

Université de Montréal

Suivi de l'évolution des dysfonctions chimiosensorielles post-COVID-19
durant une année chez une cohorte de travailleurs de la santé

Par

Nicholas Bussière

Programme de Sciences biomédicales, Faculté de médecine
en extension à l'Université du Québec à Trois-Rivières

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M.Sc.)
en sciences biomédicales

Mars 2022

© Nicholas Bussière, 2022

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire ou de cette thèse a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire ou de sa thèse.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire ou cette thèse. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire ou de cette thèse requiert son autorisation.

Université de Montréal

Unité académique : Département d'anatomie, Université du Québec à Trois-Rivières

Ce mémoire intitulé

**Suivi de l'évolution des dysfonctions chimiosensorielles post-COVID-19
durant une année chez une cohorte de travailleurs de la santé**

Présenté par

Nicholas Bussière

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Lyne Cloutier

Président-rapporteur

Johannes Frasnelli

Directeur de recherche

Catherine Larochelle

Membre du jury

Résumé

La présentation de dysfonctionnements chimiosensoriels, c'est-à-dire des troubles de l'odorat, du goût et du système trigéminal, lors de la COVID-19 est désormais bien décrite. Environ trois personnes sur quatre auraient des atteintes olfactives ou gustatives lors d'un épisode de COVID-19. Des mécanismes d'inflammation pathologique semblent être la cause de ces dysfonctions. Avant l'émergence de la pandémie de COVID-19, relativement peu d'études avaient investiguées les dysfonctions olfactives post-virales, qui est l'une des étiologies les plus communes de trouble olfactif. Chez de nombreux individus avec la COVID-19, ces dysfonctionnements chimiosensoriels persistent et seules quelques études ont décrit les effets à long terme de la COVID-19 sur la fonction chimiosensorielle. L'objectif principal de ce mémoire était de comprendre la prévalence du dysfonctionnement subjectif olfactif, gustatif et trigéminal chimiosensoriel chez les patients atteints de COVID-19 11 mois après l'infection.

Nous avons conçu une étude longitudinale avec un questionnaire en ligne envoyé à plus de 3600 travailleurs de la santé 5 et 11 mois après un épisode de COVID-19 confirmé par PCR dans la première vague de la pandémie au printemps 2020. Pour évaluer si chaque modalité sensorielle s'était aggravée ou améliorée par rapport aux niveaux de base, les participants ont été invités à évaluer séparément leurs fonctions chimiosensorielles et à compléter le test de perception chimiosensorielle (CPT), un test olfactif à domicile conçu et validé pour cette étude.

La première étude présentée correspond au résultat du questionnaire de 5 mois alors que la seconde présente les résultats du questionnaire de 11 mois ainsi que la comparaison avec les résultats du premier. Au premier questionnaire, 704 travailleurs ont été inclus pour l'analyse et 366 de ceux-ci ont rempli le questionnaire à 11 mois. Les résultats montrent qu'au cours de la COVID-19 aiguë, à 5 et à 11 mois, 84 %, 56 % et 50 % des participants ont signalé une diminution de la sensibilité olfactive (gustative : 82 %, 45 % et 45 % ; trigéminal : 53 %, 36 % et 24 %). Les scores CPT moyens des participants se sont significativement améliorés de 5 à 11 mois, cependant, la prévalence des troubles qualitatifs a augmenté chez ceux ayant une sensibilité olfactive diminuée.

En conclusion, nos résultats démontrent que des dysfonctionnements chimiosensoriels subjectifs persistants 11 mois après la COVID-19 chez la moitié des participants. Une prévalence accrue de la parosmie pourrait indiquer des changements en cours dans le système olfactif. Davantage d'études sur la physiopathologie de la COVID longue doivent être menées pour développer des traitements efficaces pour les patients présentant des déficiences chimiosensorielles à long terme.

Mots-clés : COVID-19, olfaction, gustation, système trigéminal, COVID longue.

Abstract

Presentation of COVID-19-induced, acute chemosensory dysfunction, such as olfactory, gustatory or chemosensory trigeminal perception, is now well described. During acute COVID-19, approximately three out of four people have olfactory or gustatory dysfunction. Pathological inflammatory mechanisms seem to be the cause of these symptoms. Prior to the emergence of the COVID-19 pandemic, relatively few studies had investigated post-viral olfactory dysfunction, which is one of the most common aetiologies of olfactory disorders. However, in many individuals with COVID-19, these chemosensory dysfunctions persist, but only a small number of studies have described the long-term effects of COVID-19 on chemosensory function. Therefore, the main objective of this Master's thesis was to understand the prevalence of subjective olfactory, gustatory and trigeminal dysfunction in patients with COVID-19 11 months after infection.

We designed a longitudinal study with an online questionnaire sent to over 3600 healthcare workers 5 and 11 months after an episode of COVID-19 confirmed by PCR during the first wave of the pandemic in spring of 2020. To assess whether each chemosensory modality had worsened or improved from baseline, participants were asked to separately assess their chemosensory functions and complete the Chemosensory Perception Test (CPT), a validated olfactory test designed for this study.

The first paper presented corresponds to the results of the 5-month questionnaire, while the second paper presents the results of the 11-month questionnaire and compares data with the first questionnaire. At the 5-month questionnaire, 704 workers were included for analysis and 366 of them completed the questionnaire at 11 months. The results show that during acute COVID-19, after 5 and 11 months, 84%, 56% and 50% of participants reported a decrease in olfactory sensitivity (gustatory: 82%, 45% and 45%; trigeminal: 53%, 36% and 24%). Participants' mean CPT scores improved significantly from 5 to 11 months, however, the prevalence of qualitative disorders increased in those with reduced olfactory sensitivity.

In conclusion, our results reveal that subjective chemosensory dysfunction persist 11 months after COVID-19 in half of the participants. An increased prevalence of qualitative dysfunctions

could indicate ongoing changes in the olfactory system. More studies on the pathophysiology of long COVID must be conducted to develop effective treatments for patients with long-term impairments.

Keywords : COVID-19, olfaction, gustation, trigeminal system, long COVID.

Table des matières

Résumé	5
Abstract	7
Table des matières	9
Liste des tableaux	15
Liste des figures	17
Liste des sigles et abréviations	19
Remerciements	21
Chapitre 1 — Introduction	23
1.1 Mise en contexte	23
1.2 L'olfaction	24
1.2.1 Physiologie de l'olfaction	24
1.2.2 Dysfonction olfactive	26
1.2.3 Dysfonctions olfactives post-virales	28
1.2.4 Traitement des dysfonctions olfactives post-virales	30
1.2.5 Évaluation des dysfonctions olfactives	32
1.3 La gustation	34
1.3.1 Physiologie du goût	34
1.3.2 Dysfonction gustative	37
1.3.3 Évaluation des dysfonctions gustatives	38
1.4 Le système trigéminal chimiosensoriel	39
1.4.1 Physiologie du système trigéminal	39
1.4.2 Altération de la chémoreceptivité trigéminal	42

1.4.3 Évaluation des dysfonctions trigéminales.....	42
1.5 Impact des dysfonctions chimiosensorielles :.....	43
1.6 COVID-19 et atteintes chimiosensorielles.....	43
1.6.1 Virologie, épidémiologie et symptomatologie	43
1.6.2 COVID-19 et dysfonction olfactive	46
1.6.3 COVID-19 et dysfonction gustative	48
1.6.4 COVID-19 et dysfonction trigéminal	49
1.7 Objectifs et hypothèses de l'étude	51
Chapitre 2 — Premier article.....	55
2.1 Abstract	58
2.2 Introduction.....	59
2.3 Materials and methods	60
2.3.1 Participants.....	60
2.3.2 Online questionnaire.....	61
Demographic information	61
Chemosensory self-assessment	62
Chemosensory Perception Test	63
2.3.3 Statistical analyses	64
2.4 Results	65
2.4.1 Characteristics of participants.....	65
2.4.2 Quantitative disorders	65
Chemosensory modality.....	69
Time point.	69
2.4.3 Qualitative disorders	70

2.4.4 Chemosensory perception test	71
2.5 Discussion	71
2.5.1 Limitations	74
2.6 Conclusions.....	75
2.7 Funding.....	75
2.8 Acknowledgments	75
2.9 Conflict of Interest.....	75
2.10 References – Article 1	75
Chapitre 3 — Deuxième article	83
3.1 Abstract	86
3.2 Introduction.....	87
3.3 Methods	89
3.3.1 Standard protocol approvals, registrations, and patient consents	89
3.3.2 Participants.....	89
3.3.4 Study design	89
3.3.5 Online questionnaire	89
3.3.6 Chemosensory self-assessment	91
3.3.7 Chemosensory Perception Test (CPT)	91
3.3.8 Statistical Analysis	92
3.4 Results	93
3.4.1 Study population	93
3.4.2 Self-rated chemosensory sensitivity	94
3.4.3 Subjective impairment of chemosensory function	98
3.4.4 Clinically relevant olfactory dysfunction	99

3.4.5 Association between measures	99
Prediction of persistent impairment of olfactory function.....	99
Test-retest reliability of subjective chemosensory ratings.....	101
3.5 Discussion	102
3.5.1 Limitations	105
3.6 Conclusion	106
3.7 Acknowledgements	106
3.8 Funding.....	106
3.9 Conflict of interest.....	107
3.10 References – Article 2	107
Chapitre 4 — Discussion.....	115
4.1 Résumé des résultats	115
4.2 Altérations chimiosensorielles quantitatives post-COVID-19.....	116
4.2.1 Évolution de l’odorat.....	116
4.2.1 Évolution du goût	117
4.2.1 Évolution du système trigéminal.....	118
4.3 Altérations chimiosensorielles qualitatives post-COVID-19	119
4.3.1 Dysfonctions olfactives qualitatives	119
4.3.2 Dysfonctions gustatives qualitatives.....	121
4.4 Facteurs prédicteurs de l’atteinte chimiosensorielle.....	121
4.5 Valeur des évaluations subjectives	124
4.5.1 Fiabilité	124
4.5.2 Validité	125
4.6 Limites de l’étude	126

Chapitre 5 — Conclusion	128
Références bibliographiques.....	129
Annexes	159
Annexe 1 – Supplementary 1, Article 1	159
Validation of the Chemosensory Perception Test	159
Experiment 1:	159
Methods	159
Results:	159
Experiment 2:	160
Methods:	160
Results:	160
Conclusions:	160
References.....	161
Annexe 2 – Supplementary 1, Article 2	162
Subjective Chemosensory Dysfunction Questionnaire (SCD-Q, T3)	162

Liste des tableaux

Table 2.1 — COVID-19 symptoms of the 704 participants.....	66
Table 2.2 — Self-reported chemosensory alterations by age group and gender during and 3 to 7 months following COVID-19 (n=704)	68
Table 3.1 — Self-reported and semi-objectively measured chemosensory alterations.....	95
Table 3.2 — Logistic regression model predicting persisting olfactory dysfunction at 11 months following COVID-19) (n= 307)	100
Table 3.3 — Intraclass correlation coefficients and Spearman’s correlation coefficients for olfactory, gustatory, and trigeminal subjective ratings at 5 and 11 months	101

Liste des figures

Figure 1.1 —	Anatomie du système olfactif périphérique	25
Figure 1.2 —	Anatomie du système gustatif	35
Figure 1.3 —	Anatomie des branches du nerf trijumeau	41
Figure 1.4 —	Mécanismes proposés pour expliquer la dysfonction chimiosensorielle secondaire à la COVID-19.....	51
Figure 2.1 —	Flowchart of the study design	62
Figure 2.2 —	Web-based interface and structure of the online questionnaire.	64
Figure 2.3 —	Self-reported scores for the chemosensory modalities before, during, and after COVID-19 infection (n = 704)	67
Figure 2.4 —	Correlations between alterations in chemosensory modalities (n = 704)	70
Figure 3.1 —	Participant inclusion flow chart	90
Figure 3.2 —	Tendency plots for self-reported chemosensory ratings at 5 months and 11 months following COVID-19 infection.....	96
Figure 3.3 —	Density distributions of self-reported chemosensory ratings (n= 366)	97
Figure 3.4 —	Status of subjective chemosensory function at 11 months compared to before COVID-19 (n= 366).....	98

Liste des sigles et abréviations

ACE-2 : *Angiotensin conversion enzyme – 2*

BSIT : *Brief Smell Identification Test*

COVID-19 : Maladie à coronavirus (*Coronavirus Disease – 2019*)

CPT : *Chemosensory Perception Test*

DG/GD : Dysfonction gustative / *Gustatory dysfunction*

DO/OD : Dysfonction olfactive / *Olfactory dysfunction*

DT/TD : Dysfonction trigéminal chimiosensorielle / *Trigeminal system dysfunction*

EEG : Électroencéphalogramme

INSPQ : Institut national de santé publique du Québec

IVRS : Infection des voies respiratoires supérieures

NC : Nerf crânien

PCR : *Polymerase chain reaction*

RAA : Rénine - Angiotensine - Aldostérone

SARS-CoV-2 : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus – 2*)

TMPRSS2 : *Transmembrane serine protease 2*

UPSIT : *University of Pennsylvania Smell Identification Test*

V1 : Nerf ophtalmique

V2 : Nerf maxillaire

V3 : Nerf mandibulaire

VAS : *Visual analog scale*

WETT-SA : *Waterless Empirical Taste Test – Self-Administered*

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier mon directeur de recherche, Pr. Johannes Frasnelli, qui a accepté de me superviser au début de la pandémie alors que nous baignions dans l'incertitude. J'ai grandement apprécié la confiance et l'autonomie que tu m'as accordées pendant que je jonglais avec les études médicales. Ta passion pour la recherche, le travail d'équipe et l'enseignement font de toi un directeur hors pair. Tu as également su rassembler une belle équipe au sein de ton laboratoire, des collègues qui sont rapidement devenus de bons amis. Merci particulièrement à Benoît pour ton mentorat et ton écoute. Thank you, Jie, for your patience and for all you taught me on data analysis, visualization, and writing.

Merci à l'ensemble de mes collaborateurs et enseignants qui ont su enrichir mon parcours et pousser mon raisonnement. Merci à Pr. Syrina Al Aïn pour tes précieux conseils alors que j'entamais mon parcours ainsi que les révisions de mes manuscrits. Merci à la direction de l'Université de Montréal, particulièrement Dre Girouard et Dre Morisset, qui m'ont encouragé à poursuivre ce projet. Merci à l'ensemble de l'équipe du Département d'anatomie de l'UQTR, spécialement Pr. Hugues Leblond pour ton efficacité à rapidement arrimer le programme M.D. — M. Sc. avec l'Université de Montréal. Merci à la Fondation de l'UQTR d'avoir supporté mes études. J'aimerais également remercier les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer ce mémoire.

Dominic, Trystan et Simon, je vous remercie de m'avoir encouragé dans cette folie et d'avoir été là pour me motiver ou me faire décrocher lorsque j'en avais besoin. Anne, merci pour ta bonne humeur contagieuse pendant nos cours! Merci Audrey pour ta présence, tes encouragements et d'avoir été là pour me rappeler de prendre des petites pauses.

Merci à l'ensemble de ma famille qui continue de me supporter et m'encourager depuis mon enfance. Mom and Dad, merci d'avoir les bons mots et d'être constamment là pour me remettre sur pied lorsque je tombe. Merci Sarah et Ashley d'être des sœurs formidables sur qui je peux toujours compter pour n'importe quoi. Merci à mes grands-parents, que j'ai moins vus les deux dernières années, mais qui continuent de m'encourager et d'être fiers de moi. Sans tout votre soutien, ce projet n'aurait pas été possible.

Chapitre 1 — Introduction

1.1 Mise en contexte

Le coronavirus *Severe acute respiratory syndrome coronavirus — 2* (SARS-CoV-2) est rapidement devenu pandémique au début de l'année 2020. Les symptômes principaux de la maladie à coronavirus-2019 (COVID-19) étaient d'abord décrits comme étant respiratoires et systémiques (toux sèche, dyspnée, fatigue et fièvre), mais la symptomatologie de l'infection s'est rapidement élargie à presque tout le corps lorsque la réaction inflammatoire sévère induite par le virus a été décrite (Huang et al. 2020, Tang et al. 2020). Les dysfonctions des systèmes chimiosensoriels (l'odorat, le goût et le système trigéminal) ont été rapportées par de nombreux auteurs (Cooper et al. 2020, Parma et al. 2020). Enfin, les pertes olfactives aiguës ont été reconnues comme un symptôme hautement sensible et spécifique de l'infection au SARS-CoV-2 (Gerkin et al. 2021).

Puisqu'il s'agissait d'un nouveau virus, l'étendue des dysfonctions chimiosensorielles et leur durée dans le temps étaient estimées à partir des constats des études précédentes sur les dysfonctions chimiosensorielles post-virales. Or, cette problématique n'avait été, jusqu'à l'arrivée du SARS-CoV-2, que très peu étudiée, et principalement étudiée sous une perspective olfactive. De ce fait, de multiples équipes se penchent actuellement sur la compréhension de ce phénomène reconnu depuis plusieurs années, mais très peu étudié. Un des facteurs limitant la recherche sur les dysfonctions chimiosensorielles post-virales était le long délai entre l'infection, la reconnaissance des déficits et la consultation médicale (Suzuki et al. 2007). L'importante médiatisation de ce symptôme de la COVID-19, l'étiologie commune et le grand nombre d'individus affectés permettaient d'augmenter le recrutement pour les projets de recherche portant sur les dysfonctions chimiosensorielles (Addison et al. 2021).

Grand nombre d'études ont tenté de caractériser la prévalence de ces dysfonctions chimiosensorielles lors de la première vague de l'infection. La variabilité de la prévalence rapportée entre les auteurs était très grande en début de pandémie, mais les auteurs semblaient indiquer qu'une majorité des cas de COVID-19 subissaient une perte subite des perceptions

chimiosensorielles (Lechien et al. 2020a, Lechien et al. 2020b, Parma et al. 2020). La prochaine étape était d'étudier l'évolution de ces dysfonctions après l'infection au SARS-CoV-2. L'objectif de cette étude était de mieux caractériser l'étendue des atteintes et le pronostic des dysfonctions chimiosensorielles secondaires à la COVID-19.

