de liaison au récepteur.

Le limonène est le composé principal de l'huile de citron, il est à l'origine d'une grande partie de ses propriétés anti-inflammatoires (**Tableau 8**).

Des études suggèrent cependant que les autres molécules de l'huile de citron sont tout aussi importantes car elles agiraient de manière synergique. Le β-caryophyllène stimule les récepteurs cannabinoïdes de type 2 (CB2), le limonène et le linalol activent les canaux TRPA1, et enfin le géranol et le linalol bloquent les canaux potassique KV1.3.

Le géranol possède une affinité de liaison pour les récepteurs RBD du SARS-CoV-2. Il aide aussi à diminuer l'expression de l'ACE2 à la surface des cellules de l'organisme.

Pour rappel, l'entrée du virus s'opère grâce à la liaison du RBD à l'ACE2, le blocage de ce mécanisme confère donc à l'huile essentielle de citron un usage prometteur dans la rééducation olfactive post COVID-19 (91).

3.1.4. L'huile essentielle de rose et de géranium

Tableau 9 : Composition et propriétés de l'huile essentielle de rose.

Huile essentielle	Molécules	Classes	Actions	Affinité SARS-CoV-2
Rose <i>Rosa damascènes</i>	Citronellol : 16-35 %	Alcool monoterpénique	Anti-inflammatoire et antivirale	Diminue l'expression d'ACE2 et de TMPRSS2 <i>In silico</i> : liaison Mpro
	Géraniol : 8-30 %	Alcool monoterpénique		Diminue l'expression d'ACE2 et de TMPRSS2 COV2 : liaison RBD
	Nérol : 4-10 %	Alcool monoterpénique		
Géranium rosat <i>Pelargonium graveolens</i>	Citronellol : 30-50 %	Alcool monoterpénique	Anti-inflammatoire et antivirale	Diminue l'expression d'ACE2 et de TMPRSS2 <i>In silico</i> : liaison Mpro
	Géraniol : 5-10 %	Alcool monoterpénique		Diminue l'expression d'ACE2 et de TMPRSS2 COV2 : liaison RBD
	Linalol : 5-10 %	Alcool monoterpénique	Anti-inflammatoire	

Sont listées en orange les molécules ayant une activité anti-inflammatoire, en vert celles ayant une activité antivirale et en rose celles ayant une activité à la fois anti-inflammatoire et antivirale.
ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine II ; TMPRSS2 : protéase transmembranaire à sérine 2 ; Mpro : protéase principale ; CoV2 : coronavirus de type 2 ; RBD : domaine de liaison au récepteur.

Les huiles essentielles de rose et de géranium contiennent du géranol et du citronellol, deux molécules anti-inflammatoires bloquant la liaison RBD-ACE2 du SARS-CoV-2 (91).

De plus, l'étude *in silico* de Panikar *et al.* (2021) a identifié le citronellol comme un potentiel inhibiteur du virus à l'origine de la COVID-19, car l'interaction citronellol-Mpro produit deux liaisons hydrogènes, cinq liaisons hydrophobes et sept interactions de van der Waals (Figure 15) (92).

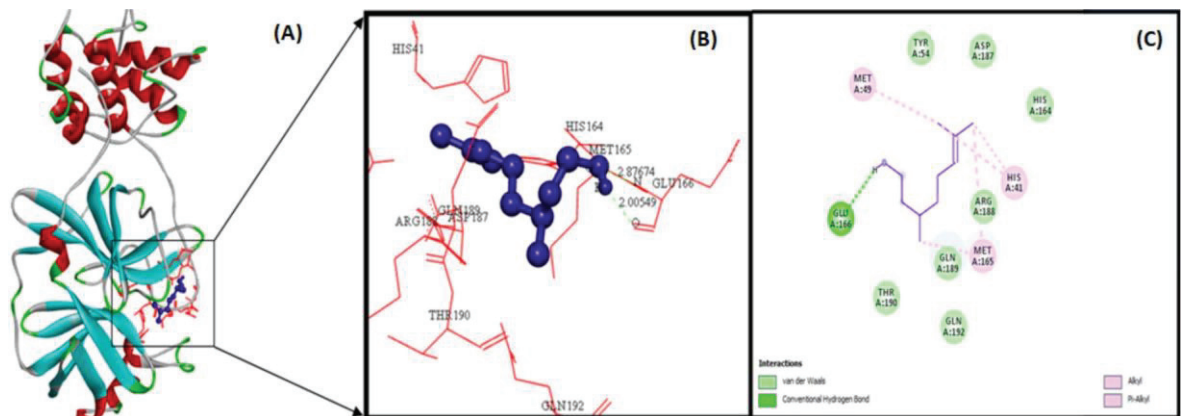


Figure 15 : Représentation des interactions *in silico* de la molécule de citronellol avec la Mpro (92).

A : Interactions entre la protéase Mpro (modèle ruban) et la molécule de citronellol (modèle boules-bâtonnets)

B : Interactions entre les acides aminés de la Mpro (en rouge) et du citronellol

C : Schématisation des interactions hydrogènes, hydrophobes (alkyle, pi-alkyle, pi-sigma) et de van der Waal.

3.1.5. Conclusion de l'analyse

Les quatre huiles essentielles couramment utilisées pour réduire l'odorat possèdent donc toutes des propriétés anti-inflammatoires, un avantage à ne pas négliger lorsque l'on sait que la dysosmie post COVID-19 s'accompagne généralement d'une inflammation de la muqueuse nasale. De plus, les huiles essentielles d'eucalyptus, de citron, de rose et de géranium contiennent des molécules efficaces contre le SARS-CoV-2, même si l'effet semble relativement moindre pour l'huile essentielle de citron car le géraniol n'y est présent qu'en faible quantité. Même si toutes les huiles citées précédemment peuvent grandement aider à résoudre les dysfonctionnements olfactifs causés par le SARS-CoV-2, il serait préférable de rechercher des huiles qui agissent à la fois sur le virus et sur l'inflammation pour optimiser les chances de réussite (91).

4. Huiles essentielles possédant des propriétés anti-inflammatoires et antivirales

Comme nous l'avons vu précédemment, le SARS-CoV-2 peut subsister en profondeur dans la muqueuse nasale et causer une inflammation persistante, provoquant ainsi des dysosmies. Les huiles essentielles aux propriétés antivirales et/ou anti-inflammatoires sont donc d'autant plus intéressantes dans la rééducation olfactive afin d'aider à traiter ses troubles.

Dans la littérature, de nombreuses huiles essentielles aux propriétés diverses et variées sont retrouvées. Le **Tableau 10** ci-dessous regroupe celles qui pourraient présenter un intérêt dans le cadre de la rééducation olfactive (94–96).

Tableau 10 : Huiles essentielles couramment utilisées pour ses propriétés anti-inflammatoires et/ou antivirales.

Huile essentielle	Actions	Utilisations associées
Arbre à thé <i>Melaleuca alternifolia</i>	Anti-inflammatoire et antivirale	Infections buccale et ORL, herpès
Basilic tropical <i>Ocimum basilicum</i>	Anti-inflammatoire et antivirale	Infections ORL, otite
Bois de rose <i>Aniba rosaeodora</i>	Antivirale	Rhinopharyngite, bronchite, grippe
Cajepulier <i>Melaleuca cajuputii</i>	Antivirale	Infection respiratoire, herpès, zona, varicelle
Camomille romaine <i>Chamaemelum nobile</i>	Anti-inflammatoire	Eczéma, rhinite
Cannelle de Ceylan <i>Cinnamomum zeylanicum</i>	Anti-inflammatoire et antivirale	Bronchite, grippe
Ciste ladanifère <i>Cistus ladaniferus</i>	Antivirale et immunomodulatrice	Varicelle, rougeole, scarlatine
Citronnelle de Java Cymbopogon winterianus	Anti-inflammatoire	Arthrite, arthrose, rhumatismes, douleurs musculaires
Cyprès du japon <i>Chamaecyparis obtusa</i>	Anti-inflammatoire et antivirale	
Epinette Noire <i>Picea mariana</i>	Anti-inflammatoire	Bronchite, sinusite, arthrite, arthrose, douleurs musculaires
Eucalyptus citronné <i>Eucalyptus citriodora</i>	Anti-inflammatoire (+++) et antivirale	Arthrite, arthrose, rhumatismes, douleurs musculaires
Eucalyptus globuleux <i>Eucalyptus globulus</i>	Anti-inflammatoire et antivirale (+++)	Bronchite, toux grasse
Eucalyptus radié <i>Eucalyptus radiata</i>	Anti-inflammatoire et antivirale	Rhume, sinusite
Gaulthérie	Anti-inflammatoire	Entorse, tendinite, crampes, courbatures, arthrite, arthrose, rhumatismes, douleurs musculaires
Genévrier <i>Juniperus communis</i>	Anti-inflammatoire	Arthrite, arthrose, rhumatismes
Gingembre <i>Zingiber officinale</i>	Anti-inflammatoire	Bronchite, sinusite, arthrite, arthrose, rhumatismes
Hélichryse <i>Helichrysum italicum</i>	Anti-inflammatoire	Contusions

Hysopé officinale décombante <i>Hyssopus officinalis</i> <i>decumbens</i>	Antivirale	Rhinopharyngite, bronchite, asthme
Laurier noble <i>Laurus nobilis</i>	Anti-inflammatoire et antivirale	Rhumatismes, arthrite
Lavande aspic <i>Lavandula latifolia</i>	Anti-inflammatoire et antivirale	Bronchite, sinusite, otite
Menthe poivrée <i>Mentha piperita</i>	Anti-inflammatoire et antivirale	Arthrite, arthrose, rhumatismes, rhume
Myrte verte <i>Myrtus communis</i>	Anti-inflammatoire et antivirale	Bronchite, sinusite, asthme
Niaouli <i>Melaleuca</i> <i>viridiflora</i>	Antiviral puissant	Infections ORL, grippe, sinusite, varicelle, herpès, zona, otite
Orange amère (Nérolé et petit grain bigaradier) <i>Citrus aurantium</i>	Anti-inflammatoire et antivirale	Bronchite, sinusite, pharyngite, arthrite, arthrose, douleurs musculaires
Origan <i>Origanum</i> <i>compactum</i>	Antivirale	Infections ORL, rhinopharyngite, bronchite, grippe
Ravintsara <i>Cinnamomum</i> <i>camphora</i>	Anti-inflammatoire et antivirale	Grippe, bronchite, sinusite, herpès, zona, fatigue musculaire
Romarin camphré <i>Rosmarinus</i> <i>officinalis</i> <i>camphoriferum</i>	Anti-inflammatoire	Douleurs musculaires, courbatures, crampes DIFFUSION NON- RECOMMANDEE
Romarin à cinéole <i>Rosmarinus</i> <i>officinalis</i> <i>cineoliferum</i>	Anti-inflammatoire et antivirale	Sinusite, otite, bronchite, toux grasse, grippe
Sariette <i>Satureja hortensis</i>	Anti-inflammatoire, antivirale et immunostimulante	Infection pulmonaire, arthrite, arthrose, rhumatismes
Thym (à linalol, thujanol ou thymol) <i>Thymus vulgaris</i>	Antiviral et immunostimulante	Angine, bronchite, grippe, rhinopharyngite
Verveine citronnée	Anti-inflammatoire	Asthme, maladie de Crohn

Sont listées en orange les HE ayant une activité anti-inflammatoire, en vert celles ayant une activité antivirale et en rose celles ayant une activité à la fois anti-inflammatoire et antivirale.
ORL : oto-rhino-laryngologie.

5. Autres huiles essentielles ayant une affinité pour le SARS-CoV-2

A la suite de l'épidémie du SARS-CoV-2, plusieurs études approfondies, notamment des expériences *in vitro*, ont été effectuées pour identifier les molécules chimiques ayant une affinité de liaison pour des composants du SARS-CoV-2 et donc susceptibles d'exercer une action sur le virus.

Les principales cibles des molécules sont les suivantes :

- les RBD (receptor binding domain) situés sur la protéine S. Il s'agit des récepteurs qui permettent l'entrée du virus en se liant aux protéines ACE2 de la cellule hôte ;
- les 3CLpro ou Mpro (3C-like protease/Main protease) et les PLpro (papain-like protease) qui sont des enzymes qui contribuent à la réplication virale.

Avant le début de la pandémie mondiale, la communauté scientifique connaissait déjà des molécules qui diminuent l'effet cytopathogène du SARS-CoV-1 et dont l'indice de sélectivité (CC50/CE50)¹ a été déterminé. Du fait de la similarité entre le SARS-CoV-1 et 2, ces molécules sont donc des candidates de choix pour la rééducation olfactive.

Enfin, les molécule de citronellol et de géraniol (présentes dans les huiles essentielles de citron, citronnelle et géranium) ont également un intérêt certain car elles peuvent inhiber l'expression des récepteurs ACE2 et des protéases TMPRSS2, empêchant ainsi l'entrée du virus au sein des cellules (97).

Le **Tableau 11** regroupe les huiles essentielles qui contiennent des molécules aux propriétés anti-inflammatoires ou antivirales et qui présentent une affinité pour le SARS-CoV-2 et/ou le SARS-CoV-1. Leur composition (chénotype) varie grandement d'une huile

¹ La CC50 est la concentration cytotoxique pour laquelle la viabilité cellulaire est réduite de 50 % tandis que la CE50 fait référence à la concentration efficace pour inhiber la réplication virale de 50 %.

à l'autre et dépend du procédé d'extraction, des parties de plantes utilisées (fleurs, bourgeons, tiges, feuilles, racines, etc.), du lieu (température, ensoleillement, humidité, altitude, composition du sol, etc.) et de la période de récolte. Les pourcentages utilisés dans le tableau ne sont par conséquent qu'une moyenne des taux de concentration de molécules selon le type d'huile. Le chémotype diffère également d'une espèce à une autre et il est donc important de se référer au nom latin de la plante. Par exemple, le mot « lavande » peut à la fois désigner *Lavandula angustifolia*, *Lavandula latifolia* ou encore *Lavandula Stoechas* : trois plantes aux profils chimiques distincts.

Tableau 11 : Huiles essentielles aux effets anti-inflammatoires et/ou antiviraux avec un intérêt dans le traitement des dysosmies à SARS-CoV-2 (98).

Huiles essentielles	Molécules	Classes	Actions	Affinité SARS-CoV1/2
Ail (99) <i>Allium sativum</i>	Disulfure d'allyle : 28 %	Composés organo-sulfurés	Antivirale	Diminue l'expression d'ACE2 CoV2 : inhibe Mpro
	Trisulfure d'allyle : 23 %	Composés organo-sulfurés		
	Disulfure d'allyle (E)-1-propényle : 8 %	Composés organo-sulfurés		
	Trisulfure de méthylallyle : 7 %	Composés organo-sulfurés		
	Tétrasulfure de diallyle : 7 %	Composés organo-sulfurés		
Arbre à thé <i>Melaleuca alternifolia</i>	β-Caryophyllène : 2 %	Sesquiterpène	Anti-inflammatoire	
	p-Cymène : 3 %	Monoterpène		
	1,8-Cinéole (eucalyptol) : 3-5 %	Monoterpène	Anti-inflammatoire et antivirale	<i>In silico</i> : liaison Mpro (92)
	Limonène : 4 %	Monoterpène	Anti-inflammatoire	
	α-Pinène : 4 %	Monoterpène		
	4-Terpinéol : 40 %	Alcool monoterpénique	Anti-inflammatoire et antivirale	COV2 : liaison RBD
	γ-Terpenène : 16-23 %	Monoterpène	Anti-inflammatoire	
	α-Terpinéol : 2-5 %	Monoterpène		

Cannelle de Ceylan <i>Cinnamomum verum</i>	Cinnamaldéhyde : 65-80 % (dans HE d'écorce)	Aldéhyde phénylpropanique	Antivirale	COV2 : liaison RBD
	Acétate de E-Cinnamyle : 12 %	Ester terpénique		
	Z-Acétate de Cinnamyle : 12 %	Ester terpénique		
	Linalol : 17 %	Monoterpène	Anti-inflammatoire	
Citronnelle des Indes <i>Cymbopogon citratus</i>	β -Caryophyllène : 1-3 %	Sesquiterpène	Anti-inflammatoire	
	Citral A (Geranial) : 26-46 %	Aldéhyde monoterpénique		
	Citral B (Néral) : 31-34 %	Aldéhyde monoterpénique		
	Acétate de géranyle : 1-3 %	Ester monoterpénique		
	Limonène : 1-3 %	Monoterpène		
	Linalol : 1-2 %	Alcool monoterpénique		
	Myrcène : 16 %	Monoterpène		
	Citronellol : 1-2 %	Alcool monoterpénique	Anti-inflammatoire et antivirale	Diminue l'expression d'ACE2 et de TMPRSS2 <i>In silico</i> : liaison Mpro (92)
Géranol : 1-5 %		Anti-inflammatoire et antivirale	Diminue l'expression d'ACE2 et de TMPRSS2 COV2 : liaison RBD	
Copaïba <i>Copaifera officinalis</i>	β -Caryophyllène : 25 %	Alcool monoterpénique	Anti-inflammatoire	
	α -Bergamotène : 21 %	Sesquiterpène		
	β -bisabolène : 24 %	Sesquiterpène		
	α -Humulène : 3 %	Sesquiterpène		
	Oxyde de caryophyllène : 4 %			
Cyprès du Japon <i>Chamaecyparis obtusa</i>	Bornéol : 16 %	Alcool monoterpénique	Anti-inflammatoire	
	Ferruginol : variable	Diterpène		COV1 : CE50=1,39 μ M CC50=80,4 μ M Sélectivité=58

	α -Terpinéol : 20%	Alcool monoterpénique		
	α -Cadinol : 11 %	Sesquiterpène	Antivirale	COV1 : CE50=4,44 μ M CC50=76,8 μ M Sélectivité=17,3
	Déhydroabieta-7-one : variable	Diterpène		COV1 : CE50=4 μ M CC50=305.1 μ M Sélectivité=76,3
	6,7-Dehydroroyleanone : variable	Diterpène		COV1 : CE50=5,55 μ M CC50=89,7 μ M Sélectivité=16,2
	β -Hydroxyabieta-9 : variable	Diterpène		COV1 : CE50=1,47 μ M CC50>750 μ M Sélectivité>510
Lavande <i>Lavandula officinalis</i> et <i>Lavandula latifolia</i>	Bornéol : 0,3-22 %	Alcool monoterpénique	Anti-inflammatoire	
	Camphre : 0-12 %	Cétone monoterpénique		
	β -caryophyllène : 0-3 %	Sesquiterpène		
	Acétate de linalyle : 9-68 %	Ester terpénique		
	Linalol : 5-50 %	Alcool monoterpénique		
	Myrcène : 1 %	Monoterpène		
	Ocimène : 2-3 %	Monoterpène		
	1,8-Cinéole (Eucalyptol) : 0,1-11 %	Oxyde monoterpénique	Anti-inflammatoire et antivirale	<i>In silico</i> : liaison Mpro (92)
	Géraniol : 0-11 %	Alcool monoterpénique		Diminue l'expression d'ACE2 et de TMPRSS2
4-Terpinéol : 0,1-8 %	Alcool monoterpénique	COV2 : liaison RBD		
Laurier noble <i>Laurus nobilis</i> (94,100)	β -caryophyllène : 4 %	Sesquiterpène	Anti-inflammatoire	
	Linalol : 6-14 %	Monoterphénol		
	α -Pinène : 4-6 %	Monoterpène		
	1,8-Cinéole (Eucalyptol) : 35-45 %	Oxyde monoterpénique	Anti-inflammatoire et antivirale	<i>In silico</i> : liaison Mpro (92)