Pour bien comprendre la suite du problème, une définition des sens chimiques s'impose. Ces sens, qui incluent l'odorat, le goût et le système trigéminal, nous permettent de percevoir et d'apprécier notre environnement chimique. La perte de ces sens peut donc significativement affecter la qualité de vie (Croy et al. 2014). Ces trois sens sont intimement liés à notre perception des substances en bouche et dans l'air, soit leur flaveur, ce qui peut rendre difficile leur évaluation individuelle.

1.2 L'olfaction

1.2.1 Physiologie de l'olfaction

Afin de percevoir des odeurs, des molécules odorantes doivent atteindre l'épithélium olfactif, situé dans la cavité nasale, précisément au toit de l'épithélium olfactif ainsi que sur la surface des cornets nasaux moyens et supérieurs (Sahin-Yilmaz et al. 2011, van Riel et al. 2015). Les molécules peuvent l'atteindre soit de façon orthonasale, c'est-à-dire en passant par les narines, le vestibule nasal et en cheminant dans la cavité nasale antérieurement, soit de façon rétronasale, en passant par la cavité orale, remontant le nasopharynx, traversant les choanes puis atteignant la cavité nasale et l'épithélium olfactif postérieurement (Landis et al. 2005). Ce dernier mécanisme de rétro-olfaction entraîne souvent une confusion entre le goût des aliments et leur odeur, puisque les aliments sont dans la bouche lorsque l'odeur est perçue (Figure 1.1; Hummel et al. 2011).

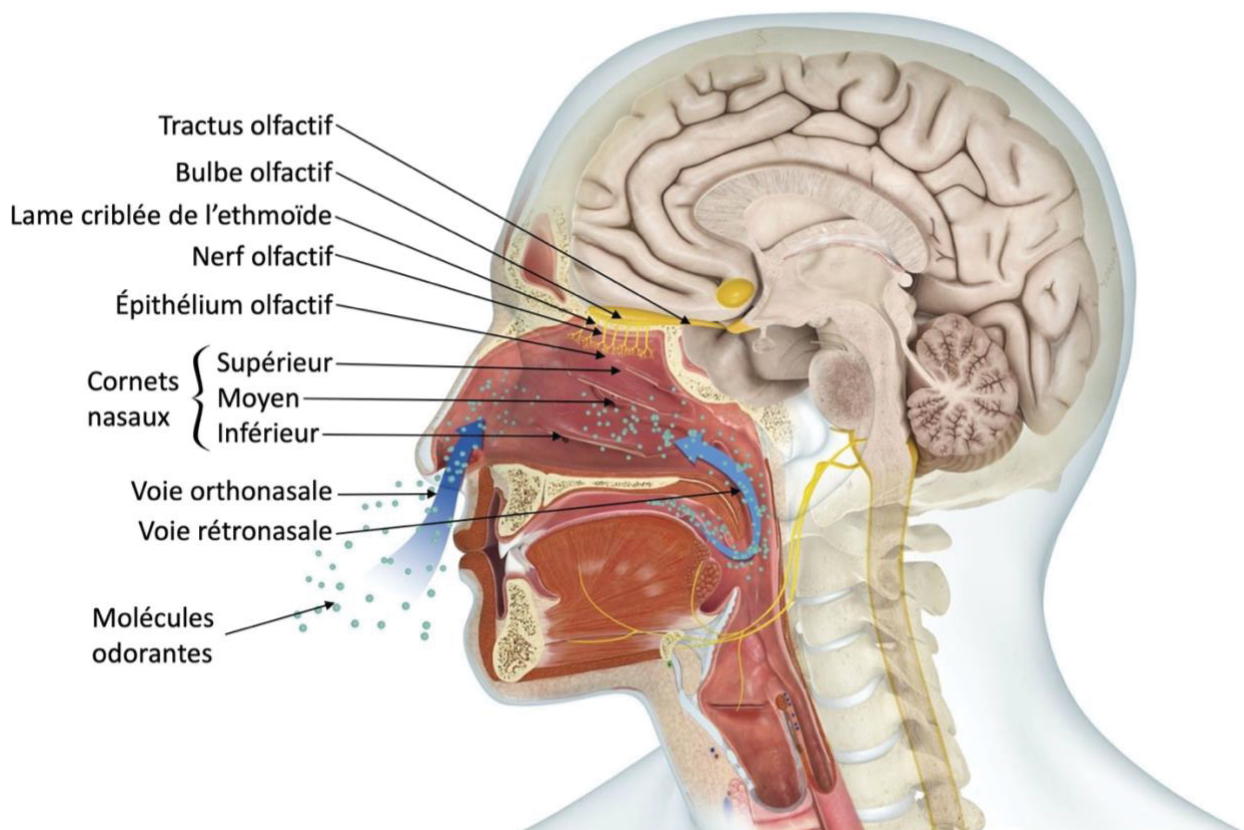


Image adaptée de Dorling Kindersley/Getty Images

Figure 1.1 — Anatomie du système olfactif périphérique

L'épithélium olfactif est principalement composé de trois types de cellules : les cellules olfactives, sustentaculaires et basales (Choi et al. 2018). Des glandes de Bowman sont également dispersées dans l'épithélium olfactif et forment un liquide séro-muqueux qui l'humidifie et le protège (Solbu et al. 2012). Les cellules olfactives sont des neurones bipolaires avec des récepteurs sensitifs au bout de leurs dendrites qui permettent la transduction de molécules odorantes (Jenkins et al. 2009). Chaque cellule olfactive possède des récepteurs spécifiques pour un type de molécule odorante et la stimulation combinée de différents récepteurs entraîne la perception d'odeurs distinctes (Bushdid et al. 2014). L'être humain a plus de 300 gènes codant pour des récepteurs olfactifs, ce qui lui permet de percevoir une quantité presque illimitée d'odeurs distinctes (Malnic et al. 2004, Bushdid et al. 2014). Une concentration suffisante d'odorants entraîne la dépolarisation de cellules olfactives et la transmission d'un influx nerveux (Dewan et al. 2018). Les cellules sustentaculaires, quant à elles, enveloppent les cellules olfactives

et jouent un rôle de support et de régulation de l'environnement extracellulaire de l'épithélium (Kern 2000). Elles partagent les fonctions des cellules épithéliales et gliales. En effet, elles phagocytent également les molécules odorantes ou les cellules apoptotiques de l'épithélium endommagées par les agresseurs de l'air ambiant (Patel et al. 2014, Glezer et al. 2019). Puisque l'épithélium est en contact direct avec l'air ambiant, ses cellules doivent être renouvelées fréquemment. Les cellules basales sont de deux types, globuleuses et horizontales, et elles renouvellent continuellement l'épithélium (Choi et al. 2018). Grâce à cette grande capacité de régénération, chaque mois, l'épithélium est remplacé (Urata et al. 2021).

Les axones des cellules olfactives traversent la lame criblée de l'os ethmoïde et font synapse sur les cellules mitrales du bulbe olfactif. Le bulbe olfactif sert de première ligne de défense immunitaire contre les divers pathogènes neurotropes, tels que l'influenza A, l'herpesvirus et le virus de la rougeole (Durrant et al. 2016). Les axones quittant le bulbe olfactif forment le tractus olfactif et se dirigent vers le cortex olfactif primaire, sans passer par le thalamus (Smith et al. 2019). Le cortex olfactif primaire comprend le cortex piriforme, entorhinal, le noyau olfactif antérieur, le tubercule olfactif et l'amygdale (Smith et al. 2019). Ces structures jouent des rôles d'identification et de qualification des odeurs perçues (Schoonover et al. 2021). Ensuite, l'influx atteint le cortex olfactif secondaire composé du cortex orbitofrontal et de l'insula (Saive et al. 2014). L'ensemble des interactions entre ces zones et d'autres structures telles que l'hippocampe et le thalamus intègrent les informations olfactives au contexte des autres modalités sensorielles et cognitives (Rolls 2004, Lundstrom et al. 2011).

Afin de bien percevoir les molécules odorantes, la cavité nasale doit permettre le passage de celles-ci à l'épithélium olfactif, puis les voies de transduction et de transmission des influx nerveux doivent être intactes. Enfin, l'ensemble des zones cérébrales primaires et secondaires impliquées doivent être fonctionnelles. Nous verrons que ce système est fréquemment perturbé.

1.2.2 Dysfonction olfactive

La dysfonction olfactive (DO) peut être quantitative ou qualitative. La DO quantitative est définie par une réduction de la sensibilité olfactive qui peut être une perte complète (anosmie) ou partielle (hyposmie) de la fonction olfactive (Hummel et al. 2016). Certains auteurs font une

distinction entre une anosmie totale, soit l'impossibilité de percevoir quelque stimulation olfactive et l'anosmie fonctionnelle, qui correspond à une hyposmie très sévère qui ne permet d'utiliser son système olfactif (Hummel et al. 2016). Dans l'ensemble, la prévalence de la DO quantitative est d'environ 20 % dans la population générale (Landis et al. 2004, Yang et al. 2016).

La DO qualitative décrit une perception altérée des stimuli olfactifs : par exemple, la parosmie est définie comme la perception d'odeurs qualitativement altérées (ex : sentir l'odeur d'œufs en reniflant son parfum; Hummel et al. 2016, Sjolund et al. 2017). La prévalence de la parosmie est estimée à 4 % dans la population adulte (Nordin et al. 2007). La phantosmie est définie comme la perception d'une odeur en l'absence d'un odorant objectif (ex : sentir l'odeur de fumée alors que rien ne brûle; Hummel et al. 2016, Sjolund et al. 2017). Habituellement, ces troubles qualitatifs se présentent sous forme d'odeurs désagréables ou nouvelles (Frasnelli et al. 2004).

Les causes de ces dysfonctions sont multiples. Les infections virales des voies respiratoires (18-45 %), les traumatismes craniofaciaux (15-30 %) et les pathologies rhinosinusales (7-56 %) sont les causes les plus fréquentes de DO (Doty 2007, Nordin et al. 2008, Atighechi et al. 2009). Diverses pathologies neurologiques telles que des troubles neurocognitifs ou la maladie de Parkinson peuvent également sous-tendre une DO (Attems et al. 2014). D'autres causes plus rares telles que des maladies génétiques (ex : mutation du gène *SPRY4*), des malformations congénitales (ex : syndrome de Kallmann) ou des intoxications (ex : ammoniac) peuvent également causer une DO (Nordin et al. 2008, Dodé et al. 2009, Smith et al. 2009, Hummel et al. 2016, Indirli et al. 2019). Le vieillissement normal est accompagné d'une détérioration de l'odorat, la presbyosmie. En effet, plus de 50 % des personnes de plus de 65 ans ont une hyposmie (Attems et al. 2015). Chez cette population, il faut toutefois veiller à bien distinguer ce trouble bénin d'une manifestation précoce d'un trouble neurodégénératif avant d'en poser le diagnostic (Tremblay et al. 2018a). En clinique, les DO sont habituellement catégorisées selon leur étiologie sensorineurale (post-virale, origine neurologique centrale, presbyosmie) ou obstructive (rhinosinusite, obstruction secondaire à une rhinorrhée). Enfin, il arrive souvent qu'aucune cause ne puisse être identifiée pour expliquer l'apparition d'une DO; on dira alors qu'elle est idiopathique (Ciofalo et al. 2006).

1.2.3 Dysfonctions olfactives post-virales

Bien que la DO post-virale soit une cause majeure de DO identifiée depuis plus de quarante ans, les mécanismes physiopathologiques ont été très peu étudiés avant l'ère de la COVID-19 (Henkin et al. 1975). Plusieurs difficultés méthodologiques ont limité les chercheurs, notamment la longue latence entre l'infection responsable et le diagnostic, ce qui rend impossible la détection de l'agent causal. Plus de 200 virus peuvent causer des symptômes de rhume, dont les plus fréquents sont les rhinovirus (30-35 %) et autres virus respiratoires (10-15 % ; adénovirus, coxsackievirus, parainfluenza virus; NIAID 2004, Seiden 2004). Vu l'incidence très élevée des rhumes (2 à 4 par adulte par année) et la relative rareté des DO post-virales avant la pandémie de COVID-19, nous pouvons conclure que le risque de développer une DO à la suite d'une infection des voies respiratoires supérieures (IVRS) est plutôt faible (NIAID 2004, Seiden 2004). Tous les groupes d'âge et les deux sexes peuvent développer une DO à la suite d'un épisode de rhume ou d'influenza, mais ils sont plus souvent rapportés chez les femmes de plus de 50 ans (Seiden 2004).

Il est nécessaire de distinguer les dysfonctions olfactives *per-virales*, c'est-à-dire pendant la phase symptomatique d'une IVRS, d'une dysfonction *post-virale*, où les symptômes olfactifs persistent après la résolution de l'IVRS. Il est également important d'éliminer les pathologies sinusales ou les polypes nasaux qui pourraient expliquer les symptômes. Pour ce faire, les investigations appropriées pour une DO *de novo* sont une endoscopie sinunasale suivie d'une tomодensitométrie des sinus si l'endoscopie est positive (Seiden et al. 2001, Seiden 2004). Une présentation typique de DO *per-virale* est quantitative, accompagnée de congestion nasale ou de rhinorrhée et donc d'origine obstructive. L'accumulation de mucus dans la cavité nasale rend plus difficile l'accès à la fente olfactive et les molécules ne sont pas perçues. Après la résolution de l'infection, il est possible que l'odorat ne revienne pas spontanément, et ce, en l'absence de congestion nasale : c'est la DO *post-virale*. Celle-ci peut avoir une composante qualitative (parosmie/phantosmie) qui s'ajoute ou remplace la composante quantitative initialement secondaire à la congestion (Seiden 2004).

Malgré les difficultés à étudier le phénomène décrites ci-haut, différentes souches de rhinovirus, de parainfluenzavirus, de coronavirus, et le virus Epstein-Barr ont été identifiés chez

des individus présentant ces pertes olfactives (Sugiura et al. 1998, Suzuki et al. 2007). Les mois de mars et de mai connaissent une incidence plus élevée de DO post-virale (Konstantinidis et al. 2006). En mars, le pic d'incidence de l'influenza pourrait expliquer cette hausse, alors qu'en mai, il a été postulé que les changements environnementaux du printemps modifieraient l'épithélium olfactif et le rendrait plus sensible aux infections (Konstantinidis et al. 2006).

Quant au mécanisme pathologique en cause, diverses études ont apporté des éléments de réponse, mais beaucoup de questions demeurent à ce jour. Plusieurs ont noté le rôle immunitaire du bulbe olfactif pour la prévention de la transmission des virus vers le système nerveux central. Chez des modèles murins, les neurones du bulbe olfactif s'apoptosent lorsque l'influenza A est inoculée dans leur cavité nasale. Lorsque le virus est inoculé dans le bulbe, les animaux développent une encéphalite létale, car le virus accède directement à l'encéphale en parcourant le tractus olfactif (Mori et al. 2002). Les auteurs ont conclu que l'apoptose des cellules olfactives était un mécanisme de défense immunitaire (Mori et al. 2004). D'autres virus neurotropes tels que les virus à herpès, le virus de la rage, le virus du Nil, le virus de l'encéphalite japonaise, le parainfluenza et le virus de la rubéole sont détectés d'abord dans le bulbe olfactif avant une neuro-invasion (Durrant et al. 2016). Il a été démontré que ces virus sont rapidement éliminés, ce qui, de pair avec la rareté de ces infections graves, démontre encore une fois l'efficacité du système immunitaire intrinsèque du bulbe olfactif en complément au système immunitaire périphérique (Bi et al. 1995, Christian et al. 1996, Sepahi et al. 2019).

De nombreuses études ont démontré des corrélations positives entre le volume du bulbe olfactif et la fonction olfactive autant chez les normosmiques que chez ceux souffrant d'un trouble de l'odorat (Reichert et al. 2018). Particulièrement dans le cas des DO post-virales, le volume diminue en fonction de la durée de la perte olfactive et les individus présentant des parosmies ont des bulbes plus petits que ceux avec un trouble quantitatif équivalent sans la composante qualitative (Rombaux et al. 2006).

La progression de ces virus est bien souvent arrêtée avant d'atteindre le système nerveux central, mais l'épithélium olfactif n'est pas toujours épargné. Plusieurs changements de l'épithélium olfactif peuvent avoir lieu à la suite d'une infection virale. D'abord, l'épithélium

olfactif peut être remplacé par un épithélium respiratoire (Welge-Lussen et al. 2006). Le tissu original se retrouve désorganisé, avec un nombre moindre de récepteurs et les dendrites des récepteurs restants n'atteignent parfois pas la lumière de la cavité nasale (Moran et al. 1992, Jafek et al. 2002, Jafek et al. 2018). Ainsi, le degré de DO corrèle avec l'atteinte des récepteurs (Yamagishi et al. 1994). D'autres ont établi une corrélation entre le nombre de récepteurs restants, de faisceaux du nerf olfactif intacts et un meilleur pronostic de rétablissement (Jafek et al. 2002). Environ 80% des individus qui se présentent avec une DO post-virale vont se rétablir spontanément dans l'année qui suit (Lee et al. 2014). Un plus jeune âge ainsi qu'un plus court délai depuis l'infection sont des indicateurs de meilleur pronostic. Lorsque la DO persiste depuis deux ans ou plus, la dysfonction est plus probablement permanente (Welge-Lussen et al. 2006). Chez ces individus avec une DO permanente, 10 % à 70 % peuvent avoir une parosmie (Welge-Lussen et al. 2006). Ces troubles qualitatifs pourraient être secondaires à une destruction incomplète des neurones sensitifs olfactifs, car les individus avec un déficit plus sévère qui se rapproche davantage d'une anosmie ont moins de troubles qualitatifs (Welge-Lussen et al. 2006).