Menthe poivrée <i>Mentha piperita</i>	β -caryophyllène : 1-2 %	Sesquiterpène	Anti-inflammatoire	/	
	Limonène : 2-3 %	Monoterpène			
	Menthone : 22-25 %	Cétone monoterpénique			
	1,8-Cinéole (Eucalyptol) : 5-6 %	Oxyde monoterpénique	Anti-inflammatoire et antivirale		<i>In silico</i> : liaison Mpro (92)
	Menthol : 36-40 %	Alcool monoterpénique			COV2 : liaison RBD
Menthe verte <i>Mentha spicata</i>	Carvone : 41-70 %	Cétone monoterpénique	Anti-inflammatoire	/	
	β -caryophyllène : 1-3 %	Sesquiterpène			
	Limonène : 6-21 %	Monoterpène			
	1,8-Cinéole (Eucalyptol) : 2-17 %	Oxyde monoterpénique	Anti-inflammatoire et antivirale		<i>In silico</i> : liaison Mpro (92)
	4-Terpinéol : 1-2 %	Alcool monoterpénique			COV2 : liaison RBD
Myrte verte <i>Myrtus communis</i> (101)	Limonène : 6-15 %	Monoterpène	Anti-inflammatoire	/	
	Linalol : 2-19 %	Monoterphénol			
	α -Pinène : 8-57 %	Monoterpène			
	α -Terpinéol : 1-5 %	Alcool monoterpénique			
	1,8-Cinéole (Eucalyptol) : 15-36 %	Oxyde monoterpénique	Anti-inflammatoire et antivirale		<i>In silico</i> : liaison Mpro (92)
Orange amère (HE d'écorce, de feuille/petit grain ou de fleurs/Néroli) <i>Citrus aurantium</i>	Limonène (85-90 % dans HE d'écorce)	Monoterpène	Anti-inflammatoire	/	
	Linalol (30-45 % dans HE de Néroli)	Monoterphénol			
	β -Myrcène	Monoterpène			
Origan mexicain <i>Poliomintha longiflora</i>	Carvacrol : 13 %	Monoterphénol	Anti-inflammatoire et antivirale	COV2 : liaison RBD et Mpro	
	P-Cymène : 12 à 36 % dans HE <i>Origanum vulgare</i>	Monoterpène	Anti-inflammatoire	/	
	o -Ocymène : 39 %	Monoterpène			
	α -Terpinène : 6 %	Monoterpène			
	γ -Terpinène : 22 %	Monoterpène			
	Thymol : 2 %	Phénol monoterpénique	Anti-inflammatoire et antivirale	COV2 : liaison RBD	
	Ravintsara	α -Pinène : 4 %	Monoterpène		/

<i>Cinnamomum camphora</i> (94)	β -Pinène : 4 %	Monoterpène	Anti-inflammatoire	
	α -Terpinéol : 5-11 %	Alcool monoterpénique		
	1,8-Cinéole (Eucalyptol) : 50-65 %	Oxyde monoterpénique	Anti-inflammatoire et antivirale	<i>In silico</i> : liaison Mpro (92)
Romarin <i>Rosmarinus officinalis</i>	Bornéol : 3-8 %	Alcool monoterpénique	Anti-inflammatoire	
	β -caryophyllène : 3 %	Sesquiterpène		
	1,8-Cinéole (Eucalyptol) : 33-43 %	Oxyde monoterpénique	Anti-inflammatoire et antivirale	<i>In silico</i> : liaison Mpro (92)
	Camphre : 11-18 %	Cétone	Anti-inflammatoire	
	α -Pinène : 9-11 %	Monoterpène		
	Camphène : 4-5 %	Monoterpène		
	Limonène : 2-3 %	Monoterpène		
Sarriette <i>Satureja hortensis</i>	P-Cymène : 4-6 %	Monoterpène	Anti-inflammatoire	
	γ -Terpinène : 15-39 %	Monoterpène		
	β -Myrcène : 2 %	Monoterpène		
	α -Terpinène : 1-5 %	Monoterpène		
	Carvacrol : 3-67 %	Phénol monoterpénique	Anti-inflammatoire et antivirale	COV2 : liaison RBD et Mpro
	4-Terpinéol : 0-2 %	Alcool monoterpénique		COV2 : liaison RBD
	Thymol : 0-28 %	Phénol monoterpénique		COV2 : liaison RBD
Thym <i>Thymus vulgaris</i>	α -Phellandrène : 0.3 %	Monoterpène	Anti-inflammatoire	
	α -Pinène : 1-2 %	Monoterpène		
	α -Terpinène : 3 %	Monoterpène		
	γ -Terpinène : 9-31 %	Monoterpène		
	Thymol : 43-48 %	Phénol monoterpénique	Anti-inflammatoire et antivirale	COV2 : liaison RBD

Sont listées en orange les molécules ayant une activité anti-inflammatoire, en vert celles ayant une activité antivirale et en rose celles ayant une activité à la fois anti-inflammatoire et antivirale.
 ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine II ; CoV1 : coronavirus de type 1 ; CoV2 : coronavirus de type 2 ; Mpro : protéase principale ; TMPRSS2 : protéase transmembranaire à sérine 2 ; RBD : domaine de liaison au récepteur.

6. Les huiles essentielles immunomodulatrices

Lors d'une agression par un virus, les cellules immunitaires vont détecter des « signaux de danger » appelés DAMP (Danger Associated Molecular Patterns) grâce à leurs récepteurs PRR (Pattern Recognition Receptors). Cette réponse immunitaire innée déclenche la libération de cytokines et d'interférons pro-inflammatoires afin de combattre l'infection. Cependant, le SARS-CoV-2 a développé des mécanismes d'échappement immunitaire rendant cette première phase d'action inefficace. Le corps va réagir en amplifiant sa réponse immunitaire et donc l'inflammation. Cette réponse excessive entraîne une destruction accrue des cellules et une aggravation des symptômes cliniques (102). L'inflammation chronique retrouvée chez les personnes atteintes de dysosmie peut donc être causée par une réponse immunitaire inadaptée, d'où l'intérêt d'utiliser des huiles essentielles immunomodulatrices.

Plusieurs études ont démontré que les molécules d'eucalyptol et de menthol possèdent une activité régulatrice de l'immunité (103). Parmi les huiles essentielles précédemment citées, l'arbre à thé, la lavande vraie, le laurier noble, la menthe poivrée, la menthe verte, le ravintsara et le romarin posséderaient donc des bienfaits supplémentaires en plus de leurs effets anti-inflammatoires et de leur affinité pour le SARS-CoV-2.

7. Protocole de réalisation de l'entraînement

7.1. Préparation des flacons et des sticks

Le protocole nécessite quatre à six flacons, selon le nombre d'huiles essentielles choisi. Ils doivent être en verre, identiques, de couleur opaque, vides et propres. Le sujet verse chaque huile essentielle dans un flacon et le numérote à l'aide d'une étiquette collée en dessous. Il note ensuite le nom de l'huile, le numéro correspondant et la date de création du flacon sur une fiche qu'il faudra conserver tout au long de la rééducation. Un exemple de

tableau pouvant être utilisé pour conserver ces informations est disponible en **Annexe II**. Du fait de la nécessité d'avoir des huiles essentielles de qualité pour avoir un dégagement d'odeur conséquent, il est recommandé de renouveler les flacons toutes les 12 semaines.

Même si ce procédé n'est pas forcément recommandé, il est possible de préparer des sticks odorants à la place des flacons. Ils doivent être identiques et propres. Le patient doit ôter l'opercule, sortir la mèche de coton, et l'imbiber d'au moins 5 gouttes d'huile essentielle avant de la replacer à l'intérieur. Il faut ensuite numéroter et coller les étiquettes sur chaque tube puis compléter le tableau de l'**Annexe II**. Les huiles essentielles ne se conservent pas aussi bien que dans les flacons, le patient doit donc recharger les bâtonnets inhalateurs toutes les deux semaines (104).

7.2. Déroulement

La première étape consiste à entraîner uniquement l'odorat. Le patient place les flacons à environ deux centimètres sous son nez et les renifle un par un pendant au moins 30 secondes, sans regarder le nom de l'huile essentielle correspondante. Il est conseillé de remuer le flacon avant son utilisation pour libérer les composés odorants.

Durant la seconde étape, le patient doit vérifier le nom de l'huile essentielle avant de la sentir. Cet exercice fait appel à la mémoire olfactive : avant même de renifler le flacon, le patient va se rappeler de l'odeur et des souvenirs qui lui sont associés, ce qui va l'aider à détecter l'odeur (87). Il est possible d'ajouter une image du produit senti pour mieux stimuler la mémoire olfactive.

8. Suivi

Afin de mesurer correctement l'évolution de la performance olfactive durant la rééducation, le patient doit noter scrupuleusement ses performances ainsi que sa condition physique et mentale. Un tableau de suivi est disponible en **Annexe III**.

Pour ne pas fausser les résultats, le patient doit sentir tous les flacons à l'aveugle avant de les retourner et vérifier leurs numéros. Il choisit ensuite la réponse adéquate pour chacune des odeurs : « je suis certain d'avoir eu une sensation », « j'ai eu l'impression d'une sensation » ou « je n'ai eu aucune sensation ». Le patient doit compléter ce tableau deux fois par jour, matin et soir. Il peut également indiquer si l'odeur a été parfaitement reconnue et noter les circonstances qui auraient pu affecter ses résultats (fatigue, nez bouché ou nez qui coule, stress, etc.)

Si les exercices de rééducation sont réalisés en utilisant le site officiel covidanosmie.fr, le patient peut également enregistrer ses résultats en ligne selon une échelle analogique allant de 0 (aucune perception) à 10 (perception parfaite). Le site génère lui-même un graphique de l'évolution des capacités olfactives pour chaque huile essentielle, en fonction des jours écoulés (88).

9. Les conseils pratiques

9.1. La conservation des huiles essentielles

Les huiles essentielles sont sensibles à l'oxydation, une réaction chimique provoquée par l'oxygène, les rayons UV de la lumière ou une température élevée qui modifie l'état des molécules présentes à l'intérieur de l'huile et altère sa qualité. Les odeurs et les vertus de l'huile diminuent au fil de l'avancée du phénomène (105). Pour éviter l'oxydation, il est préférable de garder les huiles dans des flacons teintés pour les préserver de la lumière et de

ranger les récipients dans une boîte fermée afin d'assurer une protection maximale. Le flacon doit être immédiatement rebouché après utilisation pour minimiser le contact avec l'air ambiant. Enfin, les huiles essentielles doivent être conservées dans un endroit sec et frais. La salle de bain et la cuisine sont des pièces à éviter à cause des fortes variations d'humidité et de température. Les emplacements ensoleillés ou proches du chauffage sont également déconseillés.

Chaque huile est plus ou moins sujette au processus d'oxydation, les huiles essentielles d'agrumes y sont particulièrement sensibles. Il est donc important de respecter la date de péremption inscrite sur les flacons. L'emballage mentionne également une date limite d'utilisation optimale (DLUO) qui doit impérativement ne pas être dépassée dans le cadre d'une rééducation olfactive au risque de voir la qualité de l'huile s'altérer. Les huiles essentielles se conservent généralement pendant 4 à 5 ans, sauf pour les HE d'agrumes qui ont une durée plus faible allant de 2 à 3 ans (106).

Les signes pouvant indiquer qu'une huile essentielle s'est détérioré sont les suivants :

- un changement de couleur (brunissement ou éclaircissement) ;
- un aspect devenu trouble contrairement au départ ;
- une odeur différente de celle d'origine (nauséabonde, plus forte ou plus légère) ;
- un épaissement du liquide.