Chez les individus avec une DO post-virale qui persiste à long terme, des modifications anatomiques et fonctionnelles du système nerveux central ont été rapportées. Notamment, les régions impliquées dans le traitement des informations olfactives sont atrophiées en comparaison à des contrôles, surtout au niveau du cortex piriforme, du cortex cingulé antérieur et de l'insula antérieure (Bitter et al. 2010a, Bitter et al. 2010b). Chez ces individus, la connectivité cérébrale entre les diverses régions impliquées dans le traitement olfactif est également diminuée (Kollndorfer et al. 2015b).

1.2.4 Traitement des dysfonctions olfactives post-virales

Les thérapies pour les DO ont fait l'objet de quelques études, mais aucune thérapie n'a démontré sans équivoque son efficacité jusqu'à ce jour. Nous pouvons postuler que les diverses options thérapeutiques n'auront pas la même efficacité en fonction de l'étiologie de la DO, mais nous nous concentrerons sur le traitement des DO post-virales dans cet ouvrage. Parmi les options pharmacologiques, les corticostéroïdes oraux ou en injection intranasale, l'acide alpha lipoïque et la caroverine sont des molécules qui offrent certains bénéfices selon une revue

systematique de 2016 (Harless et al. 2016). Selon les mêmes auteurs, la minocycline, la vitamine A, le sulfate de zinc et le *Ginkgo biloba* n'auraient pas un effet positif sur le traitement de la DO post-virale (Harless et al. 2016). D'autres chercheurs doutent de l'efficacité de l'acide alpha-lipoïque suite à une étude randomisée à double insu évaluant l'efficacité de cette molécule pour le traitement de la DO d'étiologie variée (Welge-Lussen et al. 2006).

En ce qui a trait aux thérapies non pharmacologiques, l'entraînement olfactif semble être une avenue fort intéressante. Le concept derrière l'entraînement olfactif est qu'une stimulation répétée de la muqueuse olfactive permettrait une régénération des neurones olfactifs sensoriels ou une augmentation de l'expression des récepteurs (Wang et al. 2004, Haehner et al. 2013). Différents protocoles ont été développés dans le cadre des études, mais le protocole de base correspond à faire sentir quatre substances (typiquement l'alcool phényléthylrique, l'eucalyptol, la citronnelle et l'eugénol) en alternance pendant cinq minutes, deux fois par jour pendant plus de 12 semaines (Hummel et al. 2009, Konstantinidis et al. 2013). Dans une étude chez des participants avec DO post-virale avec un groupe contrôle, une amélioration objective a été mesurée chez près du deux tiers des traités, alors qu'une amélioration spontanée n'a été trouvée que chez le tiers des contrôles après 16 semaines d'entraînement (Konstantinidis et al. 2013). Une variation du protocole a été proposée où la séquence de 12 semaines est répétée encore deux fois avec deux groupes d'odeurs différents (semaines 12-24 : menthol, thym, tangerine et jasmin ; semaines 24-36 : thé vert, bergamote, romarin et gardénia ; Altundag et al. 2015). Ce protocole a permis d'atteindre de meilleures fonctions de discrimination et d'identification au Sniffin' Sticks test que le protocole original (Altundag et al. 2015).

Le *Clinical Olfactory Working Group Consensus Statement on the Treatment of Post Infectious Olfactory Dysfunction* a fait une revue systématique en 2021 et recommande vivement l'utilisation de l'entraînement olfactif comme thérapie de première ligne vu le peu d'effets indésirables associés et son efficacité (Addison et al. 2021). De plus, l'utilisation de corticostéroïdes peut être recommandée selon le profil risque-bénéfice propre à chaque patient vu les nombreux effets secondaires de cette classe pharmacologique. En ce qui a trait aux autres modalités, des études randomisées à double insu sont nécessaires afin de confirmer leur

efficacité, mais elles peuvent être utilisées par les équipes traitantes en tenant compte de leurs risques individuels (Addison et al. 2021).

1.2.5 Évaluation des dysfonctions olfactives

De nombreux outils ont été développés pour évaluer les fonctions chimiosensorielles. La plupart de ces épreuves sont uniquement réalisées dans des centres de recherche sur les sens chimiques, et très peu utilisées en clinique pour le diagnostic des troubles chimiosensoriels. Parmi ces outils, la stimulation olfactive avec électroencéphalogramme (EEG) est l'étalon d'or (Lundstrom et al. 2010). Avec un appareil spécialisé, l'olfactomètre, il est possible de souffler de l'air aromatisé pour des intervalles de temps programmés dans chaque narine et enregistrer la réponse électrique des diverses aires olfactives du système nerveux central (Lundstrom et al. 2010). De nombreux tests psychophysiques ont également été développés pour évaluer avec une excellente fiabilité l'odorat. Il existe une grande variété de tests psychophysiques qui ont chacun leurs particularités, ce qui rend complexe la comparaison d'études. Qui plus est, la grande diversité des odeurs et saveurs familières pour chaque culture a fait en sorte que des adaptations culturelles ont été faites pour la plupart de ces tests psychophysiques (Majid 2021). Dans le présent ouvrage, deux méthodes d'évaluation objectives de l'odorat ont été utilisées et seront donc présentées.

D'abord, le Sniffin' Sticks test est un instrument de mesure des fonctions olfactives se basant sur des crayons-feutres odorants (Hummel et al. 1997). Les trois composantes de l'odorat sont mesurées par cette évaluation psychophysique, soit le seuil olfactif, la discrimination d'odeurs et l'identification d'odeurs. Il s'agit d'un test validé avec des valeurs normatives qui est largement utilisé pour l'évaluation clinique ou en recherche dans le contexte de nombreuses pathologies pouvant affecter l'odorat. La sensibilité et la spécificité du test sont toutes les deux de 0,84 (Hummel et al. 2007, Rumeau et al. 2016).

Dans un premier temps, le seuil de détection du 2-phenylethanol est évalué en utilisant une procédure en escalier basée sur un choix forcé entre trois possibilités. Seize dilutions sont testées en commençant par la solution pure (concentration minimale – maximale). L'expérimentateur présente trois feutres dans un ordre randomisé : deux feutres contiennent le

solvant et le troisième feutre contient l'odeur à une certaine dilution. L'expérimentateur demande au sujet d'identifier le feutre sur les trois contenant l'odeur. À la suite de deux bonnes réponses successives, l'expérimentateur présente une concentration plus faible de l'odeur cible ; inversement, si celui-ci échoue, l'expérimentateur retournera à une concentration plus forte. Pour mesurer la discrimination, les sujets devront discriminer entre trois feutres dont deux contiennent une même odeur et un feutre contenant une autre odeur. Le sujet devra déterminer lequel des trois feutres sent différemment parmi 16 triplets d'odeurs présentés dans un ordre aléatoire. Enfin, pour mesurer la capacité à identifier les odeurs, le sujet devra nommer, parmi quatre descripteurs, 16 odeurs qui lui sont présentées. Les résultats pour tous les trois sous tests sont sommés pour obtenir un score SDI (Seuil-Discrimination-Identification) variant de 1 à 48. Un score inférieur à 16 indique une anosmie, entre 16 et 30.5 indique une hyposmie et un score supérieur à 30.5 indique une normosmie.

Le University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) est un test d'identification des odeurs validé et normé qui peut être envoyé par la poste et être autoadministré. De façon similaire à la section identification du Sniffin Sticks, le test consiste à sentir et identifier 40 odeurs. Ces odeurs ne sont pas présentées sur des feutres, mais plutôt sur des pages de livret où une zone odorante doit être grattée et sentie puis un choix parmi les quatre présentées par odeur doit être sélectionné. Il a un coefficient de fidélité de 0.949 lorsque répété après deux semaines. Ce test est utilisé dans l'évaluation clinique et en recherche pour les troubles de l'odorat d'étiologies diverses (Doty et al. 1984, Doty et al. 1985, Doty et al. 1989). Depuis la pandémie de COVID-19, le test est largement utilisé vu sa simplicité d'utilisation et la possibilité de l'utiliser à distance en postant les livrets.

Vu le coût associé à l'administration des UPSIT dans une grande cohorte en temps de distanciation sociale, diverses équipes se sont penchées sur des alternatives où les participants s'autoadministrent des épreuves psychophysiques avec des substances trouvées à domicile. Parmi ces nouvelles épreuves, un groupe a développé un test de seuil avec différentes concentrations d'alcool éthylique et un test de discrimination avec des substances variées qui s'est avéré comparable à un test psychophysique bien établi, le Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Orthonasal Olfaction test (Vaira et al. 2020b). Notre équipe s'est

également penchée sur le développement d'un test alternatif, dont les résultats préliminaires sont présentés à l'Annexe 1.

Enfin, la méthode la plus utilisée en clinique est l'échelle visuelle de 0 à 10 où les participants indiquent leur degré de fonction olfactive (0 : atteinte très sévère; 10 : aucune atteinte; Hummel et al. 2016). Ces échelles corrélient peu aux résultats obtenus aux tests psychophysiques, mais peuvent bien refléter l'impact fonctionnel perçu d'une DO (Shino et al. 2006, Schmidt et al. 2020). Une étude sur plus de 6000 participants a comparé l'autoévaluation sur une échelle de Likert à 5 points et le score objectif obtenu avec un test d'identification : ces chercheurs ont déterminé que plus de 80 % des individus arrivent à déterminer s'ils peuvent bien sentir ou non (Lotsch et al. 2019). La valeur prédictive positive de cette échelle était de plus de 58 %, mais plus de 30 % des patients anosmiques croyaient qu'ils avaient un odorat dans la moyenne (Lotsch et al. 2019). Ainsi, ces résultats indiquent qu'une évaluation subjective de l'odorat peut donner une bonne estimation de la capacité olfactive, mais que celle-ci ne doit pas être utilisée pour poser un diagnostic vu sa faible sensibilité (Lotsch et al. 2019).

1.3 La gustation

1.3.1 Physiologie du goût

Le second système impliqué dans la perception chimique de notre environnement est le goût. Le corps humain peut détecter cinq types de goûts différents, soit le sucré, le salé, l'acide, l'amer et l'umami (Spielman et al. 2004). De nouveaux goûts ont été introduits dans la littérature, dont le goût métallique, le gras et le calcium, mais ceux-ci ne sont pas reconnus par tous (Chaudhari et al. 2010). Les saveurs sont perçues lorsque les molécules sapides stimulent des récepteurs gustatifs tapissés à la surface de la muqueuse buccale et sur la langue. Ces récepteurs se trouvent dans des papilles gustatives, visibles à l'œil nu (Spielman et al. 2004). La langue d'un mammifère comporte trois types de papilles gustatives : fongiforme, foliée et circumvallée (ou caliciforme; Chandrashekar et al. 2006). Chacune de ces papilles est composée de plusieurs centaines de cellules, dont les récepteurs gustatifs. Un autre type de papille occupe la majorité

de la surface de la langue, la papille filiforme, mais celle-ci n'a pas de rôle dans la gustation (Figure 1.2; Spielman et al. 2004).

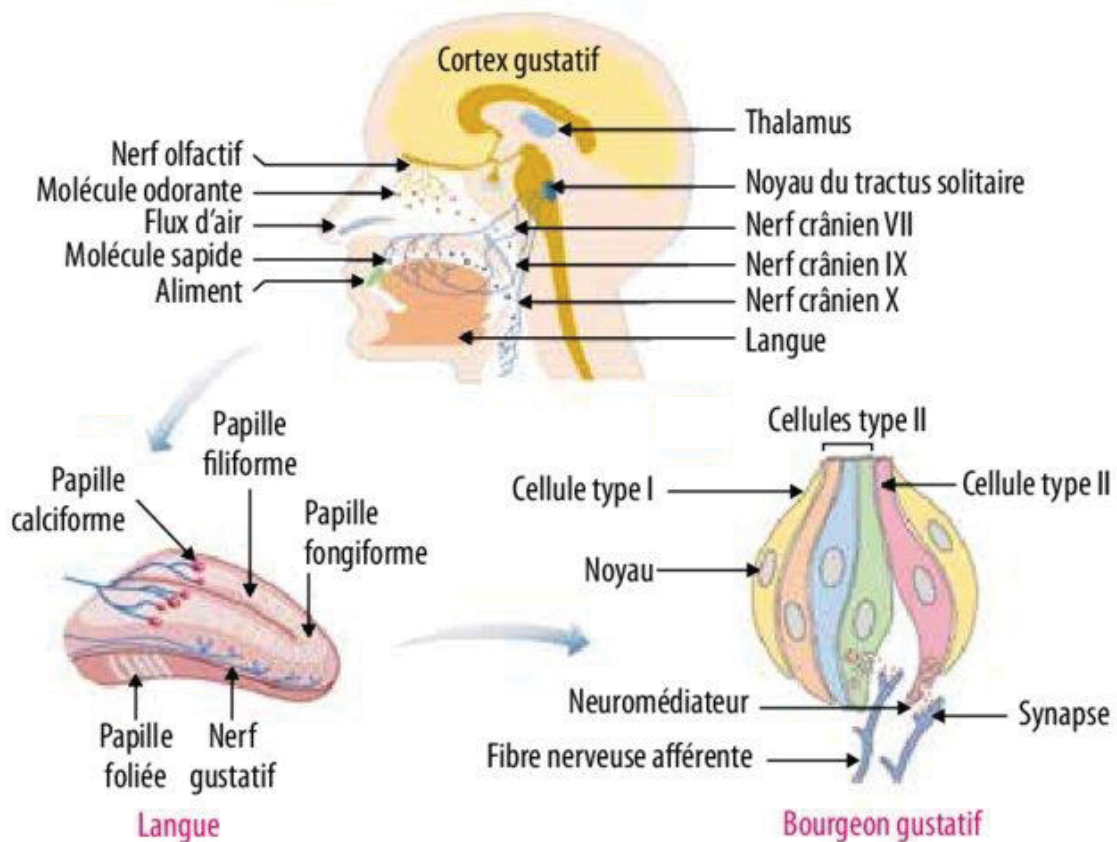


Image tirée de Delompré et al. 2020

Figure 1.2 — Anatomie du système gustatif

Puisque la muqueuse buccale est régulièrement exposée à des irritants, tels que des températures extrêmes, l'acide, des pathogènes et des irritants physiques, le renouvellement des cellules doit être rapide afin de maintenir un goût fonctionnel. Contrairement au système olfactif, où les cellules réceptrices sont des neurones, les récepteurs gustatifs sont d'origine épithéliale, ce qui leur permet un renouvellement beaucoup plus rapide avec une durée de vie d'environ 8 à 12 jours (Feng et al. 2014). Les récepteurs gustatifs partagent toutefois plusieurs caractéristiques des neurones sensitifs, tels que la capacité de se lier à un ligand et entraîner la relâche de neurotransmetteurs (Feng et al. 2014). Chaque papille gustative est composée de centaines de récepteurs gustatifs (Spielman et al. 2004). Quatre types de récepteurs gustatifs ont été identifiés

et nommés de I à IV (Feng et al. 2014). Les cellules de type I jouent principalement un rôle de support et de maintien de l'homéostasie du milieu de la papille, mais elles peuvent contribuer à la détection du salé (Bartel et al. 2006, Vandenbeuch et al. 2008). Les cellules de type II détectent les goûts sucré, amer et umami et celles de type III détectent le salé et l'acide (Feng et al. 2014). Les types IV, quant à elles, sont les cellules basales qui permettent le renouvellement des trois types précédents (Finger 2005). Leur division cellulaire est principalement régulée par le gène Sonic Hedgehog qui peut être inhibé par certaines chimiothérapies (Feng et al. 2014).

Le goût sucré est stimulé par divers sucres, dérivés de sucres, acides aminés et sucrants artificiels (aspartame, saccharine et autres). Le goût umami, emprunté du mot japonais pour délicieux, est propre au goût du glutamate monosodique et fortement rehaussé en présence de ribonucléotides. Le mélange d'aliments riches en nucléotides (porc, poulet) avec ceux riches en glutamate monosodique (tomates, chou-fleur, céleri, champignons, carottes) de la cuisine japonaise lui donne sa saveur particulière. Le goût salé est l'indicateur des ions nécessaires à l'homéostasie électrolytique du corps (Spielman et al. 2004). La sensibilité est plus élevée pour le chlorure de sodium. Le goût acide détecte également des ions, principalement l'hydrogène des acides. La réaction typique face à la détection de l'acide est la contraction des muscles de la mimique, ce qui contribue à déverser la salive des conduits salivaires vers la cavité orale afin de tamponner le pH, constituant un mécanisme de défense efficace pour protéger la muqueuse orale (Spielman et al. 2004). Enfin, le goût amer comporte le seuil de détection le plus faible (donc la meilleure sensibilité) et la plus grande diversité de signaux de transduction, car il est le principal responsable de la détection de substances toxiques (Spielman et al. 2004, Behrens et al. 2009). Une grande diversité de molécules entraîne une stimulation amère, soit le potassium, la caféine, la quinine, et la plupart des alcaloïdes. Le benzoate de dénatonium, un composé très amer, est souvent ajouté à des produits ménagers afin de prévenir l'ingestion accidentelle de produits toxiques sans goût ni odeur (Hansen et al. 1993, Spielman et al. 2004).