En plus d'être moins efficace pour la rééducation, une huile essentielle dégradée peut potentiellement avoir des effets indésirables plus prononcés ou provoquer de nouvelles réactions non-souhaitées, d'autant plus si elle est administrée par voie orale et locale (107).

9.2. Les bonnes pratiques de réalisation de l'entraînement

Avant de commencer l'exercice, il est recommandé de bien secouer le flacon pour libérer les effluves. Il n'existe pas de règle absolue concernant l'inhalation, l'important est de varier les respirations (lentes et profondes ou courtes et rapides) pour trouver une technique efficace propre à chacun. Le patient doit placer le flacon à deux centimètres des narines et le déplacer de gauche à droite tout en reniflant. Afin d'éviter de mélanger les odeurs, il est conseillé de refermer tout de suite le flacon après l'avoir senti pour ne pas inverser les bouchons, ce conseil sert aussi à la conservation des huiles. Il faut également veiller à utiliser le même flacon lorsque l'on change l'huile. Enfin, il est recommandé d'attendre au moins trente secondes entre chaque flacon pour que le patient puisse distinguer correctement les odeurs.

Lors de la première phase, il faut éviter de regarder l'intérieur du bouchon car il se peut que sa couleur ait changé à cause de l'huile essentielle. Le patient risque alors de reconnaître l'huile essentielle avant même de l'avoir sentie et cela fausserait l'exercice. Tel qu'illustré dans la **Figure 16** ci-dessous, le bouchon du flacon d'huile essentielle de rose finit par prendre une teinte légèrement rosée tandis que celui de l'eucalyptus devient jaune-orangé.

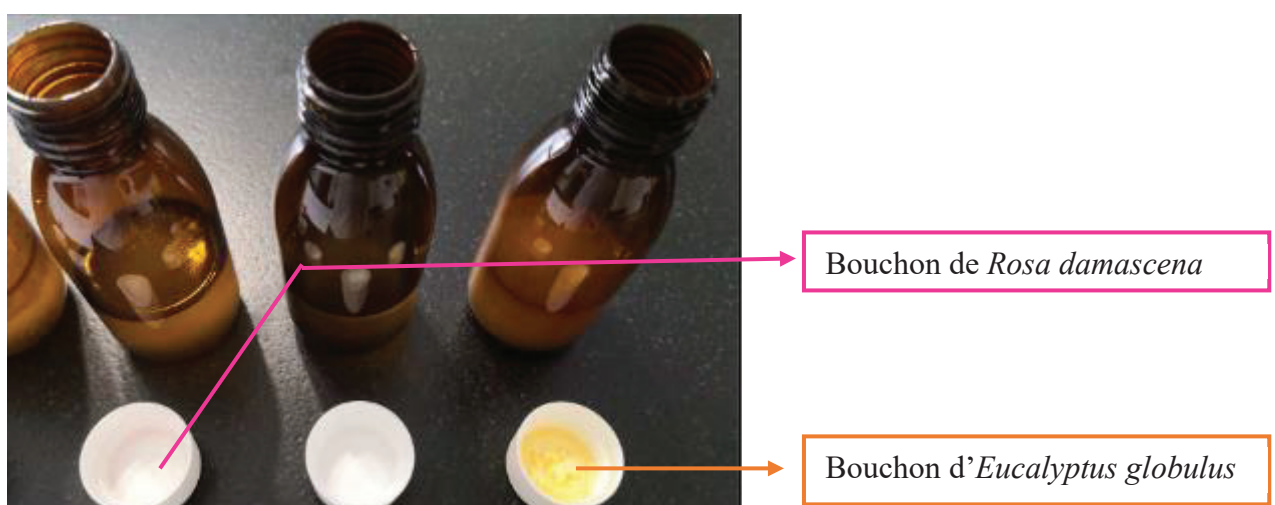


Figure 16 : Variation de l'apparence des bouchons des huiles essentielles (76).

L'état d'esprit du patient durant l'entraînement est d'une importance capitale. Les fonctions olfactives peuvent mettre du temps à revenir, il ne faut donc pas s'impatienter et prendre le temps de s'imprégner des odeurs. Le but n'étant pas de devoir absolument reconnaître l'odeur, mais de stimuler son nez tous les jours pour obtenir une amélioration.

Voici les 7 commandements du fondateur de l'association Anosmie.org, Jean-Michel MAILLARD, pour guider les patients :

- « 1) Être positif, ce protocole est une réelle chance et non une contrainte.
- 2) Utiliser ce protocole comme un chemin, un conseil, un jeu.
- 3) Avoir envie de progresser, dans son corps et dans son esprit.
- 4) Ne pas se prendre la tête, le stress est négatif pour le fonctionnement cérébral.
- 5) Ne pas s'impatienter, se décourager, si les progrès n'arrivent pas.
- 6) Proposer à un de vos proches normosomiques de le réaliser aussi.
- 7) Se concentrer sur sa respiration, l'écouter. » (87)

Enfin, même si le patient reconnaît finalement une odeur, il faut tout de même continuer à l'inhaler chaque jour pour stimuler les neurones olfactifs correspondants et préserver la complémentarité des quatre types d'huiles essentielles.

9.3. Le choix de l'environnement

Pour identifier les huiles essentielles correctement, les exercices de rééducation doivent se dérouler dans une pièce exempte de toute odeur forte. La cuisine est donc à proscrire à cause des nombreuses odeurs alimentaires qui peuvent parasiter l'expérience, tout comme la salle de bain et ses effluves de savon, shampoings, parfums et autres produits d'hygiène corporelle.

Il faut également choisir une pièce calme et confortable pour que le patient soit détendu et que son fonctionnement cérébral ne soit pas perturbé.

10. Les conseils de sécurité

10.1. Les tests de vérification allergiques

Il est important de réaliser un test allergique avant de commencer l'entraînement. Pour cela, il suffit de déposer deux gouttes d'huile essentielle sur une zone où la peau est particulièrement fine, généralement le pli du coude, afin que l'huile pénètre facilement. Il faut ensuite surveiller la zone pendant un minimum de 48h.

Il est important de distinguer l'allergie de la simple irritation qui peut parfois apparaître sur les peaux sensibles. Les différents symptômes sont listés dans le **Tableau 12** (108).

Tableau 12 : Distinction entre les signes d'irritation et d'allergie.

	Irritation	Allergie
<i>Délai d'apparition</i>	Quasiment immédiat (dans les heures qui suivent)	Souvent retardé (24-48h)
<i>Signes</i>	Démangeaisons légères, rougeurs, picotements	Démangeaisons, œdème, brûlure, éruption cutanée
<i>Localisation</i>	Uniquement la zone de contact	Peut s'étendre à des zones qui n'ont pas été en contact avec l'HE
<i>Disparition</i>	Rapide après l'arrêt d'utilisation de l'HE	Lente, peut persister plusieurs jours après l'arrêt

HE : huile essentielle

La réglementation relative aux produits cosmétiques du journal de l'Union Européenne a identifié 26 molécules allergènes listées dans le **Tableau 13** (109). Certaines de ces substances sont d'origine synthétique et ne se retrouvent donc dans aucune huile essentielle.

Tableau 13 : Liste des 26 substances allergènes du règlement cosmétique.

Molécules	N°CAS* <i>*Chemical abstracts service</i>	Exemple d'huile essentielle qui en contient (110)
<i>Alcool amylcinnamique</i>	101-85-9	
<i>Alcool anisique</i>	105-13-5	Anis
<i>Alcool benzylique</i>	100-51-6	Jasmin, ylang-ylang baume du Pérou, baume de Tolu
<i>Alcool cinnamique</i>	04-54-1	Copahu, baume du Pérou, baume de Tolu
<i>Alpha-isomethyl ionone</i>	127-51-5	
<i>Amylcinnamaldéhyde</i>	122-40-7	
<i>Benzoate de benzyle</i>	120-51-4	Jasmin, ylang-ylang baume du Pérou, baume de Tolu
<i>Cinnamaldehyde</i>	104-55-2	Cannelle
<i>Cinnamate de benzyle</i>	103-41-3	Baume du Pérou
<i>Citral</i>	5392-40-5	Citron, citronnelle, orange, eucalyptus
<i>Citronellol</i>	106-22-9	Citron, citronnelle
<i>Coumarine</i>	91-64-5	Angélique
<i>Eugénol</i>	97-53-0	Giroflier
<i>Farnésol</i>	4602-84-0	Rose, néroli, ylang-ylang, tilleul
<i>Géranol</i>	106-24-1	Rose, orange, palamrosa, néroli, citronnelle, citron, géranium, lavande, lavandin, laurier noble
<i>Hexylcinnamaldéhyde</i>	101-86-0	
<i>Hydroxycitronellal</i>	107-75-5	
<i>Isoeugénol</i>	97-54-1	Citronnelle, ylang-ylang
<i>Lilial</i>	80-54-6	
<i>Limonène</i>	5989-27-5	Citronnelle, citron, orange, verveine, néroli, orange, niaouli, menthe poivrée, lavande
<i>Linalol</i>	78-70-6	Thym, lavande, lavandin, pin, laurier noble, citron, citronnelle, orange, néroli, cannelle, ylang-ylang
<i>Lylal</i>	31906-04-4	
<i>Methyl heptine carbonate</i>	111-12-6	
<i>Mousse d'arbre</i>	90028-67	
<i>Mousse de chêne</i>	90028-68-55	
<i>Salicylate de benzyle</i>	118-58-1	Ylang-ylang

Si une réaction allergique est détectée après le test, il ne faut pas utiliser l'huile essentielle qui en est la cause. En cas de doute, il est préférable de consulter son médecin traitant ou un allergologue. S'il n'est pas possible de faire appel à un professionnel, il vaut mieux éviter d'utiliser cette huile et en choisir une autre parmi la liste des huiles préconisées sans oublier de réitérer le test allergique.

10.2. Les contre-indications

De manière générale on peut distinguer quatre types de personnes à risque : les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants, les asthmatiques et les épileptiques.

Du fait de leur caractère lipophile, les huiles essentielles peuvent passer dans le placenta ou dans le lait maternel. Elles sont toutes interdites durant le premier trimestre de grossesse par précaution pour le fœtus. Certaines huiles essentielles peuvent être utilisées lorsque la grossesse est plus avancée, mais la liste est courte du fait de manque d'étude sur le sujet. D'autres sont des contre-indications absolues, notamment toutes les HE à bases de lactones ou de cétones telles que la menthe poivrée, du fait de leur neurotoxicité et de leur capacité abortive. Cette contre-indication s'applique aux enfants qui sont en pleins développement neurologique et aux épileptiques à cause des risques convulsifs.

A quelques exceptions près, on n'utilise pas d'huiles essentielles chez l'enfant de moins de 6 ans. Enfin, elles ne sont pas recommandées aux personnes asthmatiques et épileptiques car elles pourraient déclencher des crises dues à une réaction allergique ou à une baisse du seuil épiléptogène. L'inhalation est déconseillée dans tous les cas chez les personnes qui souffrent d'asthme (96).

Pour plus de précision, le **Tableau 14** listes les contre-indications des huiles essentielles exploitables dans la rééducation olfactive post COVID.

Tableau 14 : Restrictions d'utilisation des huiles essentielles à haut potentiel dans la rééducation olfactive.

Huiles essentielles	Contre-indications	Déconseillées
Arbre à thé <i>Melaleuca alternifolia</i> (111)	Enfant < 3 ans Hypersensibilité	Enfant < 12 ans Grossesse/Allaitement
Cannelle de Ceylan <i>Cinnamomum verum</i> (112)	Hypersensibilité	Grossesse/Allaitement
Citron <i>Citrus limonum</i>	Hypersensibilité	<3 mois (94)
Citronnelle de Java <i>Cymbopogon winterianus</i>	Hypersensibilité	< 6 ans (94) Grossesse/Allaitement
Clou de girofle <i>Syzygium aromaticum</i> (113)	Hypersensibilité à l'HE ou au baume du Pérou	<12 ans (94) Grossesse/Allaitement
Copaïba <i>Copaifera officinalis</i>	Hypersensibilité	Grossesse/Allaitement
Cyprès du japon <i>Chamaecyparis obtusa</i>	Hypersensibilité	< 6 ans Grossesse/Allaitement
Eucalyptus <i>Eucalyptus sp.</i> (114)	Epilepsie et/ou ATCD de convulsion Enfant < 30 mois Asthme Hypersensibilité	< 4 ans Grossesse/Allaitement
Géranium rosat <i>Pelargonium graveolens</i>	Hypersensibilité	< 6 ans Grossesse/Allaitement

Laurier noble <i>Laurus nobilis</i>	Hypersensibilité	Grossesse/Allaitement
Lavande <i>Lavandula officinalis</i> et <i>Lavandula latifolia</i> (115)	Hypersensibilité	Enfant < 12 ans Grossesse/Allaitement
Menthe poivrée <i>Mentha piperita</i> (116)	Epilepsie et/ou ATCD de convulsion Asthmatique Calculs biliaires ou pathologie biliaire Trouble hépatique Grossesse et allaitement Enfant < 12 ans par inhalation	
Orange amère (HE d'écorce, de feuille = petit grain ou de fleurs = Nérol) <i>Citrus aurantium</i>	Hypersensibilité	Grossesse/Allaitement
Origan <i>Poliomintha longiflora</i>	Hypersensibilité	Grossesse/Allaitement
Ravintsara <i>Cinnamomum camphora</i>	Enfant < 3 ans Hypersensibilité	Grossesse/Allaitement
Romarin <i>Rosmarinus officinalis</i> (117)	Troubles biliaires et hépatiques Hypersensibilité	<18 ans Grossesse/Allaitement
Rose <i>Rosa damascena</i> (118)	Hypersensibilité	< 12 ans Grossesse/Allaitement
Sarriette <i>Satureja hortensis</i>	Hypersensibilité	Grossesse/Allaitement
Thym <i>Thymus vulgaris</i> (119)	Hypersensibilité	< 18 ans Grossesse/Allaitement

Conclusion

Les dysosmies désignent l'ensemble des altérations qualitatives ou quantitatives de l'odorat. Elles se classent en différentes catégories allant de la confusion des odeurs (parosmie) à la perte totale des capacités olfactives (anosmie). Ces affections étaient déjà présentes dans la population avant l'apparition du SARS-CoV-2 ; elles étaient le plus souvent dues à des rhinites, des pathologies naso-sinusiennes ou des origines post-traumatiques. L'émergence du SARS-CoV-2 a provoqué une pandémie mondiale qui a largement contribué à l'augmentation des cas de dysosmie : en moyenne, 61 % des personnes infectées ont subi une altération de l'odorat.

Afin de soulager les patients et trouver un traitement adéquat, il est nécessaire d'étudier les mécanismes de l'odorat en profondeur. Les interneurons olfactifs jouent un rôle primordial dans l'apprentissage discriminatoire des odeurs et la mémorisation à long terme. Plusieurs études réalisées chez le rat ont démontré que le taux de survie des interneurons augmente significativement lors d'une exposition à des odeurs enrichies, grâce notamment au processus de neurogénèse. Par conséquent, plus un individu est exposé à une odeur, plus son schéma d'activité neuronale s'affine pour reconnaître cette odeur et ses dérivés. La rééducation olfactive par les huiles essentielles prend donc ici tout son sens.

L'un des protocoles les plus utilisés est celui de Hummel T *et al.*, qui emploie les huiles essentielles de citron (*Citrus limonum*), de clou de girofle (*Eugenia caryophyllus*), de rose (*Rosa damascena*) ou de géranium rosat (*Pelargonium graveolens*) et d'eucalyptus (*Eucalyptus globulus*). Les résultats varient d'une étude à l'autre, mais environ 33 à 64 % des patients ayant suivi le protocole ont constaté une amélioration de leur odorat. Les résultats sont encore plus probants lorsque la rééducation a été réalisée deux fois par jour pendant au moins 28 jours.

Cependant, les huiles essentielles du protocole du Dr. Hummel n'ont pas été choisies spécifiquement pour traiter les troubles de l'odorat à la suite de la Covid-19. Il est donc possible d'améliorer le processus de rééducation en choisissant des huiles plus adaptées.

Les huiles essentielles aux propriétés anti-inflammatoires et antivirales sont des alliées de choix pour traiter la persistance du virus au sein de la muqueuse nasale et l'inflammation chronique, les deux causes principales de la dysosmie post-COVID. Après le croisement de plusieurs recherches, il semblerait que certains de leurs constituants moléculaires sont capables de se lier à des composants essentiels du virus, notamment aux récepteurs RBD qui contribuent à l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules humaines et aux protéases (3CLpro, Mpro, PLpro) qui permettent la réplication virale. D'autres molécules, notamment le citronellol et le géraniol, peuvent inhiber l'expression des récepteurs ACE2 humains et des protéases TMPRSS2, empêchant ainsi au virus d'entrer dans l'organisme. Certaines huiles essentielles contiennent des molécules capables de diminuer l'effet cytopathogène sur SARS-CoV-1, un atout prometteur du fait des similitudes entre le SARS-CoV-1 et 2. Enfin, les huiles essentielles constituées d'eucalyptol et de menthol sont également intéressantes de par leurs propriétés immunomodulatrices.

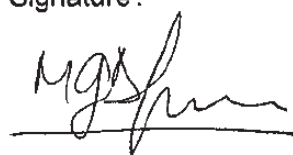
L'odorat est étroitement lié au circuit neuronal de la mémoire. Plusieurs études ont démontré qu'un stimulus olfactif permet la réminiscence des événements passés, et à l'inverse les souvenirs peuvent nous aider à nous rappeler d'une odeur. Il est donc important de choisir des huiles essentielles dont les effluves soient familiers pour le patient pendant sa rééducation, voire d'associer des images visuelles aux odeurs afin de faciliter la récupération mémorielle. Les huiles essentielles doivent également contenir des molécules variées afin de diversifier les stimulations olfactives.

Il est recommandé d'effectuer la rééducation olfactive deux fois par jour pendant 28 jours au minimum. La première phase de réalisation s'effectue à l'aveugle : le patient doit tout d'abord essayer de retrouver les odeurs par lui-même. Durant la deuxième phase, le sujet peut s'aider d'images afin de comprendre quelle huile essentielle il est en train de sentir.

Les dysosmies sont encore difficiles à traiter actuellement, et pourtant il est nécessaire de les corriger au plus tôt car elles altèrent la qualité de vie des patients sur plusieurs aspects : capacités de détection du danger perturbées, troubles du comportement alimentaire, altération de l'hygiène de vie, anxiété et exclusion sociale pouvant aboutir à une dépression. Cette thèse met en lumière les huiles essentielles les plus prometteuses pour traiter les troubles de l'odorat provoqués par la COVID-19 ainsi que les bonnes pratiques de réalisation d'un protocole olfactif. Cependant, des études plus approfondies restent nécessaires pour confirmer les actions *in vivo* des huiles essentielles.

Le Président de la thèse,
Nom : DIJOUX-FRANCA
Marie-Geneviève

Signature :

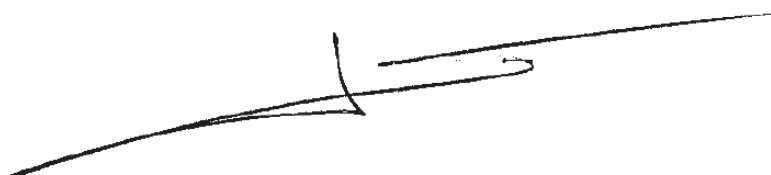


Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **23 FEV. 2023**

Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeur C. DUSSART



Annexe

Auteurs	Nombre de participants	Moyenne d'âge (années)	Ratio Homme/Femme (%)	Nombre d'odeur à identifier	Prévalence de dysosmie (%)	Prévalence chez les personnes âgées (%)
Murphy <i>et al.</i> (2002) (120)	2491	68,7 (53-97)	42/48	8	24,5	>80 ans : 62,5
Bramerson <i>et al.</i> (2004) (121)	1387	61,8 (20-80)	48/52	16	19,1 (hyposmie : 13,3 et anosmie : 5,8)	>80 ans : 62
Ross <i>et al.</i> (2008) (122)	2267	82,9 (76-93)	100/0	12	74,4	>75 ans : 74,4
Venneman <i>et al.</i> (2008) (123)	1312	52,21 (25-75)	47/53	12	22,1 (hyposmie : 18,3 et anosmie : 3,8)	>65 ans : 33,2
Karpa <i>et al.</i> (2010) (124)	1636	75,7 (60-80)	42/58	8	27	>70 ans : 33,6 >80 ans : 47,3
Doty <i>et al.</i> (2011) (125)	1222	82,3 (74-100)	57/42	10	76,8	>74 : 76,8
Schubert <i>et al.</i> (2011)(126)	2834	49,0 (21-84)	46/54	8	3,8	>65ans : 13,9
Mullol <i>et al.</i> (2012)(127)	9384	43,3 (5-91)	32/66	4	19,4	X
Hoffman <i>et al.</i> (2016) (128)	1281	60,8	55/45	8	12,2 (hyposmie : 9,2 et anosmie : 3,2)	>80 ans : 43,1
Liu <i>et al.</i> (2016) (129)	3519	57,8	48/52	8	13,5	>70 ans : 31
Adams <i>et al.</i> (2017)(130)	1468	(57-85)	50/50	5	22	X
Dong <i>et al.</i> (2017)(131)	8557	75,6 (45-79)	46/54	12	10,4	X
Seubert <i>et al.</i> (2017)(132)	2234	(60-90)	39/61	16	24,8	>80 ans : 52
Yanagimachi <i>et al.</i> (2017)(133)	1102	(20-90)	40/60	4	15,5	>65 ans : 34,6

Annexe I : Prévalence des troubles quantitatifs de l'odorat selon plusieurs études avec un échantillons de plus de 1000 personnes.