Le concept d'une carte du goût de la langue est véhiculé depuis plus de cent ans, où chaque région permet de détecter certains goûts. Cette organisation des récepteurs a été démontrée comme fautive à maintes reprises depuis plusieurs décennies car toutes les régions de la langue peuvent détecter l'ensemble des goûts avec des sensibilités variables (Collings 1974,

Smith et al. 2001, Spielman et al. 2004). Lorsque les récepteurs gustatifs détectent des stimuli, ils transmettent l'influx soit au nerf facial (NC VII), glossopharyngé (NC IX) ou vague (NC X) en fonction de leur localisation (Figure 1.2). Le nerf facial conduit la gustation des deux tiers antérieurs de la langue et le palais mou, alors que le nerf glossopharyngé innerve le tiers postérieur de la langue (papilles circumvallées et foliées ; Spielman et al. 2004, Hummel et al. 2011). Le nerf vague conduit le goût perçu à la base de la langue, l'épiglotte, le tiers supérieur de l'œsophage et certaines régions intestinales (Heckmann et al. 2003, Spielman et al. 2004, Bezencon et al. 2007). Ces neurones convergent et font synapse au noyau solitaire de la médulla, puis les neurones de deuxième degré font synapse au thalamus avant de rejoindre le cortex gustatif primaire dans la partie caudale du lobe pariétal (Heckmann et al. 2003). L'hippocampe, l'amygdale et les noyaux parabrachiaux du pont jouent un rôle d'intégration du goût et permettent d'établir des aversions et des préférences (Lundy et al. 2004, Li et al. 2005).

1.3.2 Dysfonction gustative

À l'instar du système olfactif, les dysfonctions gustatives (DG), ou dysgueusies, peuvent être de nature quantitatives ou qualitatives. Cependant, lorsqu'un patient se présente avec une DG, il s'agira neuf fois sur dix d'une DO, principalement en raison d'une méconnaissance de la rétro-olfaction (Deems et al. 1991, Spielman et al. 2004). Il a été démontré que les mouvements intraoraux modifient la perception retro-olfactive, de sorte que certaines dysphagies sont associées par erreur à des DG alors qu'il s'agit encore une fois de DO (Burdach et al. 1987). L'hypogueusie est la dysfonction quantitative la plus fréquente touchant environ 5% de la population générale, alors que l'agueusie réelle est très rare (Hummel et al. 2011, Welge-Lussen et al. 2011). Quant aux troubles qualitatifs, la paragueusie est une distorsion de la perception gustative et la phantoguesie est une perception en absence de stimulation, plus souvent métallique, acidulée ou amer (Su et al. 2013). La relative rareté des vraies dysfonctions gustatives est probablement secondaire à la redondance de l'innervation périphérique des récepteurs gustatifs par trois paires de nerfs crâniens alors que l'odorat est dépendant d'une seule paire de nerfs crâniens (Hummel et al. 2011).

Les étiologies des DG sont multiples et semblables à celles de la DO. La cause la plus fréquente de DG est le trauma crânien en raison de lésions aux zones corticales et thalamiques impliquées dans le traitement du goût. Les IVRS, les médications et l'exposition à des substances toxiques sont également des causes communes (Hummel et al. 2011). Dans la présentation de la paralysie de Bell, une dysfonction post-virale idiopathique du nerf facial, la DG peut être l'un des premiers symptômes (Burdach et al. 1987). La candidose orale peut entraîner des sensations gustatives altérées (Schuster et al. 2009). Une multitude de médications peuvent causer la DG, et les mécanismes sont multiples. Les antihypertenseurs, antimicrobiens, antidépresseurs et antimétabolites sont les classes les plus fréquemment en cause (Doty et al. 2008). Les mécanismes connus comprennent la biodistribution dans les sécrétions salivaires ou muqueuses de la cavité nasale, la xérostomie, l'inhibition du CYP450, l'interférence avec les fonctions cellulaires et l'immunosuppression (Doty et al. 2008). Dans la plupart des cas, le mécanisme physiopathologique est inconnu et les causes sont probablement multiples (Doty et al. 2008). Des causes iatrogéniques incluent l'exposition à la radiation, des procédures dentaires ou des chirurgies de la sphère ORL (Goins et al. 2004, Ruo Redda et al. 2006, Windfuhr et al. 2010, Hummel et al. 2011). Les rares agueusies réelles sont souvent chirurgicales, telles que secondaire à la section de la corde du tympan (branche du NC VII) lors d'une chirurgie de l'oreille moyenne (Saito et al. 2001). La phantoguesie a surtout été rapportée par des schizophrènes et des épileptiques dans le contexte d'hallucinations ou d'activité épileptique (Heckmann et al. 2003). Enfin, d'autres causes de DG incluent le syndrome de glossodynie, les troubles alimentaires, l'hypothyroïdie, le syndrome de Cushing, le diabète sucré et une pauvre hygiène orale (Hummel et al. 2011).

1.3.3 Évaluation des dysfonctions gustatives

Tout comme le système olfactif, une grande diversité de tests psychophysiques gustatifs a été développée. La majorité de ces épreuves se concentrent sur la fonction gustative des deux tiers antérieurs de la langue en raison de son accessibilité (Schuster et al. 2009). Certains tests vont stimuler la bouche entière à l'aide de gouttelettes ou avec des comprimés, mais ces épreuves ne sont pas en mesure de détecter des dysfonctions localisées à une seule branche nerveuse ou à une seule région de la cavité buccale (Ahne et al. 2000, Yamauchi et al. 2002). Des épreuves

avec des languettes ont été développées pour pallier ces lacunes. Parmi celles-ci, le Waterless Empirical Taste Test – Self-Administered (WETT-SA) a été utilisé dans cet ouvrage (Doty et al. 2021).

Le WETT-SA est un outil récent développé pour rendre l'évaluation gustative plus rapide et simple, sans compromettre sa fiabilité. Le test est constitué des languettes de plastique avec un carré de cellulose imprégné d'un goût spécifique (sucré, salé, acide, amer, umami ou vide; Doty 2020). Les individus testés doivent apposer le carré de cellulose sur le dos de la langue et le faire entrer en contact avec les différentes régions de la cavité buccale antérieure afin d'identifier la substance. Aucun rinçage, ni préparation, ni formation n'est nécessaire pour réaliser le WETT-SA. Le test performe aussi bien que d'autres tests couramment utilisés pour discriminer les individus avec ou sans trouble du goût, autant quantitatif que qualitatif (Jiang et al. 2020, Doty et al. 2021). La version complète du test comprend 53 substances et la version abrégée en comprend 27 (Doty 2020, Doty et al. 2021). Dans le cadre de ce projet, nous avons utilisé la version abrégée. Celle-ci a un coefficient de corrélation de Pearson $r = 0.81$, $P < .001$ avec la version complète (Doty 2020, Doty et al. 2021).

1.4 Le système trigéminal chimiosensoriel

L'odorat et le goût sont certes les sens chimiques les mieux connus, mais un troisième complète l'appréciation chimiosensorielle des substances dans la cavité orale et nasale (Spielman et al. 2004, Small 2012).

1.4.1 Physiologie du système trigéminal

Le système trigéminal permet de sentir des molécules irritantes, historiquement signalant une toxicité ou un danger, mais que l'être humain a maintenant intégré dans son alimentation (Viana 2011). La fraîcheur de la menthe, le piquant du wasabi, la gazéification de certaines boissons et l'irritation de l'ail font partie des aliments qui ont une saveur unique grâce à la stimulation du système trigéminal. La plupart des aliments ont une composante olfactive, gustative et trigéminal mixte, les stimuli trigéminaux purs étant rares (dioxyde de carbone, capsaïcine; Doty 1975, Frasnelli et al. 2017).

Le nerf trijumeau (NC V) est le principal nerf sensitif de la face. Celui-ci se divise en trois branches sensorielles principales : ophtalmique (V1), maxillaire (V2) et mandibulaire (V3 ; Figure 1.3). La cavité nasale est innervée par une branche de V1 (nerf ethmoïde antérieur) ainsi que les branches alvéolaires et nasales de V2. La cavité orale, quant à elle, est innervée par des branches de V2 (nerfs palatins antérieur et postérieur, nerfs nasopalatins) et de V3 (nerfs lingual et buccal). Les terminaisons de ces nerfs au sein des muqueuses nasales olfactives et respiratoires, ainsi que buccales comportent des récepteurs chimiques spécifiques en addition aux terminaisons somatosensorielles. Plusieurs récepteurs permettant de détecter cette modalité chimiosensorielle ont été identifiés, notamment la famille des *Transient Receptor Potential* (TRP), les récepteurs nicotiques et des récepteurs acides (Caterina et al. 1997). La liaison de ceux-ci à des molécules stimulant le système chimiosensoriel trigéminal entraîne l'activation de branches thermoréceptrices et nociceptrices du trijumeau (Wood et al. 1997, Lee et al. 2005). Cet influx nerveux est acheminé soit par des fibres C non myélinisées (sensation de brûlure, douleur) ou par des fibres A δ myélinisées (picotement ; Mackenzie et al. 1975, Frasnelli et al. 2017). Lorsque les terminaisons sont stimulées à répétition, ces influx nerveux se potentialisent et les stimuli sont perçus comme étant douloureux. Les mécanismes de défense face à une perception trigéminal chimiosensorielle comprennent la salivation, le larmoiement, la toux, l'éternuement et la dépression respiratoire (Viana 2011). Enfin, les nerfs crâniens glossopharyngé et vague jouent également un rôle mineur de chemoréceptivité trigéminal dans le pharynx (Viana 2011).

Les trois ramifications principales du trijumeau convergent et font synapse dans le ganglion trigéminal, puis les neurones sensitifs de deuxième ordre font synapse dans le noyau trigéminal spinal situé dans le pont cérébral (Frasnelli et al. 2017). L'influx est acheminé au thalamus puis au cortex somatosensoriel primaire (Frasnelli et al. 2017). Jusqu'ici, l'information est traitée de façon semblable aux stimuli somatosensitifs à l'exception que les informations sont traitées bilatéralement plutôt qu'uniquement controlatéralement (Iannilli et al. 2013). L'intégration est faite au niveau du cortex somatosensoriel secondaire ainsi que des structures impliquées dans le traitement des stimuli olfactifs telles que le cortex cingulaire, l'insula, le cortex orbitofrontal et le cortex piriforme (Albrecht et al. 2010).

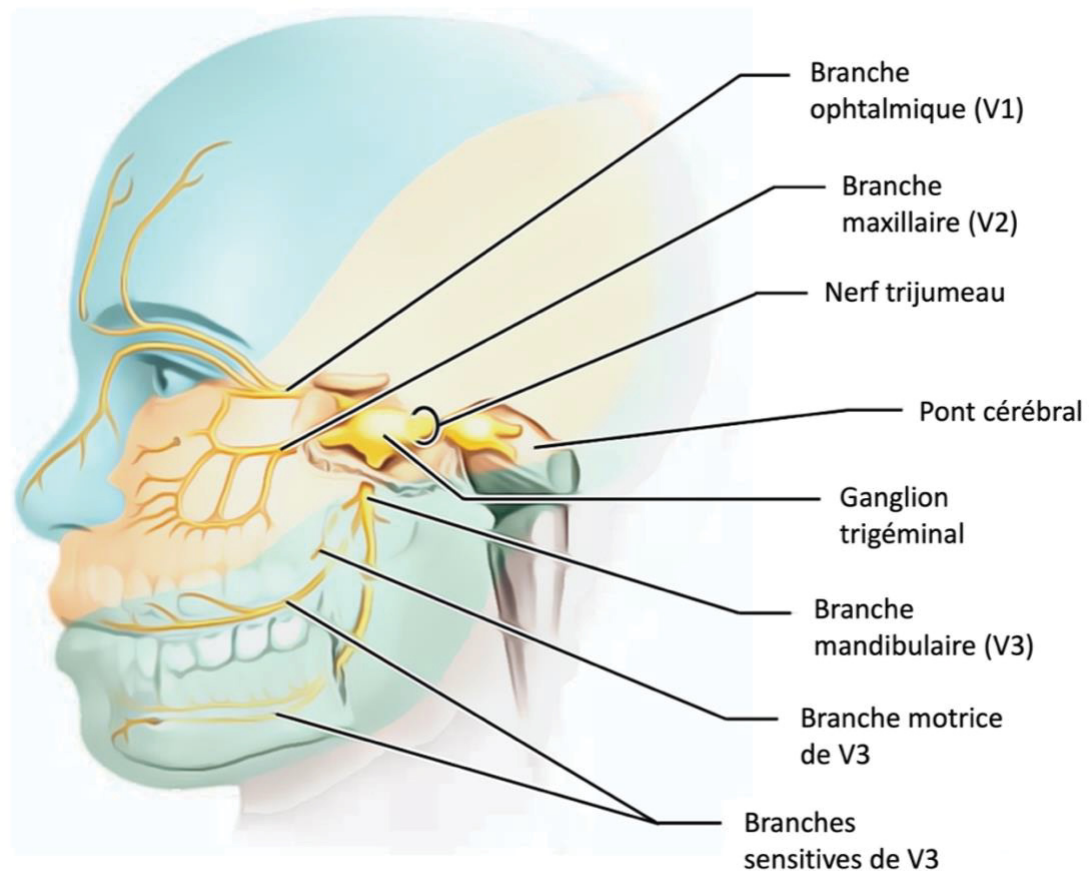


Image adaptée de Trigeminal Nerve/Earth's Lab

Figure 1.3 — Anatomie des branches du nerf trijumeau

Le système trigéminal a donc de nombreuses interactions avec le système olfactif au niveau central, mais également au niveau périphérique. D'abord, le stimulus en soi peut entraîner une modification de la perception. En effet, un stimulus trigéminal en grande concentration peut inhiber la perception olfactive, alors qu'une forte stimulation olfactive peut potentialiser la perception trigéminal (Cain et al. 1980, Kobal et al. 1988, Livermore et al. 1992, Hummel et al. 2002). L'activation corticale à la suite d'une double stimulation est nettement supérieure à la somme des stimulations individuelles (Boyle et al. 2007). Enfin, une stimulation trigéminal peut altérer l'environnement de l'épithélium olfactif en favorisant la libération de divers neuropeptides, dont la substance P, en altérant la composition du mucus ou même le patron respiratoire (Daiber et al. 2013, Tremblay et al. 2018b).

1.4.2 Altération de la chémoreceptivité trigéminal

Des dysfonctions isolées du système trigéminal ont rarement été décrites. Une absence de perception trigéminal chimiosensorielle unilatérale a été décrite chez une patiente avec une névralgie trigéminal gauche (Husner et al. 2006). Une dysfonction du système trigéminal chimiosensoriel accompagne la plupart des troubles olfactifs, sans atteinte du système trigéminal somatosensoriel (Frasnelli et al. 2006, Frasnelli et al. 2007). Les individus anosmiques ont une sensibilité trigéminal réduite indépendamment de l'étiologie sinunasale ou traumatique de l'anosmie (Gudziol et al. 2001). Cependant, il a récemment été démontré que les individus souffrant de la maladie de Parkinson avec un trouble de l'odorat ont une fonction trigéminal préservée (Tremblay et al. 2017). Ceci pourrait permettre de différencier les individus se présentant avec une dysfonction olfactive idiopathique bénigne d'une maladie neurodégénérative sous-jacente (Tremblay 2020).

Dans le contexte de DO post-virale, la connectivité fonctionnelle du réseau trigéminal est altérée. Le réseau somatosensoriel aurait une réduction de 44,5 % de sa connectivité fonctionnelle alors que le réseau multisensoriel aurait une diminution de 68,3 % (KolIndorfer et al. 2015a). Un entraînement olfactif de 12 semaines a significativement augmenté le nombre de connexions fonctionnelles dans cette même étude, démontrant un effet de l'entraînement olfactif dans les interactions centrales du système chimiosensoriel (KolIndorfer et al. 2015a).

1.4.3 Évaluation des dysfonctions trigéminales

Le système trigéminal est habituellement évalué avec le test de latéralisation trigéminal (Kobal et al. 1989, Frasnelli et al. 2011). Il est impossible pour l'humain de différencier la narine stimulée lorsqu'elle est stimulée par un odorant pure. C'est la composante trigéminal chimiosensorielle qui permet donc de déterminer de quel côté une stimulation unilatérale a été faite (Kobal et al. 1989). Suivant ce principe, le test consiste à stimuler de façon pseudorandomisée les narines avec un stimulus trigéminal d'un côté et de l'air sans odeur de l'autre. Les participants doivent indiquer de quel côté se trouve la stimulation pour 40 répétitions. Ce test permet de déterminer si la perception trigéminal est fonctionnelle ou non, mais ne permet pas d'établir un seuil de discrimination ni la latéralité d'un déficit. Pour éviter

l'habituation, un certain temps doit être alloué entre les stimulations, ce qui rend le test plutôt long (Hummel et al. 1999). Le test est conduit avec un olfactomètre, un appareil qui permet de délivrer un flux d'air avec des odeurs pour un temps et à un intervalle programmé. Ces appareils sont de plus en plus accessibles, mais les nombreuses limites au test découragent son utilisation (Lundstrom et al. 2010). Une étude pilote a démontré deux nouvelles méthodes pour conduire le test qui permettent de le raccourcir et de déterminer un seuil de détection en fonction du temps de stimulation, mais encore beaucoup de progrès est nécessaire pour rendre l'évaluation de la sensibilité trigéminala aussi aisée que la fonction olfactive et gustative (Jobin et al. 2020).

1.5 Impact des dysfonctions chimiosensorielles :

Les dysfonctionnements chimiosensoriels peuvent avoir des effets néfastes. D'abord, les personnes touchées peuvent s'exposer à des substances nocives telles que la fumée, le gaz ou la nourriture avariée (Gonzales et al. 2007, Schiffman 2007). Ensuite, cela peut déclencher des altérations problématiques de l'alimentation telles qu'une consommation accrue de sel et de sucre ou l'anorexie (Mattes et al. 1990, Aschenbrenner et al. 2008, Risso et al. 2020). Les personnes atteintes de DO ont également des taux plus élevés d'anxiété et de dépression (Croy et al. 2014, Kohli et al. 2016). De plus, un système olfactif fonctionnel peut être une nécessité dans certains lieux de travail, tels que dans les milieux de soins de santé, où le personnel doit être en mesure de détecter et de qualifier l'odeur d'urine, d'excréments, de plaies infectées ou d'odeurs anormales d'haleine (Kelly 2012). Le *Questionnaire of Olfactory Disorders* permet d'évaluer l'effet d'une dysfonction olfactive sur la qualité de vie d'un individu (Frasnelli et al. 2005).