N° du Flacon	Nom de l'huile essentielle	Date de réalisation*
1		
2		
3		
4		
5		
6		

**Conservation de 12 semaines maximum pour un flacon, 2 semaines pour un stick*

Annexe II : Tableau de conservation des renseignements de préparations des huiles essentielles.

Jours	Certitude d'une sensation olfactive (++)	Impression d'une sensation olfactive (+)	Aucune sensation olfactive (0)	Etat général
Jour 1	matin			
	soir			
Jour 2	matin			
	soir			
Jour 3	matin			
	soir			
Jour 4	matin			
	soir			
Jour 5	matin			
	soir			
Jour 6	matin			
	soir			
Jour 7	matin			
	soir			
Jour 8	matin			
	soir			
Jour 9	matin			
	soir			
Jour 10	matin			
	soir			
Jour 11	matin			
	soir			

Jour 12	matin				
	soir				
Jour 13	matin				
	soir				
Jour 14	matin				
	soir				
Jour 15	matin				
	soir				
Jour 16	matin				
	soir				
Jour 17	matin				
	soir				
Jour 18	matin				
	soir				
Jour 19	matin				
	soir				
Jour 20	matin				
	soir				
Jour 21	matin				
	soir				

Annexe III : Tableau de suivi de la rééducation olfactive.

Bibliographie

1. Muffat S, Garillon JL. L'aromatique émotionnelle : une nouvelle dimension de la fonction olfactive. *Hegel*. Nancy : ALN éditions; 2014;3(3):287-95.
2. Sevkan R, Velings N, Jerkovic V. Approche scientifique de l'univers des odeurs par la caractérisation de molécules odorantes. *La revue Scientifique des Instituts Supérieurs Industriels*. mai 2013;(27):130-47.
3. Bellil D, Bensafi M, Brand G, Didier A, Eloit C, Faure F, et al. Nez et Cerveau : comment l'odeur est-elle perçue ? [En ligne]. 2021 [cité le 15 juill 2021]. Disponible: https://project.crn1.fr/odorat-info/docs/questions/nez_cerveau/https://docs/questions/nez_cerveau/
4. Bensafi M, Rouby C. Neurobiologie de l'odorat et des sens chimiques. Dans: *Cerveau et odorat : comment (ré)éduquer son nez*. Les Ulis : EDP sciences; 2020. p. 15-32.
5. Le Bon AM, Tromelin A, Thomas-Danguin T, Briand L. Les récepteurs olfactifs et le codage des odeurs. *Cah Nutr Diététique*. 1 déc 2008;43(6):282-8.
6. Marrakchi M. Développement et optimisation de biocapteurs à base de biomolécules et de micro-organismes sur microélectrodes interdigitées. 2006.
7. Lavelle C. Olfaction [En ligne]. 2021 [cité le 9 oct 2021]. Disponible: <https://citegastronomie-parisrungis.com/explorer/articles-de-dossier/olfaction-0>
8. Holley A. Système olfactif et neurobiologie. *Terrain Anthropol Sci Hum*. Association Terrain; 1 sept 2006;(47):107-22.
9. Salveco. Les notes olfactives [En ligne]. 2015 [cité le 22 juill 2022]. Disponible: <https://www.salveco.fr/fr/les-notes-olfactives>
10. Rolls ET, Kringelbach ML, De Araujo IET. Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci*. 2003;18(3):695-703.
11. Zald DH, Mattson DL, Pardo JV. Brain activity in ventromedial prefrontal cortex correlates with individual differences in negative affect. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 19 févr 2002;99(4):2450-4.
12. Soudry Y, Lemogne C, Malinvaud D, Consoli SM, Bonfils P. Olfactory system and emotion: Common substrates. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 1 janv 2011;128(1):18-23.
13. Babaev O, Piletti Chatain C, Krueger-Burg D. Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. *Exp Mol Med*. 9 avr 2018;50(4):1-16.
14. Gujral S, Aizenstein H, Reynolds CF, Butters MA, Erickson KI. Exercise effects on depression: Possible neural mechanisms. *Gen Hosp Psychiatry*. nov 2017;49:2-10.

15. Straube T, Kolassa IT, Glauer M, Mentzel HJ, Miltner WHR. Effect of task conditions on brain responses to threatening faces in social phobics: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 15 déc 2004;56(12):921-30.
16. Fares J, Bou Diab Z, Nabha S, Fares Y. Neurogenesis in the adult hippocampus: history, regulation, and prospective roles. *Int J Neurosci*. juin 2019;129(6):598-611.
17. Lledo PM, Valley M. Adult Olfactory Bulb Neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 1 août 2016;8(8):1-10.
18. Corotto FS, Henegar JR, Maruniak JA. Odor deprivation leads to reduced neurogenesis and reduced neuronal survival in the olfactory bulb of the adult mouse. *Neuroscience*. août 1994;61(4):739-44.
19. Cummings DM, Brunjes PC. The effects of variable periods of functional deprivation on olfactory bulb development in rats. *Exp Neurol*. nov 1997;148(1):360-6.
20. Petreanu L, Alvarez-Buylla A. Maturation and death of adult-born olfactory bulb granule neurons: role of olfaction. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 15 juill 2002;22(14):6106-13.
21. Winner B, Cooper-Kuhn CM, Aigner R, Winkler J, Kuhn HG. Long-term survival and cell death of newly generated neurons in the adult rat olfactory bulb. *Eur J Neurosci*. nov 2002;16(9):1681-9.
22. Giachino C, De Marchis S, Giampietro C, Parlato R, Perroteau I, Schütz G, et al. cAMP response element-binding protein regulates differentiation and survival of newborn neurons in the olfactory bulb. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2 nov 2005;25(44):10105-18.
23. Alonso M, Lepousez G, Sebastien W, Bardy C, Gabellec MM, Torquet N, et al. Activation of adult-born neurons facilitates learning and memory. *Nat Neurosci*. juin 2012;15(6):897-904.
24. Wu A, Yu B, Komiyama T. Plasticity in olfactory bulb circuits. *Curr Opin Neurobiol*. Elsevier Ltd; 1 oct 2020;64:17-23.
25. Gschwend O, Abraham NM, Lagier S, Begnaud F, Rodriguez I, Carleton A. Neuronal pattern separation in the olfactory bulb improves odor discrimination learning. *Nat Neurosci*. oct 2015;18(10):1474-82.
26. Forest J, Midroit M, Mandairon N. La plasticité hors du commun du système olfactif. *Polution Atmos*. 29 juin 2017;(234):1-12.
27. Schlintl C, Zorjan S, Schienle A. Olfactory imagery as a retrieval method for autobiographical memories. *Psychol Res [En ligne]*. 5 juill 2022 [cité le 16 juill 2022]; Disponible: <https://doi.org/10.1007/s00426-022-01701-y>
28. Croisile B. Approche neurocognitive de la mémoire. *Gérontologie Société*. Paris : Fondation Nationale de Gérontologie; 2009;32 / 130(3):11-29.
29. Candau J. Percevoir : Mémoriser, catégoriser. Dans: *Mémoire et expériences olfactives [En ligne]*. Paris cedex 14 : Presses Universitaires de France; 2000 [cité le 26 juin

- 2022]. p. 83-110. (Sociologie d'aujourd'hui). Disponible: <https://www.cairn.info/memoire-et-experiences-olfactives--9782130511403-p-83.htm>
30. Holley A. Regard biologique sur l'odorat et le goût. *Cah Jungiens Psychanal.* 2007;122(2):15-27.
 31. Lavelle C. Sensations trigéminales [En ligne]. 2021 [cité le 9 oct 2021]. Disponible: <https://citegastronomie-parisrungis.com/explorer/articles-de-dossier/sensations-trigeminales>
 32. Braud A, Boucher Y. Intra-oral trigeminal-mediated sensations influencing taste perception: A systematic review. *J Oral Rehabil.* févr 2020;47(2):258-69.
 33. Bellil D, Bensafi M, Brand G, Didier A, Eloit C, Faure F, et al. Les troubles : que se passe-t-il quand l'odorat ne fonctionne plus ? [En ligne]. 2021 [cité le 6 sept 2021]. Disponible: https://project.crnlf.fr/odorat-info/docs/questions/les_troubles/https://docs/questions/les_troubles/
 34. Joussain P, Bessy M, Faure F, Bellil D, Landis BN, Hugentobler M, et al. Application of the European Test of Olfactory Capabilities in patients with olfactory impairment. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* févr 2016;273(2):381-90.
 35. Nordin S, Brämerson A, Millqvist E, Bende M. Prevalence of parosmia: the Skövde population-based studies. *Rhinology.* 1 mars 2007;45(1):50-3.
 36. Sjölund S, Larsson M, Olofsson JK, Seubert J, Laukka EJ. Phantom Smells: Prevalence and Correlates in a Population-Based Sample of Older Adults. *Chem Senses.* 1 mai 2017;42(4):309-18.
 37. Pellegrino R, Mainland JD, Kelly CE, Parker JK, Hummel T. Prevalence and Correlates of Parosmia and Phantosmia among Smell Disorders [En ligne]. juill 2021 p. 1-27. Disponible: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.02.21259925v1>
 38. Mortuaire G. Anosmie, parosmie, fantosmie, cacosmie.. Les troubles de l'odorat [En ligne]. 2018 [cité le 30 août 2021]. Disponible: <http://formathon.fr/Formathon/464/anosmie-parosmie-fantosmie-cacosmie-les-troubles-de-l-odorat>
 39. Fried MP. Rhinite [En ligne]. 2020 [cité le 23 sept 2021]. Disponible: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-nez,-de-la-gorge-et-de-l%E2%80%99oreille/troubles-du-nez-et-des-sinus/rhinite>
 40. Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T. Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *The Laryngoscope.* févr 2017;127(2):291-5.
 41. Lee DY, Lee WH, Wee JH, Kim JW. Prognosis of Postviral Olfactory Loss: Follow-up Study for Longer than One Year. *Am J Rhinol Allergy.* SAGE Publications Inc; 1 sept 2014;28(5):419-22.
 42. Bonfils P, Malinvaud D, Bozec H, Halimi Ph. Les troubles de l'olfaction. *Ann Otolaryngol Chir Cervico-Faciale.* 1 avr 2004;121(2):67-74.

43. Stuck BA, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2015;136(6):1460-70.
44. Djoumoi A. Traumatismes crâniens et troubles de l'odorat : IRM et Potentiels évoqués olfactifs [Thèse de doctorat]. Gif-sur-Yvette, France : Institut de Neurobiologie Alfred Fessard; 2013.
45. Kharoubi S. Anosmie post-traumatique : à propos d'une observation et revue de la littérature. *Resarch J.* 29 mars 2014;1(1):647.
46. Haehner A, Hummel T, Reichmann H. A clinical approach towards smell loss in Parkinson's disease. *J Park Dis.* 2014;4(2):189-95.
47. Norès JM, Biacabe B, Bonfils P. Troubles olfactifs d'origine médicamenteuse : analyse et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne.* 1 nov 2000;21(11):972-7.
48. Bellil D, Bensafi M, Brand G, Didier A, Eloit C, Faure F, et al. Causes et diagnostic [En ligne]. 2021 [cité le 27 sept 2021]. Disponible: https://project.cml.fr/odorat-info/docs/questions/le_diagnostic/https://docs/questions/le_diagnostic/
49. Papon JF. Les explorations fonctionnelles respiratoires nasales. *La Lettre d'ORL et de chirurgie cervico-faciale.* 23 oct 2010;1(321):26-9.
50. Doty R, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav.* mars 1984;32(3):489-502.
51. Doty R, Frye R, Agrawal U. Internal consistency reliability of the fractionated and whole University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Percept Psychophys.* mai 1989;45(5):381-4.
52. Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hähner A, Hummel T. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* mars 2019;276(3):719-28.
53. Étiévant PX. Pathologies et troubles de l'odorat : quels outils en pratique ? *Nutr Clin Métabolisme.* 1 sept 2008;22(3):113-20.
54. Sulmont-Rossé C, Maître I, Issanchou S. Âge, perception chimiosensorielle et préférences alimentaires. *Gerontol Soc.* 20 oct 2010;33(134):87-106.
55. Keller A, Malaspina D. Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC Ear Nose Throat Disord.* déc 2013;13(1):1-20.
56. Manesse C, Ferdenzi C, Sabri M, Bessy M, Rouby C, Faure F, et al. Dysosmia-Associated Changes in Eating Behavior. *Chemosens Percept.* 1 déc 2017;10(4):104-13.
57. Ferdenzi C, Bousquet C, Aguera PE, Dantec M, Daudé C, Fornoni L, et al. Recovery From COVID-19-Related Olfactory Disorders and Quality of Life: Insights From an Observational Online Study. *Chem Senses.* 1 janv 2021;46:1-10.

58. Inserm. Coronavirus et Covid-19 · Inserm, La science pour la santé [En ligne]. 2021 [cité le 24 oct 2021]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
59. AMELI. Covid-19 : reconnaître la maladie et ses symptômes, adopter les bons gestes [En ligne]. 2021 [cité le 28 oct 2021]. Disponible: <https://www.ameli.fr/assure/covid-19/comprendre-la-covid-19-se-proteger/covid-19-reconnaitre-la-maladie-et-ses-symptomes-adopter-les-bons-gestes>
60. INESSS. COVID-19 : Signes et symptômes [En ligne]. 2021 [cité le 29 nov 2021]. Disponible: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi en6CN6L30AhUJmxQKHf6BesQFnoECCMQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.inesss.qc.ca%2Ffileadmin%2Fdoc%2FINESSS%2FCOVID-19%2FCOVID-19_INESSS_Signes-Symptomes.pdf&usg=AOvVaw2BRXfFofdmVhBu8tGLYceD
61. Vabret A, Ar Gouilh M. Chapitre 38 - Coronavirus. Dans: Mourez T, Burrel S, Boutolleau D, Pillet S. Traité de virologie médicale 2e édition. Paris : Société française de microbiologie; 2019. p. 547-62.
62. Société Française de Microbiologie. Le virus. N Y Times [En ligne]. 22 avr 2020 [cité le 22 juill 2022]; Disponible: <https://www.biopyrenees.com/coronavirus-covid-19/>
63. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 31 juill 2020;6(31):5801-20.
64. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology*; 9 sept 2020;295(37):12910.
65. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* juin 2004;203(2):631-7.
66. CATIE - La source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C [En ligne]. Hosein SR. L'ACE2 et la santé des organes majeurs; 11 févr 2021 [cité le 17 mars 2022]. Disponible: <https://www.catie.ca/fr/treatmentupdate-236/lace2-et-la-sante-des-organes-majeurs>
67. WHO. Suivi des variants du SARS-CoV-2 [En ligne]. 2021 [cité le 28 oct 2021]. Disponible: <https://www.who.int/fr/health-topics/health-promotion/tracking-SARS-CoV-2-variants>
68. Korsia-Meffre S. COVID19 : mutations, variants, lignées, N501Y, E484K... de quoi parle-t-on? [En ligne]. 2021 [cité le 28 oct 2021]. Disponible: <https://www.vidal.fr/actualites/26672-covid-19-mutations-variants-lignees-n501y-e484k-de-quoi-parle-t-on.html>

69. WHO. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern [En ligne]. 26-112021 [cité le 29 nov 2021]. Disponible: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
70. Santé-gouv. Comprendre la covid-19 [En ligne]. Santé-gouv; 2021 [cité le 25 oct 2021]. Disponible: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/comprendre-la-covid-19>
71. Santé Publique France. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [En ligne]. 2021 [cité le 25 oct 2021]. Disponible: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-clés-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
72. HAS. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner [En ligne]. 2021 [cité le 28 oct 2021]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner#:~:text=Les%20pathologies%20%C3%A0%20haut%20risque,ajoutent%20d%C3%A9sormais%20les%20personnes%20pr%C3%A9sentant
73. Hajikhani B, Calcagno T, Nasiri MJ, Jamshidi P, Dadashi M, Goudarzi M, et al. Olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: A meta-analysis study. *Physiol Rep.* sept 2020;8(18):e14578.
74. Chary E, Carsuzaa F, Trijolet JP, Capitaine AL, Roncato-Saberan M, Fouet K, et al. Prevalence and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunctions in Covid-19 Infection: A Prospective Multicenter Study. *Am J Rhinol Allergy.* sept 2020;34(5):686-93.
75. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci.* 11 mai 2020;35(18):174.
76. 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.
77. 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.* août 2020;277(8):2251-61.
78. Inserm. Covid-19 : découverte des mécanismes de l'anosmie à court et à long terme [En ligne]. 2021 [cité le 7 juill 2021]. Disponible: <https://presse.inserm.fr/covid-19-decouverte-des-mecanismes-de-lanosmie-a-court-et-a-long-terme/42844/>
79. de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F, et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med.* 2 juin 2021;13(596):1-25.

80. ANSM. Médicaments à base de plantes et huiles essentielles - ANSM [En ligne]. 2021 [cité le 11 mai 2022]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
81. Gellrich J, Han P, Manesse C, Betz A, Junghanns A, Raue C, et al. Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. *The Laryngoscope*. juill 2018;128(7):1531-6.
82. Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope*. 2009;119(3):496-9.
83. Pekala K, Chandra RK, Turner JH. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. mars 2016;6(3):299-307.
84. Kattar N, Do TM, Unis GD, Migneron MR, Thomas AJ, McCoul ED. Olfactory Training for Postviral Olfactory Dysfunction: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. févr 2021;164(2):244-54.
85. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*. 1 mars 2017;55(1):17-26.
86. Patel ZM, Wise SK, DelGaudio JM. Randomized Controlled Trial Demonstrating Cost-Effective Method of Olfactory Training in Clinical Practice: Essential Oils at Uncontrolled Concentration. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2017;2(2):53-6.
87. Maillard JM, Gurden H. Protocole de rééducation olfactive [En ligne]. 2019 [cité le 2 juill 2021]. Disponible: www.anosmie.org/@medias/docs/PRO/P.R.O-V1.1F.pdf
88. Association Anosmie.org. Anosmique viral ? Nous vous accompagnons dans votre parcours de rééducation. [En ligne]. 2021 [cité le 2 févr 2022]. Disponible: <https://covidanosmie.fr>
89. Denis F, Septans AL, Periers L, Maillard JM, Legoff F, Gurden H, et al. Olfactory Training and Visual Stimulation Assisted by a Web Application for Patients With Persistent Olfactory Dysfunction After SARS-CoV-2 Infection: Observational Study. *J Med Internet Res*. 27 mai 2021;23(5):29583.
90. Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope*. avr 2014;124(4):826-31.
91. Koyama S, Heinbockel T. Chemical Constituents of Essential Oils Used in Olfactory Training: Focus on COVID-19 Induced Olfactory Dysfunction. *Front Pharmacol*. 2 juin 2022;13:1-10.
92. Panikar S, Shoba G, Arun M, Sahayarayan JJ, Usha Raja Nanthini A, Chinnathambi A, et al. Essential oils as an effective alternative for the treatment of COVID-19: Molecular

interaction analysis of protease (Mpro) with pharmacokinetics and toxicological properties. *J Infect Public Health*. 1 mai 2021;14(5):601-10.