1.6 COVID-19 et atteintes chimiosensorielles

1.6.1 Virologie, épidémiologie et symptomatologie

Un nouveau coronavirus a émergé dans la ville de Wuhan en Chine à la fin de l'année 2019 et a conduit à une pandémie en mars 2020 (WHO 2020). Ce nouveau coronavirus a été nommé le SARS-CoV-2 puisqu'il est un bêta-coronavirus comme le SARS-CoV-1 à l'origine de l'épidémie de 2002-2004 (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of 2020). Le

virus se transmet par voie aérienne, plus fréquemment sous forme de gouttelettes, mais également sous forme d'aérosols lors d'interventions médicales génératrices d'aérosols (Anfinrud et al. 2020, Balachandar et al. 2020, Fathizadeh et al. 2020, van Doremalen et al. 2020). Les symptômes les plus fréquents de la maladie à coronavirus-2019 (COVID-19) sont la toux, la fatigue et la fièvre, mais l'ensemble des systèmes peuvent être atteints (Huang et al. 2020). Chez certains individus, l'infection se complique par une pneumonie, une insuffisance rénale, des complications vasculaires ou une hépatite en raison d'une réaction inflammatoire systémique (*cytokine storm*; Huang et al. 2020, Tang et al. 2020). Enfin, les pertes chimiosensorielles aiguës ont été reconnues comme un symptôme hautement sensible et spécifique de l'infection au SARS-CoV-2 (Benezit et al. 2020, Gerkin et al. 2021). Le traitement des formes sévères de la COVID-19 repose actuellement sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux et d'antiviraux, mais les algorithmes de traitement sont rapidement modifiés en fonction des réponses aux divers variants émergents (NIH 2022). La base du traitement de support, soit l'oxygénation efficace et la dexaméthasone, semblent toutefois demeurer valides pour le moment (Group et al. 2021). En date d'avril 2022, le décompte cumulatif du nombre de cas dépasse les 480 millions à l'échelle du globe, chiffre probablement sous-estimé vu le manque de tests diagnostiques dans une grande partie du monde (WHO 2022). De plus, un nombre important d'individus asymptomatiques peuvent être porteurs, compliquant davantage le contrôle des éclosions (Bai et al. 2020, Hu et al. 2020, Cloutier et al. 2021).

Pour pénétrer les cellules de l'hôte, ce virus se lie au récepteur ACE-2 et requiert la protéine transmembranaire TMPRSS2 (Hoffmann et al. 2020). Ce récepteur est présent surtout sur les cellules endothéliales, car il joue un rôle important dans la régulation de la tension artérielle, mais il est également présent en quantité variable à la surface de d'autres tissus et organes, dont l'épithélium respiratoire et olfactif, les reins et le système digestif (Hamming et al. 2004, Chen et al. 2020). Le récepteur ACE-2 est un désactivateur de l'angiotensine II (angiotensine [1-8]), un peptide profibrotique, pro-inflammatoire, vasoconstricteur et qui stimule la production d'aldostérone. L'action de ACE-2 consiste à désactiver l'angiotensine II et à le convertir en angiotensine (1-7) qui possède les propriétés inverses de l'angiotensine II et désactive le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA; Vaduganathan et al. 2020). La liaison du SARS-CoV-2 sur

ACE-2 amène une sous-expression du récepteur ACE-2, ce qui induit la libération d'une grande quantité de médiateurs pro-inflammatoires : c'est le *cytokine storm* qui cause les nombreuses complications systémiques de la COVID-19 (Cazzolla et al. 2020 ,Gong et al. 2020). Le *cytokine storm* est défini comme une cascade activant la production de cytokines en réaction à un stimulus qui entraîne chez l'hôte une réaction immunitaire dysrégulée (Henderson et al. 2020). Ainsi, la multitude de symptômes et de complications s'explique par les nombreuses voies d'entrées possibles pour ce virus. Au niveau de l'épithélium olfactif, le récepteur ACE-2 est présent sur les cellules sustentaculaires (Nasr et al. 2021). C'est ainsi qu'il induit une dysfonction olfactive en infectant d'abord ces cellules qui permettent l'homéostasie du tissu. Les récepteurs ACE-2 sont moins exprimés chez les enfants que chez les adultes, ce qui peut expliquer pourquoi les plus jeunes sont généralement moins symptomatiques et ont un meilleur pronostic (Vallee 2021).

Le temps moyen de guérison des symptômes de la COVID-19 est de deux semaines pour les cas modérés et de trois à six semaines pour les cas plus sévères (Kunal et al. 2021). Plusieurs individus prennent un temps considérable avant de se remettre de la COVID-19 et nombreux sont ceux qui ont des symptômes résiduels de la maladie plusieurs semaines après l'infection (Kunal et al. 2021, Leth et al. 2021). Ce syndrome post-COVID-19 a pris le nom de COVID longue et affecte entre 10 et 35 % des patients (Zayet et al. 2021). Les symptômes les plus fréquents sont la fatigue, la DO, la toux, la dyspnée et la céphalée, et certains individus présentent une diminution de l'état général et de la cognition (Zayet et al. 2021, van Kessel et al. 2022). Pour plusieurs individus, le syndrome de la COVID longue cause plus de souffrances et de séquelles que l'infection, empêchant le retour au travail et diminuant l'autonomie pour les activités de la vie quotidienne (Davis et al. 2021, Harenwall et al. 2021, Kunal et al. 2021). La probabilité de ce syndrome augmente avec l'âge et l'indice de masse corporel et est plus fréquent chez les femmes (Sudre et al. 2021). Ce syndrome est particulièrement inquiétant vu le nombre de cas qui ne cesse de croître à l'échelle planétaire. Ainsi, même si seulement 10 % des cas de COVID-19 développent ce syndrome, la charge supplémentaire qui serait placée sur les systèmes de santé déjà fragilisés sera problématique (Cascella et al. 2022).

1.6.2 COVID-19 et dysfonction olfactive

Dans la phase aiguë de l'infection, entre 50 % et 75 % des individus avec la COVID-19 ont une dysfonction olfactive subite (Xydakis et al. 2021). Cette DO a habituellement lieu en l'absence de sensation de congestion nasale (Eliezer et al. 2020b, Parma et al. 2020). Chez la plupart de ces individus, la DO se résorbe dans les semaines suivant la COVID-19 (Lechien et al. 2020b, Mullol et al. 2020).

De nombreuses théories ont été présentées pour décrire le mécanisme de pertes olfactives à la suite de l'infection au SARS-CoV-2. Certains auteurs ont démontré des fragments du virus dans le bulbe olfactif et ont postulé que le virus pouvait infecter le système nerveux central directement par les cellules olfactives (Figure 1.4d ; Wu et al. 2020, de Melo et al. 2021, Meinhardt et al. 2021). Cependant, peu de chercheurs ont été en mesure de répliquer ces résultats, de sorte qu'il ne s'agit pas de la voie d'infection la plus probable (Solomon et al. 2020, Butowt et al. 2021). Une origine corticale de la DO a également été explorée, mais aucune trace virale n'a été trouvée dans le cortex olfactif ni dans les autres centres de traitements de l'olfaction (Bilinska et al. 2020, Xydakis et al. 2021). D'autres hypothèses incluent une inflammation corticale dysrégulée avec ou sans atteinte microvasculaire (Wenzel et al. 2021, Xydakis et al. 2021). Une origine périphérique est, à ce jour, l'origine la plus probable des dysfonctions olfactives induites par la COVID-19.

Tel que vu précédemment, l'épithélium olfactif est constitué de trois types de cellules : les cellules olfactives, sustentaculaires et basales. Les cellules sustentaculaires sont responsables de l'homéostasie de l'épithélium et permettent un milieu favorable pour les autres cellules (Liang 2020). Celles-ci expriment fortement le récepteur ACE-2, contrairement aux cellules olfactives qui n'en possèdent pas à leur surface (Nasr et al. 2021). Une infection des cellules sustentaculaires peut avoir un effet délétère important sur le tissu (Figure 1.4b ; Nasr et al. 2021). Chez un modèle de souris avec des récepteurs ACE-2 humains au niveau de l'épithélium olfactif, l'infection au SARS-CoV-2 des cellules sustentaculaires induit une apoptose des cellules olfactives et une réaction inflammatoire qui pourraient expliquer l'hyposmie et l'anosmie (Figure 1.4c ; Ye et al. 2021). Ces résultats ont été reproduits chez des hamsters ainsi que chez des cadavres humains décédés à la suite de la COVID-19 (Bryche et al. 2020, Kirschenbaum et al. 2020). Les patients

atteints d'une DO post-COVID-19 ont une certaine atrophie du bulbe olfactif, mais celle-ci est moins prononcée que ce qui est retrouvé chez des patients avec une DO post-virale d'une autre cause que la COVID-19 (Figure 1.4e; Yildirim et al. 2022). Enfin, une inflammation persistante de la muqueuse de la fente olfactive et du bulbe olfactif pourrait créer une barrière mécanique et empêcher les odorants d'atteindre les récepteurs olfactifs ou créer une neurapraxie (Figure 1.4a ; Kandemirli et al. 2021). Chez ces individus avec des formes persistantes, il a également été suggéré qu'une persistance de l'infection dans la muqueuse olfactive non détectée par les écouvillonnages nasopharyngés conventionnels pourrait être responsable de l'inflammation résiduelle (de Melo et al. 2021).

Les premiers rapports de la maladie ne décrivaient que très rarement les symptômes chimiosensoriels et à des prévalences beaucoup plus faibles (Commission 2019, Huang et al. 2020). Plus tard, il a été démontré que l'expression du récepteur ACE-2 dans la muqueuse olfactive varie d'une ethnie à l'autre : elle est notamment beaucoup plus faible chez les asiatiques que les caucasiens, ce qui pourrait expliquer pourquoi les études du continent asiatique rapportent beaucoup moins de DO (Chen et al. 2021, Kumar et al. 2021, Tham et al. 2021). De plus, les femmes semblent être atteintes plus longtemps que les hommes (Makaronidis et al. 2021). Enfin, les jeunes individus avec des formes plus modérées de la maladie représentent la majorité des patients avec la COVID-19 qui manifestent des troubles chimiosensoriels (Butowt et al. 2021). Ceci pourrait être dû au bulbe olfactif qui joue son rôle immunologique et arrête donc la progression de l'infection au-delà des voies respiratoires supérieures. Une autre hypothèse soulevée est que les patients avec les formes plus sévères sont bien plus préoccupés par les autres symptômes menaçant leur vie et ne remarquent pas la DO. Cette théorie a été rejetée rapidement puisque de nombreuses études continuent d'être publiées et rapportent des faibles taux de DO, notamment chez des populations asiatiques après la reconnaissance internationale de la DO comme symptôme important de l'infection (von Bartheld et al. 2020, Butowt et al. 2021).

Le taux de persistance de la DO quantitative post-COVID-19 est toujours inconnu, les dernières estimations l'évaluant, à 6 mois après l'infection, entre 60 %-85 % de ceux qui ont eu une DO pendant la phase aiguë (Jafar et al. 2021). Une étude cas-témoins a démontré qu'après un an, les individus ayant eu la COVID-19 ont des fonctions olfactives diminuées par rapport aux

contrôles et que la prévalence de DO était également plus élevée chez ces derniers (Vaira et al. 2021b). La grande variété de méthodes et de mesures utilisées explique en partie cette incertitude dans les prévalences estimées, mais des facteurs biologiques semblent également jouer un rôle dans la présentation hétérogène du symptôme à l'échelle du globe.

En ce qui a trait aux dysfonctions qualitatives, une augmentation de la prévalence de la parosmie a été rapportée entre la phase aiguë de la COVID-19 et six mois après le début des symptômes (Ohla et al. 2021, Schambeck et al. 2021). Un groupe de chercheurs s'est penché précisément sur le cas de la parosmie post-COVID-19 et ils ont découvert que plusieurs de ces patients rapportent un retour à la normale de l'odorat pendant plusieurs semaines avant l'apparition de DO qualitative (Lerner et al. 2022). De plus, malgré de meilleurs scores aux tests olfactifs, ces patients présentent une atteinte à la qualité de vie nettement plus sévère que ceux avec une DO uniquement quantitative (Lerner et al. 2022). La COVID-19 semble également affecter d'autres modalités chimiosensorielles, c'est-à-dire la gustation et la fonction trigéminal (Cooper et al. 2020, Parma et al. 2020).

1.6.3 COVID-19 et dysfonction gustative

La prévalence des dysfonctions gustatives pendant la phase aiguë de la COVID-19 est estimée entre 70 et 85 % (Lozada-Nur et al. 2020, Samaranayake et al. 2020). Cette estimation est sujette aux mêmes problématiques méthodologiques que la prévalence de la DO. De plus, dans les études mesurant cette prévalence sans tests psychophysiques, il est possible que le taux soit surestimé, car les participants peuvent rapporter une DG alors qu'il s'agit réellement d'une DO pure. Malgré cela, il est généralement accepté que ces études subjectives ont plus souvent une prévalence sous-estimée de troubles chimiosensoriels puisque les participants ont tendance à surestimer leurs capacités chimiosensorielles et à ne pas réaliser qu'ils ont une dysfonction (Cooper et al. 2020). Tout comme dans le cas de la DO, la majorité des cas de DG se rétablissent à l'intérieur de quelques semaines, mais environ 25 % a des atteintes persistent (Le Bon et al. 2021, Niklassen et al. 2021, Petrocelli et al. 2021).

Plusieurs théories ont été avancées pour tenter d'expliquer ce symptôme, mais aucun mécanisme pathophysiologique n'a été démontré avec certitude. Une étude chez les rats a

démonstré une forte concentration de récepteurs ACE-2 et de protéines TMPRSS2 sur la muqueuse de la cavité orale, particulièrement sur les cellules épithéliales de la langue et les papilles gustatives (Sato et al. 2021). Le virus pourrait donc directement induire une dysfonction des récepteurs gustatifs au sein des papilles via le *cytokine storm* (Figure 1.4f). Au niveau de la langue, les hauts niveaux de cytokines pourraient être cytotoxiques au point d'entraîner une dysfonction des papilles gustatives (Figure 1.4f; Cazzolla et al. 2020, Eshraghi et al. 2020). Il a également été démontré qu'un dérèglement du système RAA peut directement avoir un effet délétère sur la perception gustative chez des modèles murins (Shigemura et al. 2019).

Enfin, la dissémination du virus au nasopharynx pourrait entraîner une contamination vers l'oreille moyenne par la trompe auditive et infecter la corde du tympan, la branche du nerf facial qui véhicule le goût de la partie antérieure de la langue (Xu et al. 2020). Il existe toujours la possibilité d'une atteinte directe du système nerveux central, mais, tout comme pour la DO, le tableau clinique des patients avec une DG ne correspond habituellement pas à des lésions neurologiques centrales (Fotuhi et al. 2020, Mao et al. 2020, Mahmoud et al. 2021). Puisque les systèmes olfactif et gustatif ont de nombreuses interactions et qu'une dysfonction d'une dimension chimiosensorielle entraîne habituellement une diminution de la perception des autres sens, il serait également possible que la DG post-COVID-19 soit secondaire à une DO et que la DG se rétablisse lorsqu'un certain degré de fonction olfactive est retrouvé. Cependant, quelques cas de DG pure mettant en doute cette hypothèse ont été rapportés (Boscolo-Rizzo et al. 2021, Petrocelli et al. 2021)

Peu d'études ont mesuré la prévalence de DG avec des outils psychophysiques plus de six mois après l'infection au SARS-CoV-2. De façon générale, la DG semble récupérer plus rapidement que la DO, mais les études rapportent que la DG subjective persiste chez 10 % à 35 % des participants à six mois et entre 15 et 25 % à 12 mois (Hopkins et al. 2020, Biadsee et al. 2021, Boscolo-Rizzo et al. 2021, Lechien et al. 2021a, Petrocelli et al. 2021).

1.6.4 COVID-19 et dysfonction trigéminal

Suivant la constatation que l'odorat et le goût étaient fortement affectés par l'infection au SARS-CoV-2, un consortium de chercheurs s'est penché sur l'effet de la COVID-19 sur les sens

chimiques, dont le système trigéminal (Parma et al. 2020). Très peu d'études se sont concentrées sur les dysfonctions trigéminales et encore moins avec des tests de latéralisation, de sorte que notre compréhension de cette manifestation de la maladie est beaucoup moins complète que pour les deux autres sens chimiques. L'équipe du consortium a recruté plus de 4000 participants des quatre coins du monde avec un diagnostic clinique ou PCR de COVID-19. Ces individus ont rapporté une diminution de la sensibilité trigéminal moins sévère que pour le goût et l'odorat (Parma et al. 2020). Toujours dans cette étude, environ la moitié des individus avec la COVID-19 ont rapporté une diminution de la sensibilité trigéminal (Parma et al. 2020). D'autres chercheurs ont établi une corrélation entre la DO et la dysfonction trigéminal, mais n'ont pu établir de prévalence de cette dysfonction (Otte et al. 2022). Quant à la persistance des dysfonctions trigéminales, il a été rapporté que celles-ci sembleraient suivre le patron des pertes olfactives, dans une étude où l'olfaction et le système trigéminal ont été mesurés avec des épreuves psychophysiques 13 mois après l'infection (Boscolo-Rizzo et al. 2021). Le même mécanisme inflammatoire pourrait expliquer la dysfonction trigéminal (Figure 1.4f; Cooper et al. 2020). Toutefois, l'interaction entre le système olfactif et trigéminal pourrait également être la cause de cette dysfonction et non pas une atteinte du nerf trijumeau, puisque le système trigéminal et olfactif s'auto-inhibent lorsque l'un des deux est dysfonctionnel (Tremblay et al. 2018b).