93. Arun Dev Sharma* IK. Jensenone from eucalyptus essential oil as a potential inhibitor of COVID 19 corona virus infection. Zenodo; 11 avr 2020 [cité le 10 août 2022]; Disponible: <https://zenodo.org/record/3748477>

94. Couic Marinier F, Touboul A. *Le guide terre vivante des huiles essentielles*. Terre vivante. Mens; 2017. 409 p.

95. Baudoux D. *L'aromathérapie Se soigner par les huiles essentielles*. Amyris. Bruxelles; 2008. 254 p.

96. Festy D. *Ma bible des huiles essentielles*. Leduc.s. Paris; 2018. 549 p. (Guide Santé).

97. Senthil Kumar KJ, Gokila Vani M, Wang CS, Chen CC, Chen YC, Lu LP, et al. Geranium and Lemon Essential Oils and Their Active Compounds Downregulate Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), a SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain, in Epithelial Cells. *Plants Basel Switz*. 19 juin 2020;9(6):1-12.

98. k

99. Thuy BTP, My TTA, Hai NTT, Hieu LT, Hoa TT, Thi Phuong Loan H, et al. Investigation into SARS-CoV-2 Resistance of Compounds in Garlic Essential Oil. *ACS Omega*. American Chemical Society; 14 avr 2020;5(14):8312-20.

100. Loizzo MR, Saab AM, Tundis R, Statti GA, Menichini F, Lampronti I, et al. Phytochemical Analysis and in vitro Antiviral Activities of the Essential Oils of Seven Lebanon Species. *Chem Biodivers*. mars 2008;5(3):461-70.

101. ANSM. HUILE ESSENTIELLE DE MYRTE [En ligne]. 2013 [cité le 11 août 2022]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/22/huile-essentielle-de-myrte.pdf>

102. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. juin 2020;41(6):375-89.

103. Asif M, Saleem M, Saadullah M, Yaseen HS, Al Zarzour R. COVID-19 and therapy with essential oils having antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties. *Inflammopharmacology*. oct 2020;28(5):1153-61.

104. Pranarom. Retrouver l'odorat avec les huiles essentielles ? [En ligne]. 2021 [cité le 7 juill 2021]. Disponible: <https://www.pranarom.fr/fr/blog/post/retrouver-lodorat-avec-les-huiles-essentielles-.html>

105. Roger B. Oxydation des huiles essentielles: comment la détecter? [En ligne]. 2017 [cité le 16 mars 2022]. Disponible: <https://phytochemia.com/fr/2017/05/22/oxidation-des-huiles-essentielles-comment-la-detecter/>

106. Pieri G. Je choisis mon huile essentielle mon pharmacien m'aide [En ligne]. 2020 [cité le 5 août 2022]. Disponible: https://www.experts-huiles-essentielles.com/uploads/files/livre-blanc/0_bien-choisir-mon-he.pdf

107. Guignard L. Huiles essentielles : comment les conserver ? [En ligne]. air&me - Le blog du traitement de l'air. 2020 [cité le 16 mars 2022]. Disponible: <https://www.airandme.fr/blog/aromatherapie-huiles-essentielles/huiles-essentielles-comment-les-conserver/>
108. De La Charie T. Comment réaliser le Test Allergique à une huile essentielle ? [En ligne]. 2019 [cité le 20 avr 2022]. Disponible: <https://www.compagnie-des-sens.fr/comment-savoir-si-je-suis-allergique-a-une-huile-essentielle/>
109. Journal Officiel de l'Union Européenne. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques [En ligne]. L342/60 22 déc 2009. Disponible: https://www.certification-cosmetique.com/_files/ugd/2fc148_2acce5a9d0784786b4edb002aafcaf61.pdf
110. Muller N. Allergènes dans les produits cosmétiques : Quelles sont les exigences du marché européen ? [En ligne]. 2022 [cité le 20 avr 2022]. Disponible: <https://www.ecomundo.eu/blog/allergenes-cosmetique-conformite>
111. EMA. European Union herbal monograph on *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betch) Cheel, *M. linariifolia* Smith, *M. dissitiflora* F. Mueller and/or other species of *Melaleuca*, aetheroleum [En ligne]. 2015 [cité le 9 mai 2022]. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-melaleuca-alternifolia-maiden-betch-cheel-m-linariifolia-smith/other-species-melaleuca-aetheroleum-first-version_en.pdf
112. EMA. Community herbal monograph on *Cinnamomum verum* J.S. Presl, corticis aetheroleum [En ligne]. 2011 [cité le 9 mai 2022]. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/community-herbal-monograph-cinnamomum-verum-js-presl-corticis-aetheroleum_en.pdf
113. EMA. Community herbal monograph on *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et L. M. Perry, floris aetheroleum [En ligne]. 2011 [cité le 9 mai 2022]. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-syzygium-aromaticum-l-merrill-et-l-m-perry-floris-aetheroleum_en.pdf
114. EMA. Community herbal monograph on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, aetheroleum [En ligne]. 2014 [cité le 9 mai 2022]. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-eucalyptus-globulus-labill-eucalyptus-polybractea-rt-baker/eucalyptus-smithii-rt-baker-aetheroleum_en.pdf
115. EMA. Community herbal monograph on *Lavandula angustifolia* Miller, flos [En ligne]. 2012 [cité le 9 mai 2022]. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-lavandula-angustifolia-p-mill-flos_en.pdf
116. EMA. European Union herbal monograph on *Mentha x piperita* L., aetheroleum [En ligne]. 15012020 [cité le 8 mai 2022]. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/european-union-herbal-monograph-mentha-x-piperita-l-aetheroleum-revision-1_en.pdf

117. EMA. Community herbal monograph on *Rosmarinus officinalis* L., aetheroleum [En ligne]. 2010 [cité le 9 mai 2022]. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rosmarinus-officinalis-l-aetheroleum_en.pdf
118. EMA. Community herbal monograph on *Rosa gallica* L., *Rosa centifolia* L., *Rosa damascena* Mill., flos [En ligne]. 2014 [cité le 9 mai 2022]. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rosa-gallica-l-rosa-centifolia-l-rosa-damascena-mill-flos_en.pdf
119. EMA. European Union herbal monograph on *Thymus vulgaris* L., *Thymus zygis* L., aetheroleum [En ligne]. 2020 [cité le 9 mai 2022]. Disponible: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-thymus-vulgaris-l-thymus-zygis-l-aetheroleum-revision-1_en.pdf
120. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA*. 13 nov 2002;288(18):2307-12.
121. 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.
122. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. févr 2008;63(2):167-73.
123. Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol*. août 2008;255(8):1121-6.
124. Karpa MJ, Gopinath B, Rochtchina E, Jie Jin Wang null, Cumming RG, Sue CM, et al. Prevalence and neurodegenerative or other associations with olfactory impairment in an older community. *J Aging Health*. mars 2010;22(2):154-68.
125. Doty RL, Petersen I, Mensah N, Christensen K. Genetic and environmental influences on odor identification ability in the very old. *Psychol Aging*. déc 2011;26(4):864-71.
126. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang GH, Klein BEK, Klein R, et al. Olfactory Impairment in an Adult Population: The Beaver Dam Offspring Study*. *Chem Senses*. 1 mai 2012;37(4):325-34.
127. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Quintó L, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ Open*. 2012;2(6):1-13.
128. Hoffman HJ, Rawal S, Li CM, 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*. 1 juin 2016;17(2):221-40.
129. 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*. British Medical Journal Publishing Group; 1 nov 2016;6(11):1-10.

130. Adams DR, Wroblewski KE, Kern DW, Kozloski MJ, Dale W, McClintock MK, et al. Factors Associated with Inaccurate Self-Reporting of Olfactory Dysfunction in Older US Adults. *Chem Senses*. 1 mars 2017;42(3):223-31.
131. Dong J, Pinto JM, Guo X, Alonso A, Tranah G, Cauley JA, et al. The Prevalence of Anosmia and Associated Factors Among U.S. Black and White Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1 août 2017;72(8):1080-6.
132. Seubert J, Laukka EJ, Rizzuto D, Hummel T, Fratiglioni L, Bäckman L, et al. Prevalence and Correlates of Olfactory Dysfunction in Old Age: A Population-Based Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. août 2017;72(8):1072-9.
133. Yanagimachi M, Takahashi I, Bernier F, Takahashi K, Kurauchi S, Mikuniya Y, et al. Olfactory function evaluation in a 1102 community-dwelling 20-90-year old Japanese population in relation with age, sex and mental decline. *Alzheimers Dement Cogn Neurol*. 2017;1(3):1-5.

L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation des méthodes de recherche de similitudes.

MONNET Marjorie

Rééducation olfactive par les huiles essentielles à la suite de la COVID-19

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2023, 107 p.

RESUME

Le SARS-CoV-2 est à l'origine d'une pandémie qui sévit dans le monde depuis fin 2019. De nombreux symptômes peuvent apparaître après une infection : l'un d'entre eux étant la modification, la diminution voire la perte totale de l'odorat.

Avant la COVID-19, la prévalence des dysosmies chez la population mondiale oscillait entre 10 et 39 % selon la tranche d'âge. Ces chiffres ont explosé à la suite de la pandémie : en moyenne, trois personnes sur cinq souffrent de troubles olfactifs post-COVID, notamment à cause de la persistance du virus au sein de la muqueuse nasale et de l'inflammation chronique qui subsiste même après leur rétablissement.

Cette thèse a pour but d'identifier plusieurs huiles essentielles pouvant être utilisées dans le cadre d'une rééducation olfactive afin de traiter les dysosmies dues à une infection au SARS-CoV-2. Les huiles essentielles les plus prometteuses se divisent en quatre catégories : les huiles essentielles pourvues de propriétés anti-inflammatoires et antivirales, celles possédant des molécules capables de se lier à des composants du SARS-CoV-2, celles qui inhibent l'expression des récepteurs ACE2 responsables de l'entrée du virus dans l'organisme et enfin les huiles essentielles immunomodulatrices.

L'action des huiles essentielles n'est pas le seul critère à prendre en compte. La mémoire et l'odorat sont étroitement liés chez l'Homme, d'où l'importance de sélectionner des odeurs familières, qui évoquent des souvenirs aux patients durant leur entraînement olfactif. Cette thèse ne met donc pas en avant un protocole précis, mais livre des pistes intéressantes pour confectionner un plan de rééducation de l'odorat efficace et propre à chaque individu.

MOTS CLES

Olfaction
Anosmie
Huile essentielle
Aromathérapie
COVID-19
Rééducation olfactive

JURY

M. MICHALET Serge (Maître de Conférences des Universités)
Mme DIJOUX-FRANCA Marie-Geneviève (Professeur des Universités)
M. BOULLY Josselin (Pharmacien d'officine)
M. THEVENOT Nicolas (Pharmacien d'officine)

DATE DE SOUTENANCE

27 mars 2023

CONTACT

Marjorie MONNET : marjorie.monnet@hotmail.fr