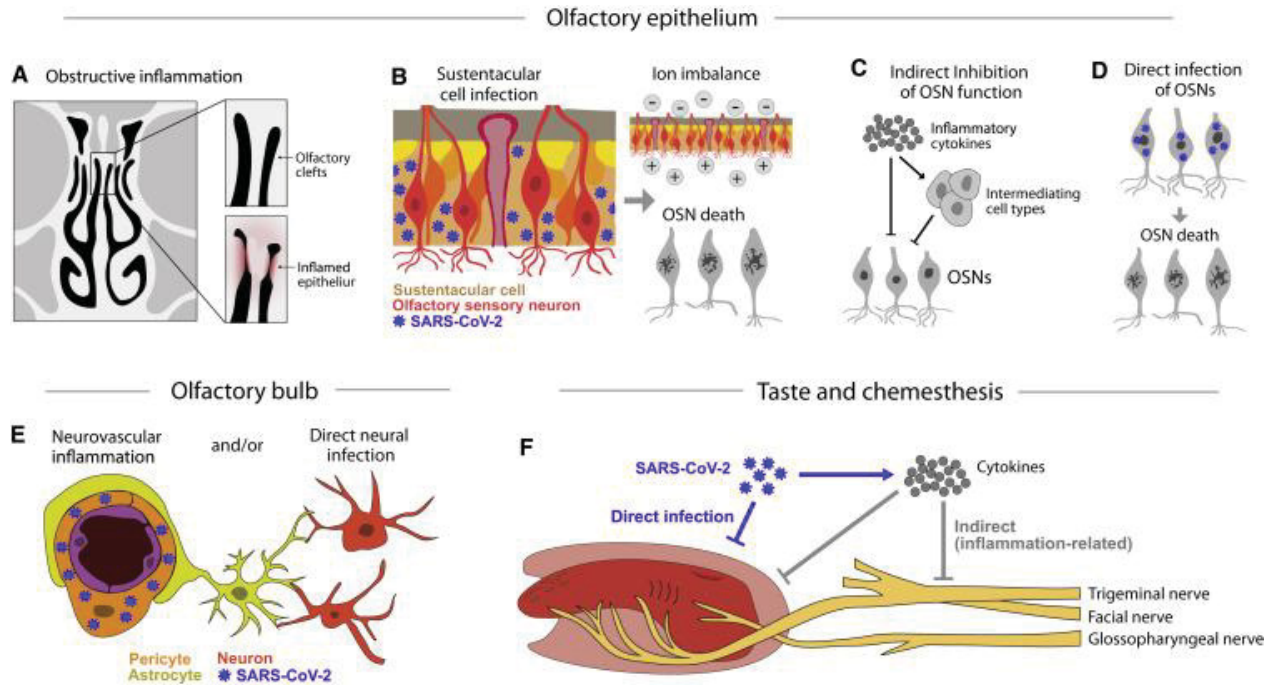


Figure tirée de Cooper et al. 2020

Figure 1.4 — Mécanismes proposés pour expliquer la dysfonction chimiosensorielle secondaire à la COVID-19

A. Inflammation localisée au niveau des fentes olfactives. B. Infection des cellules sustentaculaires et dysrégulation de l'épithélium. C. Inhibition des cellules olfactives par les cytokines inflammatoires. D. Infection directe des cellules olfactives. E. Inflammation et lésion du bulbe olfactif. F. Atteinte directe ou indirecte du système gustatif et trigéminal. OSN : Cellule olfactive.

1.7 Objectifs et hypothèses de l'étude

Nous avons trois objectifs spécifiques pour ce projet. D'abord, nous visons à déterminer le pourcentage d'individus qui subissent une dysfonction olfactive, gustative ou trigéminal à 5 et 11 mois post-COVID-19. Pour ce faire, nous avons utilisé trois approches différentes pour saisir différents aspects du dysfonctionnement chimiosensoriel. Nous avons évalué (a) la proportion de participants qui ont indiqué une sensibilité chimiosensorielle inférieure aux niveaux avant l'infection (réduction persistante de la sensibilité chimiosensorielle); (b) la proportion de participants qui ont indiqué une fonction chimiosensorielle était vraiment pire ou un peu pire qu'avant l'infection (altération de la fonction chimiosensorielle) et (c) la proportion de

participants qui ont eu un résultat indiquant un dysfonctionnement dans un test semi-objectif (DO cliniquement pertinente). Ensuite, nous avons cherché à identifier les facteurs qui prédisent le mieux le dysfonctionnement olfactif 11 mois après la COVID-19. Enfin, nous avons déterminé la fiabilité des évaluations chimiosensorielles subjectives sur une échelle visuelle analogue de 10 points dans le contexte du suivi de patients avec une DO post-COVID-19.

Pour atteindre ces objectifs dans le contexte de la distanciation sociale, nous avons envoyé deux questionnaires (à 5 et à 11 mois après l'infection) à plus de 3600 travailleurs de la santé atteints de la COVID-19 lors de la première vague au Québec au printemps 2020. Ce questionnaire comprend des informations démographiques, un questionnaire médical, des questions spécifiques sur les sens chimiques (méthodes [a] et [b]) et se termine avec un test olfactif semi-objectif réalisé à la maison (méthode [c]). Au questionnaire de 5 mois, les questions spécifiques sur les sens chimiques comprenaient une échelle analogue de 10 points où les participants devaient indiquer leur sensibilité propre à chaque modalité chimiosensorielle (méthode [a]) à différents moments et des questions spécifiques sur les troubles qualitatifs. Au questionnaire de 11 mois, les participants étaient questionnés à nouveau avec l'échelle visuelle (méthode [a]) ainsi que sur la différence entre leur fonction chimiosensorielle actuelle et leur fonction avant la maladie (méthode [b]). Le test objectif (méthode [c]) était réalisé aux deux questionnaires.

L'étude ayant été élaborée dès les premiers rapports de la dysfonction olfactive liée à la COVID-19, nos hypothèses générales étaient que 1) les dysfonctions chimiosensorielles subjectives persisteraient à 5 et 11 mois chez un certain nombre d'individus, 2) les dysfonctions olfactives seraient plus sévères que les dysfonctions gustatives et trigéminales, 3) la présence de parosmie au questionnaire de 5 mois serait un facteur de bon pronostic pour la récupération à 11 mois et 4) les auto-évaluations chimiosensorielles subjectives auraient une bonne fiabilité dans le contexte du suivi post-COVID-19.

L'étude présentée au chapitre 2 est basée sur le questionnaire envoyé à 5 mois et décrit l'évolution de la dysfonction chimiosensorielle en fonction de l'âge et du sexe. Nous cherchions également à comprendre le spectre de dysfonctions qualitatives présents. Quant à l'étude présentée au chapitre 3, elle est basée sur les réponses des deux questionnaires. Celle-ci

augmente la durée d'observation pour l'évolution des dysfonctions quantitatives et qualitatives et vise à déterminer les facteurs prédictifs d'un meilleur pronostic, de même que la validité des mesures subjectives des sens chimiques (méthode [a]).

Chapitre 2 — Premier article

Le contenu de ce chapitre est présenté sous forme de manuscrit qui a été publié par la revue *Chemical Senses* le 23 août 2021.

Référence : **Nicholas Bussière**, Jie Mei, Cindy Lévesque-Boissonneault, Mathieu Blais, Sara Carazo, Francois Gros-Louis, Gaston De Serres, Nicolas Dupré, Johannes Frasnelli, Chemosensory Dysfunctions Induced by COVID-19 Can Persist up to 7 Months: A Study of Over 700 Healthcare Workers, *Chemical Senses*, Volume 46, 2021, bjab038, <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab038>

Les résultats présentés dans ce manuscrit ont également été partagés en avril 2021 au American Academy of Neurology Virtual Annual Meeting 2021 sous forme de présentation orale par N. Bussière.

Rôles des auteurs :

NB : Conception du protocole et du questionnaire, gestion de l'équipe de coauteurs, contribution à la rédaction d'une demande de financement, collecte et analyse des données, rédaction du manuscrit.

JM : Analyse de données, rédaction du manuscrit.

CLB : Analyse de données, révision du manuscrit.

MB : Conception du protocole, demande de financement, révision du manuscrit.

SC : Conception du protocole, révision du manuscrit.

FGL : Conception du protocole, révision du manuscrit.

GDS : Conception du protocole, révision du manuscrit.

ND : Conception du protocole, révision du manuscrit.

JF : Conception du protocole et du questionnaire, analyse de données, révision du manuscrit.

Title: Chemosensory Dysfunctions Induced by COVID- 19 Can Persist up to 7 Months: A Study of Over 700 Healthcare Workers

Authors : Nicholas Bussière¹; Jie Mei¹, PhD; Cindy Lévesque-Boissonneault¹, MSc; Mathieu Blais^{2,3}, PhD; Sara Carazo⁴, MD, PhD; François Gros-Louis^{2,3}, PhD; Gaston De Serres⁴, MD, PhD; Nicolas Dupré^{5,6}, MD, MSc, FRCP FAAN; Johannes Frasnelli¹, MD

¹ Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada

² Axe Médecine régénératrice, CHU de Québec–Université Laval, Québec City, QC, Canada

³ Faculty of Medicine, Department of Surgery, Université Laval, Québec City, QC, Canada

⁴ Institut National de Santé Publique du Québec, Québec City, QC, Canada

⁵ Faculty of Medicine, Department of Medicine, Université Laval, Québec City, QC, Canada

⁶ Axe Neurosciences, CHU de Québec–Université Laval, Québec City, QC, Canada

Corresponding Author :

Johannes Frasnelli MD,
Université du Québec à Trois-Rivières,
3351, boul. des Forges, C.P. 500,
Trois-Rivières, QC G9A 5H7 Canada
Email: johannes.a.frasnelli@uqtr.ca

2.1 Abstract

Several studies have revealed either self-reported chemosensory alterations in large groups or objective quantified chemosensory impairments in smaller populations of patients diagnosed with COVID-19. However, due to the great variability in published results regarding COVID-19-induced chemosensory impairments and their follow-up, prognosis for chemosensory functions in patients with such complaints remains unclear. Our objective is to describe the various chemosensory alterations associated with COVID-19 and their prevalence and evolution after infection.

A cross-sectional study of 704 healthcare workers with a RT–PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection between 2020 February 28 and 2020 June 14 was conducted 3–7 months after onset of symptoms. Data were collected with an online questionnaire. Outcomes included differences in reported chemosensory self-assessment of olfactory, gustatory, and trigeminal functions across time points and Chemosensory Perception Test scores from an easy-to-use at-home self-administered chemosensory test.

Among the 704 participants, 593 (84.2%) were women, the mean (SD) age was 42 (12) years, and the questionnaire was answered on average 4.8 (0.8) months after COVID-19. During COVID-19, a decrease in olfactory, gustatory, and trigeminal sensitivities was reported by 81.3%, 81.5%, and 48.0%, respectively. Three to seven months later, reduced sensitivity was still reported by 52.0%, 41.9%, and 23.3%, respectively. Chemosensory Perception Test scores indicate that 19.5% of participants had objective olfactory impairment.

These data suggest a significant proportion of COVID-19 cases have persistent chemosensory impairments at 3–7 months after their infection, but the majority of those who had completely lost their olfactory, gustatory, and trigeminal sensitivities have improved.

Keywords: COVID-19, anosmia, parosmia, long term, taste, trigeminal system

2.2 Introduction

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) is an ongoing major public health challenge. Olfactory dysfunction (OD) is a specific symptom that may affect approximately 60% of patients suffering from COVID-19 (Spinato et al. 2020; von Bartheld et al. 2020; Whitcroft and Hummel 2020) and is now considered as a stronger indicator of COVID-19 than fever, cough, and shortness of breath (Gerkin et al. 2021).

OD can be quantitative or qualitative. Quantitative OD is defined by a reduction of olfactory sensitivity that can be either a complete (anosmia) or a partial (hyposmia) loss of olfactory function (Hummel et al. 2016). Qualitative OD describes an altered perception of olfactory stimuli: For example, parosmia is defined as the perception of qualitatively altered smells, and phantosmia is defined as the perception of a smell in the absence of an objective odorant (Hummel et al. 2016; Sjölund et al. 2017). Overall, the prevalence of OD in the general population is around 20% (Landis et al. 2004; Yang and Pinto 2016), and all different forms of OD are associated with reduced quality of life (Croy et al. 2014). In addition to OD, COVID-19 also appears to affect other chemosensory modalities, that is, gustation and trigeminal function (Cooper et al. 2020; Parma et al. 2020).

Olfactory and other chemosensory dysfunctions may have detrimental effects. First, affected individuals can expose themselves to harmful substances such as smoke, gas, or spoiled food (Gonzales and Cook 2007; Schiffman 2007). It may trigger dysfunctional nutritional patterns like increased salt and sugar consumption or anorexia (Mattes et al. 1990; Aschenbrenner et al. 2008). Individuals with OD also have higher rates of anxiety and depression (Croy et al. 2014; Kohli et al. 2016). Moreover, a functioning olfactory system may be a necessity in some workplaces, such as healthcare, where staff are required to have the ability to detect and qualify the smell of urine, excrement, infected wounds, or abnormal smells of breath (Kelly 2012).

Investigation of the long-term effects of COVID-19 on chemosensory function is hindered by the recent onset of the pandemic and other challenges: First, many studies on the prevalence of OD during COVID include a relatively small number of participants (Hintschich et al. 2020; Le Bon et al. 2021) or participants with severe forms of COVID-19 (Moein et al. 2020; Speth et al.

2020). Second, many studies on the prevalence of OD during COVID-19 also include participants with an unclear diagnosis of COVID-19 and/or self-diagnosis (Hopkins et al. 2020; Parma et al. 2020). Lastly, although individuals with anosmia can usually evaluate their olfactory function with accuracy (Lötsch and Hummel 2019), this self-assessment is often challenging for individuals with intermediate forms of OD (e.g., hyposmia; Landis et al. 2003). Finally, studies on persistent post-COVID-19 OD in the past year have used various designs (objective measures [Lechien et al. 2021], semiobjective [Petrocelli et al. 2021], or self-reported [Havervall et al. 2021; Hopkins et al. 2021b] and collected data at varying time intervals after onset of disease. For these reasons, to this date, no consensus has been reached regarding the prevalence of post-COVID-19 OD (Xydakis et al. 2021).

To comprehensively understand long-term olfactory, gustatory, and trigeminal alterations after COVID-19, we analyzed questionnaire responses from a cohort of healthcare workers infected with SARS-CoV-2 during the first wave of the pandemic (2020 February–2020 June). We also developed a Chemosensory Perception Test (CPT), a formal test employing common household odorants and tastants to enable accessible yet accurate self-evaluation of chemosensory functions remotely on a large scale. The CPT is particularly useful when in-person testing is unsafe and testing a large group of participants at distance with mailable tests such as the UPSIT is costly (Doty et al. 1984). Moreover, distance testing has been reported to accurately monitor disease progression in at-risk populations (Vaira et al. 2020a; Weiss et al. 2020).

2.3 Materials and methods

2.3.1 Participants

Participants were recruited from a Quebec healthcare worker cohort who have had SARS-CoV-2 infection between 2020 February 28 and 2020 June 14. They were part of a study from the Institut National de Santé Publique du Québec and had agreed to be contacted for other research projects (Carazo et al. 2021). Inclusion criteria were as follows: (i) RT–PCR-confirmed COVID-19, (ii) above 18 years of age, (iii) French or English speakers, (iv) completed the online questionnaire,

and (v) did not report of other respiratory diseases (bacterial or viral infection, or/and allergies with rhinorrhea) within 2 weeks prior to questionnaire completion or chronic sinusitis (Fig. 1.1).

This study was reviewed and approved by the research ethics board of the CHU de Québec-Université Laval (MP-20-2021- 5228), and all protocols were reviewed by an independent Scientific Review Committee. This study also complies with the Declaration of Helsinki for Medical Research Involving Human Subjects. All participants provided an online informed consent prior to participation. The study received funding from the Fonds de recherche du Québec – Santé. No compensation or incentive was offered for participation. Data were collected from 2020 August 11 to 2020 October 29. Up to 4 attempts were made to reach by email potential participants. At the time of data collection, participants were 3 – 7 months after the onset of COVID-19 symptoms.

2.3.2 Online questionnaire

All participants were asked to complete an online questionnaire that was adapted from the core questionnaire of the Global Consortium on Chemosensory Research (Parma et al. 2020).

Demographic information

In the first part of the questionnaire, demographic information was collected from all participants. Participants were then instructed to provide medical history and indicate the presence of specific COVID-19 symptoms.

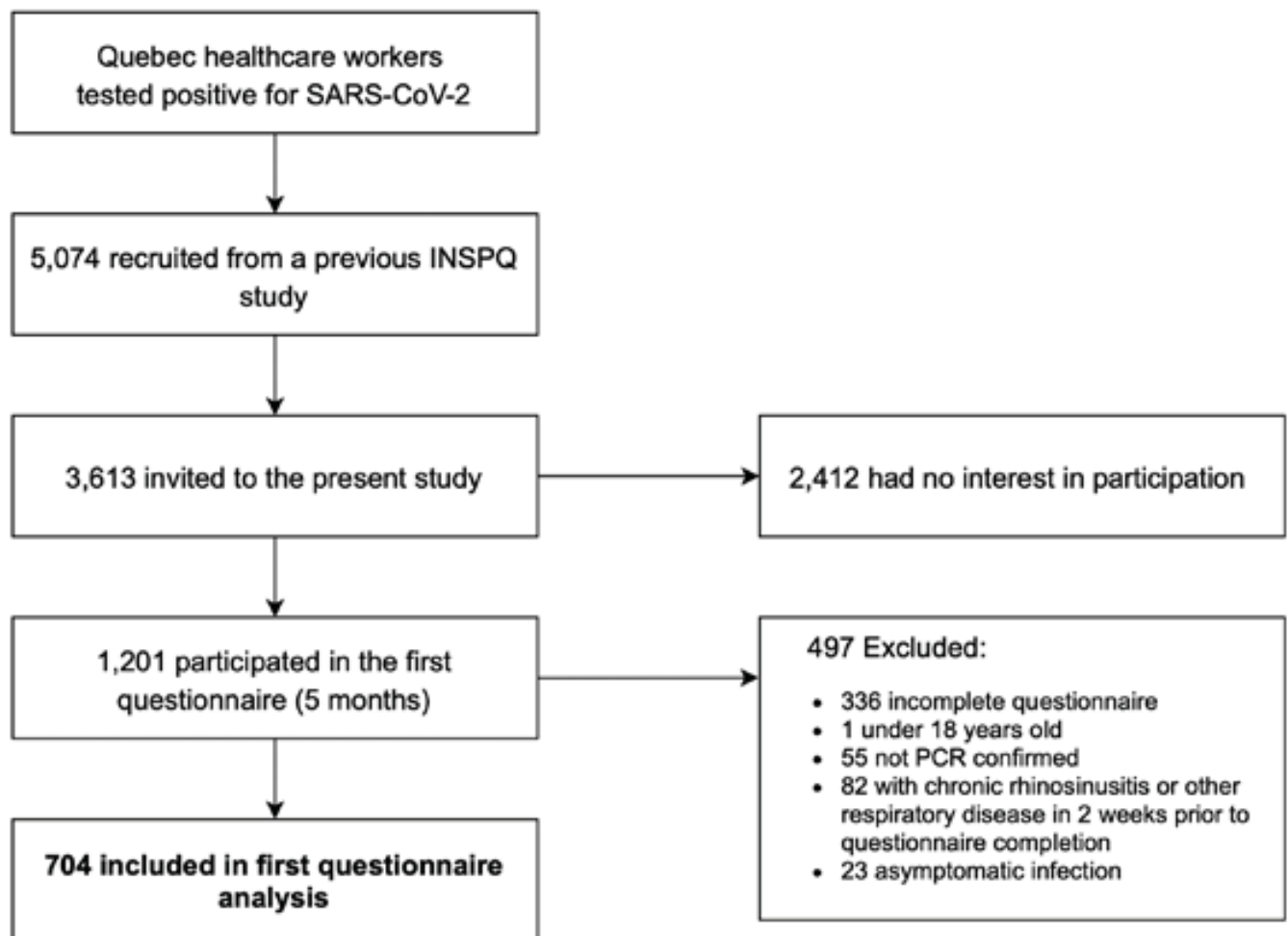


Figure 2.1 — Flowchart of the study design

Flowchart of participant inclusion/exclusion procedures. INSPQ, Institut national de santé publique
Chemosensory self-assessment

Participants were asked to self-evaluate and report their olfactory, gustatory, and trigeminal sensitivity using a 10-point visual analog scale (VAS; Figure 2.2) for 3 time points: (i) before SARS-CoV-2 infection, (ii) during SARS-CoV-2 infection, and (iii) at questionnaire completion. The specific definition of each chemosensory modality was presented prior to self-evaluation of each chemosensory modality as follows: Olfaction: The following questions relate to your sense of smell (for example, sniffing flowers or soap, or smelling garbage) but not the flavor of food in your mouth; Gustation: The following questions are related to your sense of taste. For example, sweetness, sourness, saltiness, bitterness experienced in the mouth;

Trigeminal: The following questions are related to other sensations in your mouth, like burning, cooling, or tingling. For example, chili peppers, mint gum or candy, or carbonation. Furthermore, information on the presence of parosmia or phantosmia following the infection (Landis et al. 2010) and alterations in the 5 tastes (sweet, salty, sour, bitter, umami) was collected.

Chemosensory Perception Test

Items commonly found in North American households were used to assess participants' olfactory and gustatory functions, as odor intensity is the best single predictor to classify individuals with normosmia (Parma et al. 2021). Participants had to smell 3 substances (peanut butter, jam/jelly, and coffee) and rate odor intensity on a 10-point VAS (0 = no smell at all; 10 = very strong smell). We obtained olfactory scores by averaging these ratings. Pilot data on a total of 93 participants show these scores to accurately detect OD when compared to the Sniffin' Sticks (cutoff score: 6/10; sensitivity: 0.765; specificity: 0.895; Annexe 1 - Supplementary 1). Participants were asked to prepare saline and sweet water by dissolving respectively a teaspoon of salt or 3 teaspoons of sugar in a cup (250 mL) of lukewarm water. Then, they were asked to taste saline and sweet water and to rate taste intensities on a 10-point VAS. We obtained gustatory scores by averaging these ratings. An ongoing study is comparing CPT gustatory scores with the Waterless-Empirical Taste Test—Self-Administered (Doty et al. 2021), but too few participants have been recruited to this to establish its accuracy (Annexe 1).

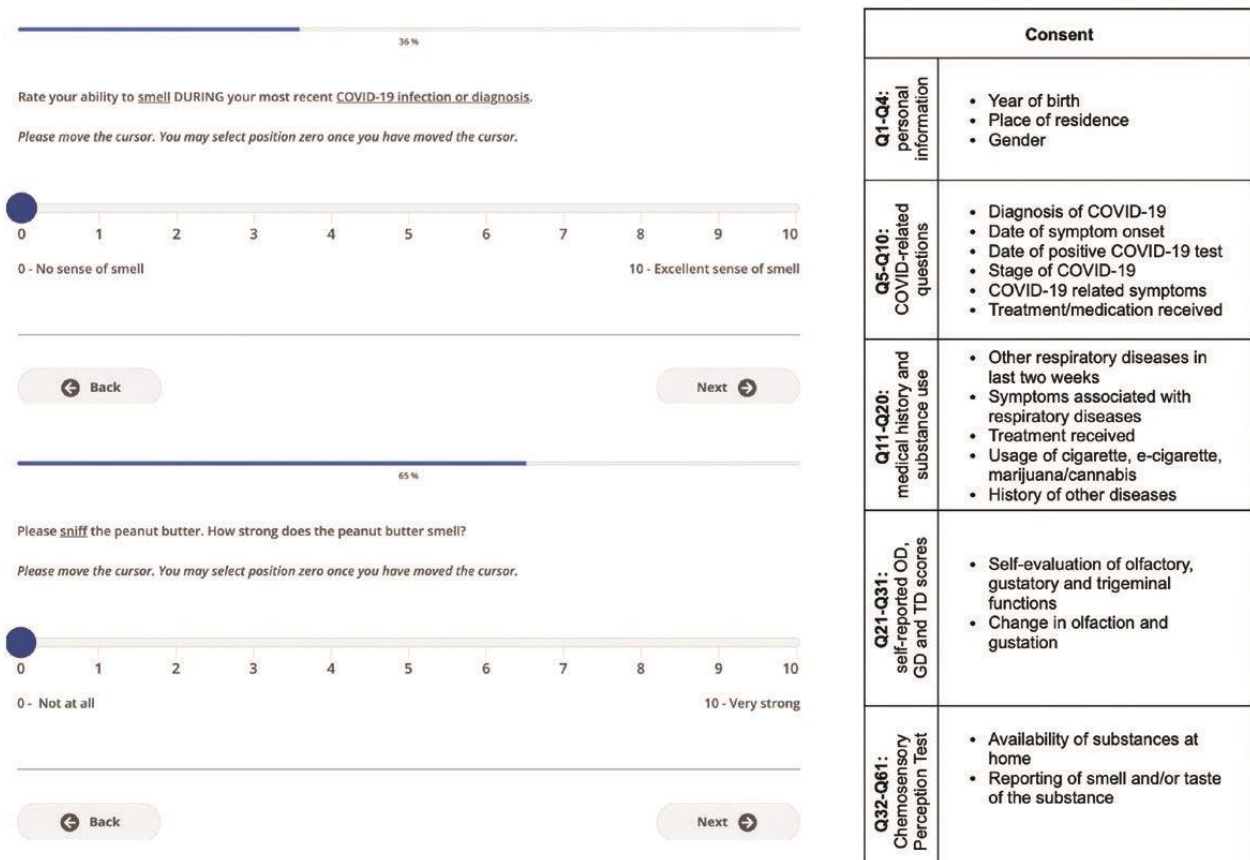


Figure 2.2 — Web-based interface and structure of the online questionnaire.

Left, Self-rating of olfaction and reporting of CPT using VAS through the web-based interface, as viewed by the participant. Right, Sections of the online questionnaire. VAS, visual analog scale.

2.3.3 Statistical analyses

A Python script (Python 3.7.5, Python Software Foundation, [https:// www.python.org](https://www.python.org)) was used to process raw questionnaire data and to calculate the number of participants reporting COVID-19 symptoms, chronic conditions, and recent respiratory illnesses. Processed data were analyzed and visualized with SPSS 26.0 (IBM Corp, Armonk, NY), GraphPad Prism 8.3.1 (GraphPad Prism Software, San Diego, CA) and Raincloud plots (Allen et al. 2021).

Parametric (ANOVA) or nonparametric (Friedman) tests were chosen depending on whether normality assumption was fulfilled. To evaluate the effects of COVID-19 on modality (olfactory, gustatory, and trigeminal) and time (prior to, during, and after COVID-19 infection), for gender (women, men), repeated-measures (rm) ANOVA with age as a covariate were computed. To disentangle interactions, separate rmANOVA were carried out for individual modalities and

time points with the same factors. Greenhouse–Geisser corrections were used for sphericity and Tukey’s multiple comparisons test were used for *post hoc* comparisons. Friedman’s test was followed by Dunn’s *post hoc* test to correct for multiple comparisons. To assess the correlation between self-reported olfactory, gustatory, and trigeminal abilities and results of the CPT, Pearson correlation coefficient or Spearman’s rank correlation coefficient was used. For all statistical tests, alpha was set at 0.05. All results are expressed as mean (SD) unless otherwise specified.

2.4 Results

2.4.1 Characteristics of participants

A total of 704 healthcare workers (593 [84.2%] women, mean age of 42.0 [SD: 11.7, range 18–70] years) were included. The questionnaire was completed on average 4.8 (SD: 0.8, range 3–7) months after symptoms onset. COVID-19 symptoms reported by the 704 participants are listed in Table 1.1.

2.4.2 Quantitative disorders

Before COVID-19, average self-reported score was 9.0 (1.6), 9.2 (1.3), and 8.9 (1.9) of 10 for olfaction, gustation, and trigeminal function, respectively. Among participants, 0.9%, 0.7%, and 1.8%, respectively, reported an absence of olfaction, gustation, and trigeminal function (score 0; Figure 2.3). During COVID-19, average self-reported score was 2.6 (3.6) for olfaction, 3.4 (3.6) for gustation, and 7.0 (3.0) for trigeminal sensitivity. In the 704 participants, 51.1%, 33.5%, and 5.7% reported absence of olfaction, gustation, and trigeminal function. At time of questionnaire completion, mean scores were 7.4 (2.5), 8.0 (2.2), and 8.5 (2.2) for olfaction, gustation, and trigeminal function, respectively, and the absence of chemical senses was reported, respectively, by 1.4%, 0.7%, and 2.3%. Weak correlations were found between the time since infection and the self-reported olfactory and gustatory scores at questionnaire completion (olfaction: $p = 0.11$; gustation: $p = 0.14$; both $P < 0.001$; trigeminal $p = 0.06$; $P = 0.11$).

Symptoms at time of SARS-CoV-2 infection	No. (%)
Fever	353 (50.1%)
Dry cough	361 (51.7%)
Cough with mucus	77 (10.9%)
Dyspnea	316 (44.9%)
Chest tightness	201 (28.6%)
Runny nose	226 (32.1%)
Sore throat	330 (46.9%)
Changes in food flavor	471 (66.9%)
Changes in smell	520 (73.9%)
Loss of appetite	323 (45.9%)
Headache	518 (73.6%)
Muscle aches	444 (63.1%)
Fatigue	611 (86.8%)
Diarrhea	259 (36.8%)
Abdominal pain	102 (14.5%)
Nausea	179 (25.4%)

Table 2.1 — COVID-19 symptoms of the 704 participants

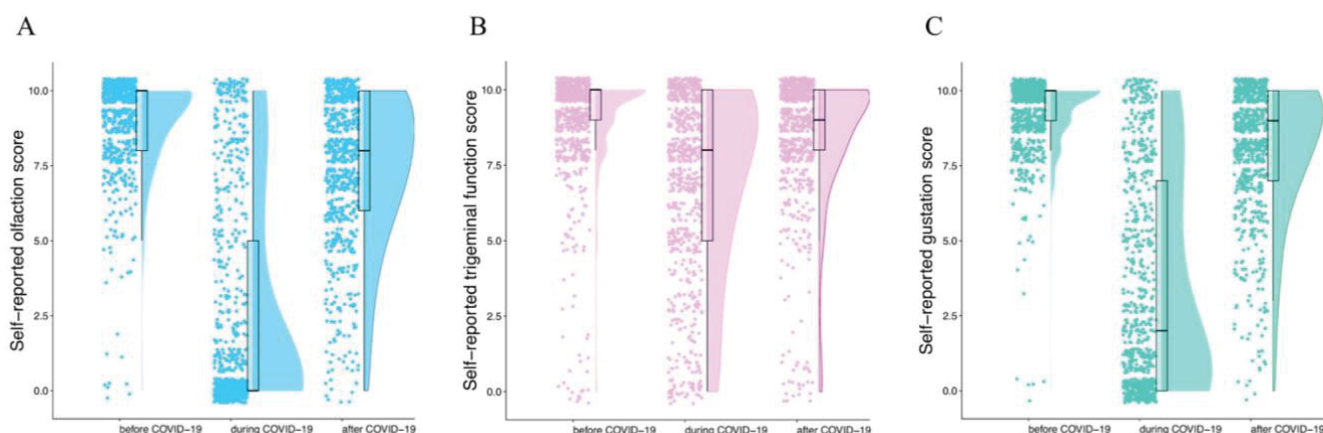


Figure 2.3 — Self-reported scores for the chemosensory modalities before, during, and after COVID-19 infection (n = 704)

Raincloud plot representing self-reported scores for olfaction, gustation, and trigeminal function before, during, and after COVID-19. Ratings from individual participants are displayed as dots. Boxplots show the first to third quartiles, horizontal line denotes the median, and whiskers denote 1.5 times interquartile range. Compared with baseline, self-reported scores of olfaction, gustation, and trigeminal function were significantly lower during COVID-19 and have not fully returned to baseline values 5 months after COVID-19.

Compared with the baseline chemosensory functions before COVID-19, 572 (81.3%), 574 (81.5%), and 338 (48.0%) reported lower olfactory, gustatory, and trigeminal sensitivity during COVID-19, respectively. Olfactory and gustatory dysfunction were present in similar proportions ($\chi^2(2, N = 704) = 0.02, P = 0.891$) and were different to trigeminal (olfaction: $\chi^2(2, N = 704) = 174.81, P < 0.001$; gustation: $\chi^2(2, N = 704) = 174.56, P < 0.001$). Three to 7 months after the infection, 366 (52.0%), 295 (41.9%), and 164 (23.3%) reported lower olfactory, gustatory, and trigeminal sensitivity compared to before COVID-19 (Table 2.2), respectively. These proportions were significantly different between all 3 chemosensory systems ($\chi^2(2, N = 704) = 123.46, P < 0.001$).

Table 2.2 — Self-reported chemosensory alterations by age group and gender during and 3 to

		During acute COVID-19			3-7 months after COVID-19		
		Olfaction	Gustation	Trigeminal	Olfaction	Gustation	Trigeminal
Age	Gender	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
18-29	M (N= 11)	9 (81.8)	9 (81.8)	4 (36.4)	6 (54.5)	5 (45.5)	3 (27.3)
	F (N=115)	106 (92.2)	106 (92.2)	54 (47.0)	68 (59.1)	55 (47.8)	16 (13.9)
30-39	M (N=26)	23 (88.5)	21 (80.8)	12 (46.2)	13 (50.0)	7 (26.9)	4 (15.4)
	F (N=153)	133 (86.9)	129 (84.3)	77 (50.3)	83 (54.2)	63 (41.2)	37 (24.2)
40-49	M (N=33)	23 (69.7)	23 (69.7)	13 (39.4)	12 (36.4)	9 (27.3)	5 (15.2)
	F (N=165)	142 (85.5)	137 (83.0)	83 (50.3)	97 (58.8)	77 (46.7)	42 (25.5)
50-59	M (N=28)	13 (46.4)	14 (50.0)	9 (32.1)	7 (25.0)	7 (25.0)	4 (14.3)
	F (N=128)	100 (78.1)	102 (79.7)	66 (51.6)	62 (48.4)	57 (44.5)	39 (30.5)
60+	M (N=13)	5 (38.5)	6 (46.2)	5 (38.5)	2 (15.4)	1 (7.7)	3 (23.1)
	F (N=32)	19 (59.4)	27 (84.4)	15 (46.9)	16 (50.0)	14 (43.8)	11 (34.4)
Total (N=704)		572 (81.3)	574 (81.5)	338 (48.0)	366 (52.0)	295 (41.9)	164 (23.2)

7 months following COVID-19 (n=704)

Overall, there were significant effects of modality ($F(2,1402) = 42.83$, $P < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.058$; olfactory < gustatory < trigeminal; all $P < 0.001$), time ($F(2,1402) = 118.47$, $P < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.145$; during < after < before; all $P < 0.001$), and gender ($F(1,701) = 5.52$, $P = 0.019$, $\eta_p^2 = 0.008$; women < men) and significant interactions between these factors (modality $\times$ time, modality $\times$ time $\times$ gender; all $P < 0.001$) on chemosensory self-evaluation. To disentangle these interactions, we analyzed data separately per chemosensory modality and time points.

Chemosensory modality.

With regards to olfactory function, significant main effects of time ($F(2,1402) = 165.07$, $P < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.191$; during < after < before; all $P < 0.001$; Figure 2.3A), age ($F(1,701) = 4.42$, $P = 0.012$, $\eta_p^2 = 0.009$), and gender ($F(1,701) = 4.42$, $P = 0.036$, $\eta_p^2 = 0.006$; women < men) were revealed. In addition, we observed significant interactions of time $\times$ age ($F(2,1402) = 23.39$, $P < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.032$) and time $\times$ gender ($F(2, 1402) = 21.69$, $P < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.030$).

With regards to gustatory function, we observed significant main effects of time ($F(2,1402) = 102.97$, $P < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.128$; during < after < before; all $P < 0.001$; Figure 2.3B) and gender ($F(1, 701) = 9.80$, $P = 0.002$, $\eta_p^2 = 0.014$; women < men), but no effect of age. We also observed significant interactions of time $\times$ age ($F(2, 1402) = 5.97$, $P = 0.005$, $\eta_p^2 = 0.008$) and time $\times$ gender ($F(2, 1402) = 20.02$, $P < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.028$).

With regards to trigeminal function, we observed significant main effects of time ($F(2,1402) = 3.91$, $P = 0.020$, $\eta_p^2 = 0.006$; during < after < before; all $P < 0.001$; Figure 2.3C), and age ($F(1,701) = 5.08$, $P = 0.025$, $\eta_p^2 = 0.007$) but no effect of gender. We also identified significant interactions of time $\times$ age ($F(2, 1402) = 4.70$, $P = 0.016$, $\eta_p^2 = 0.007$) and time $\times$ gender ($F(2, 1402) = 4.50$, $P = 0.019$, $\eta_p^2 = 0.006$).

Time point.

With regards to chemosensory function before infection, we observed a significant effect of gender ($F(1,701) = 8.52$, $P = 0.004$, $\eta_p^2 = 0.012$; men < women), but not of modality, age, or interactions. During COVID-19, we observed a significant effects of modality ($F(2, 1402) = 96.714$, $P < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.121$; olfaction < gustation < trigeminal; all $P < .001$), gender ($F(1, 701) = 21.98$, $P < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.030$; women < men), and age ($F(1, 701) = 4.74$, $P = 0.030$, $\eta_p^2 = 0.007$). Furthermore, we found significant interactions modality $\times$ age ($F(2, 1402) = 24.185$, $P < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.033$) and modality $\times$ gender ($F(2, 1402) = 6.76$, $P = .002$, $\eta_p^2 = 0.010$). Finally, after infection, we observed a significant effect of modality ($F(2, 1402) = 9.91$, $P < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.014$; olfaction < gustation < trigeminal; all $P < 0.015$), but not of gender or age, nor any interaction.

Compared with baseline (before infection), changes in chemosensory function were correlated for all modalities during infection (olfaction–gustation: $\rho = 0.69$; gustation–trigeminal: $\rho = 0.43$; olfaction–trigeminal: $\rho = 0.33$; all $P < 0.001$, Figure 2.4A–C) and after infection (olfaction–gustation: $\rho = 0.69$; gustation–trigeminal: $\rho = 0.40$; olfaction–trigeminal: $\rho = 0.36$; all $P < 0.001$, Figure 2.4 D–F).

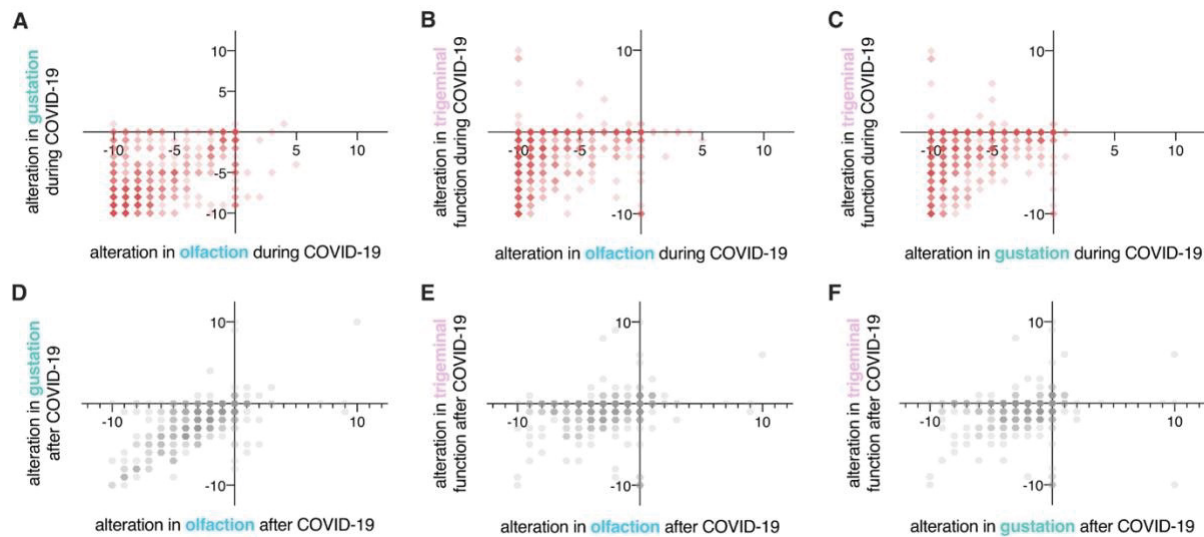


Figure 2.4 — Correlations between alterations in chemosensory modalities (n = 704)

Red squares, correlations between alterations in olfaction, gustation, and trigeminal functions during COVID-19. Gray hexagons, correlations between alterations in olfaction, gustation, and trigeminal functions after COVID-19. Darker colors indicate higher occurrence.

2.4.3 Qualitative disorders

Among included participants, 78 (11.1%) reported parosmia, 73 (10.4%) experienced phantosmia, and/or 82 (11.6%) had waxing and waning of olfaction following infection. In addition, 42 (6.0%) claimed that they experienced other forms of OD (hyposmia to specific substances, hyperosmia, parosmia only at high concentrations or slow identification times).

Furthermore, 335 (47.6%) participants reported changes to perception of sweet, 338 (48.0%) salty, 293 (41.6%) sour, 309 (43.9%) bitter, and 281 (39.9%) umami. A total of 275 (39.1%) participants reported alterations in all 5 tastes.

2.4.4 Chemosensory perception test

Among the 704 participants, 137 (19.5%) had a CPT score suggestive of OD. Mean CPT scores were lower for olfaction than gustation (7.84 (1.78) vs 8.42 (2.31); $Z = 8.193$, $P < 0.001$). Neither age nor gender had an effect on CPT scores. CPT scores correlated with self-reported chemosensory abilities at testing time (olfaction: $p = 0.67$; gustation: $p = 0.51$; $P < 0.001$ for both).

2.5 Discussion

This study reports chemosensory dysfunction 3 to 7 months following SARS-CoV-2 infection in a large cohort of RT-PCR-confirmed health care workers. In addition to confirming the now well-established detrimental effect of acute COVID-19 on all 3 chemosensory systems (olfactory, gustatory, trigeminal), our major findings are as follows: (i) the detrimental effect of COVID-19 lasts beyond the acute phase after the infection, half of those affected indicated that olfactory function had not returned to the baseline levels 3–7 months later, whereas 20% of infected participants reported scores in a formal test that are consistent with the presentation of hyposmia/anosmia; (ii) approximately 10% of the patients exhibit parosmia and/or phantosmia; and (iii) women are more heavily affected than men.

We observed chemosensory dysfunction in the acute phase of COVID-19, which was most pronounced for olfactory function, but less so for gustatory function and even less for trigeminal function. The proportion of participants describing OD and GD in the acute phase of COVID-19 in this study was comparable to earlier studies (Hajikhani et al. 2020). Although the proportions of participants indicating a decrease in olfaction or gustation were comparable, the olfactory system seems to be more severely impaired. Given the cross-sectional design of the present study, recall bias may have a role to play in the prevalence of OD and GD in similar study populations, but published studies with little to no recall bias also report equivalent prevalence of OD and GD (Andrews et al. 2020; Lechien et al. 2020; Petrocelli et al. 2021). Longitudinal studies are needed to further assess the relationship between OD and GD in COVID-19. Nevertheless, on average 4.8 months after infection and thus well after the acute phase, approximately 50% and 40% of patients reported persistent alterations in olfactory and gustatory function, respectively; these numbers are higher than what has been reported in some studies (Boscolo-Rizzo et al. 2021;

Capelli and Gatti 2021; Lechien et al. 2021) and lower than reported by others (Hopkins et al. 2021b). The great variability in these results is due to very different study designs (self-report vs. psychophysical test; prospective vs. cross-sectional) and studied populations (of different ethnicity and under different effects of selection bias), which either influence the measure of OD and GD in study populations or directly impact the baseline prevalence of OD and GD during COVID-19, offsetting all prevalence calculated at further points (Mazzatenta et al. 2020; von Bartheld et al. 2020). For instance, in the study population included in this study, prevalence of OD decreases to 18.9% of participants when measured using the CPT at 4.8 (SD: 0.8) months after infection. The difference in these frequencies could be due to a higher sensitivity of the self-reported alterations compared with the CPT. Participants with milder forms of persistent hyposmia or with higher baseline olfactory sensitivity may have higher scores on the semiobjective CPT yet have not recovered entirely.

We found a moderate-to-strong correlation between self-reported olfactory and gustatory changes, which were stronger than with self-reported trigeminal changes. This could be due to similar pathophysiological alterations in the olfactory and gustatory systems and their differences from that of the trigeminal system. Knowing that the general population often mixes up retro-olfaction (perceiving odors from the substances in the mouth traveling posteriorly and rostrally to the olfactory epithelium) with taste, an alternative explanation would be a misunderstanding of this nuance by participants despite the fact that specific definitions for each modality were given (Landis et al. 2005; Malaty and Malaty 2013). The latter hypothesis is more probable since the correlation between gustatory self-report and CPT gustatory scores using strict gustatory stimuli (salt, sugar) is lower than the correlation between olfactory self-report and CPT olfactory scores. When tasting strictly gustatory stimuli in the CPT, participants reflect solely on their sense of taste, without the influence of retronasal sensations. These tests have the potential to be more accurate than simple subjective measures and could simplify large-scale psychophysical chemosensory testing. Others have reported the usefulness of similar self-administered chemosensory tests in the detection and follow-up of COVID-19-induced chemosensory dysfunctions (Vaira et al. 2020c; Petrocelli et al. 2021).

Different theories have been proposed to explain the persistence of OD in certain individuals, ranging from olfactory epithelium dysfunction to central nervous system infection (Bilinska and Butowt 2020; Butowt and von Bartheld 2020; Solomon 2021). Since cells of the olfactory epithelium possess the ability to regenerate, the reestablishment of olfactory function is possible in the context of postinfectious OD (Cavazzana et al. 2018), as well as in COVID-19-related OD, where 75–85% of the affected individuals recovered olfactory function within 60 days (Mullol et al. 2020; Lechien et al. 2021). The exact rate of olfactory recovery is still unknown, whereas post-COVID-19 OD prevalence ranges from 11% to 60% at 6 months according to a recent study (Xydakis et al. 2021). In addition to OD and GD, TD has also been reported in patients with COVID-19 (Cooper et al. 2020; Parma et al. 2020).

Persistent chemosensory dysfunctions may be a sign of chronic central nervous system alterations (Gori et al. 2020; Wu et al. 2020), and there is now evidence that SARS-CoV-2 can infect olfactory sensory neurons in humans (Meinhardt et al. 2021; de Melo et al. 2021). Other viruses, such as the Japanese encephalitis virus, Varicella-Zoster virus, measles virus, human immunodeficiency virus, and CoVs, were shown to invade the CNS (Koyuncu et al. 2013). Febrile seizures, loss of consciousness, convulsions, ataxia, status epilepticus, encephalitis, myelitis, neuritis, and extrapyramidal symptoms are among extrapulmonary symptoms that have been described (Bohmwald et al. 2018). However, no evidence of intraparenchymal replication has been found yet. Additional findings include the presence of local immune processes (Saussez et al. 2021) and persistence of viral fragments in the olfactory epithelium (de Melo et al. 2021). Therefore, chronic post-COVID-19 inflammation in the olfactory pathway (epithelium, bulb) with or without direct infection is the most probable pathophysiological explanation of post-COVID-19 OD (Kirschenbaum et al. 2020; Vaira et al. 2020b; Xydakis et al. 2021). The persistence of postinfectious neurological inflammation may contribute to the development or aggravation of chronic neurological diseases such as Parkinson's disease, multiple sclerosis, or psychiatric outcomes (Morris 1985; Johnson-Lussenburg and Zheng 1987; Fazzini et al. 1992; Murray et al. 1992; Stewart et al. 1992; Cristallo et al. 1997; Arbour et al. 2000; Koyuncu et al. 2013; Cohen et al. 2020; Taquet et al. 2021). These patients should be followed up to document the development of neurological sequelae.

Moreover, approximately 10% reported parosmia and/or phantosmia following SARS-CoV-2 infection. These qualitative smell disorders usually involve unpleasant olfactory sensations (rotten eggs, sewage, smoke). While the exact pathomechanism of parosmia and phantosmia are still to be elucidated, parosmia is probably linked to altered peripheral input/central processing of olfactory stimuli (Iannilli et al. 2019). Importantly, patients with postviral OD and parosmia exhibit better recovery rates following olfactory training than those without parosmia (Liu et al. 2021). Follow-ups will determine to what extent parosmia predicts a better outcome.

Women's chemical senses were more affected than men during and after COVID-19 infection. Women typically have better scores in olfactory testing than men at baseline (Wang et al. 2019). However, in line with our results, studies have revealed that women exhibit a higher prevalence and a longer persistence of postviral OD (Liu et al. 2016; Sorokowski et al. 2019). Gender differences could be explained by a multitude of neuroendocrine, social, and cognitive factors (Sorokowski et al. 2019). We also found that older individuals have lower olfactory and gustatory sensitivities, especially during the acute phase of COVID-19.

Currently, there is no approved therapy specifically for COVID-19-induced OD, although experts agree that olfactory training could be prescribed for COVID-induced OD as it has a significant effect on olfactory function according to studies on other viral infections (Damm et al. 2014; Sorokowska et al. 2017; Doty 2019; Huart et al. 2021). Additionally, oral steroids, intranasal steroids and/or omega-3 supplements may be prescribed on an individual basis (Hopkins et al. 2021a). Most importantly, long-term follow-up of these patients will be necessary to assess other signs of neurological damage or spontaneous recovery, as recoveries can be possible after a year in other postviral OD (Lee et al. 2014).

2.5.1 Limitations

Given the cross-sectional design of the study, a recall bias is possible for all self-reported peri-SARS-CoV-2 infection values before or during the SARS-CoV-2 infection due to the 3- to 7-month gap. This study did not control for potential confounding factors such as race and level of education. Finally, the CPT requires further validation for its gustatory and trigeminal components, and it relies on substances found in participants' homes, which may lead to variation

in test results due to the differences in the brand, quality, or expiration date of substances and consequently, their ability to trigger equal sensorineural responses.

2.6 Conclusions

Nearly two thirds of SARS-CoV-2 infected patients had chemosensory impairments during their infection, and despite improvements, impairments persist in half of them 3–7 months after COVID-19. Quantitative and qualitative OD as well as persisting gustatory and trigeminal deficits were common in the cohort presented in this study. Given the frequency of these problems and the possible neurological underpinnings of these observations, it will be critical to understand the underlying mechanisms of these chemosensory dysfunctions, their evolution, and possible therapeutic options.

2.7 Funding

This work was supported by Fonds de recherche du Québec – Santé (chercheur boursier junior 2 #283144 to J.F.). N.B. and J.F. had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. F.G.L. is the recipient of a tier-2 Canada research Chair. All authors declare no conflict of interest.

2.8 Acknowledgments

We thank Josiane Rivard for preparing the online questionnaire; Cécilia Tremblay, Émilie Aubry-Lafontaine, and Frédérique Roy-Côté for data collection and the validation of the Chemosensory Perception Test; and all study participants and frontline healthcare workers facing the COVID-19 pandemic.

2.9 Conflict of Interest

FGL is the recipient of a tier-2 Canada research Chair. All authors declare no conflict of interest.

2.10 References – Article 1

Allen M, Poggiali D, Whitaker K, Marshall T, van Langen J, Kievit R. 2021. Raincloud plots: a multi-platform tool for robust data visualization. Wellcome Open Res. 4(63). doi:10.12688/wellcomeopenres.15191.2

- Andrews PJ, Pendolino AL, Ottaviano G, Scarpa B, Grant J, Gaudioso P, Bordin A, Marchese-Ragona R, Leoni D, Cattelan A, et al. 2020. Olfactory and taste dysfunction among mild-to-moderate symptomatic COVID-19 positive health care workers: an international survey. *Laryngosc Investig Otolaryngol*. 5(6):1019–1028.
- Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. 2000. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol*. 74(19):8913–8921.
- Aschenbrenner K, Hummel C, Teszmer K, Krone F, Ishimaru T, Seo HS, Hummel T. 2008. The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *Laryngoscope*. 118(1):135–144.
- Bilinska K, Butowt R. 2020. Anosmia in COVID-19: a bumpy road to establishing a cellular mechanism. *ACS Chem Neurosci*. 11(15):2152–2155. doi:10.1021/acchemneuro.0c00406
- Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. 2018. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci*. 12:386. Boscolo-Rizzo P, Guida F, Polesel J, Marcuzzo AV, Antonucci P, Capriotti V,
- Sacchet E, Cragolini F, D'Alessandro A, Zanelli E, et al. 2021. Self-reported smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a one-year prospective study. *Eur Arch Otorhino-laryngol*. 1–6. doi:10.1007/s00405-021-06839-w
- Butowt R, von Bartheld CS. 2020. Anosmia in COVID-19: underlying mechanisms and assessment of an olfactory route to brain infection. *Neuroscientist*.
- Capelli M, Gatti P. 2021. Anosmia in the first coronavirus disease 2019 outbreak in Europe: functional recovery after eight months. *J Laryngol Otol*. 135(3):224–228. <https://doi.org/10.1017/S0022215121000670>
- Carazo SLD, Villeneuve J, Martin R, Deshaies P, Denis G, Adib G, Tissot F, Dionne M, De Serres G. 2021. Characterization and evolution of infection control practices among SARS-CoV-2 infected healthcare workers of acute care hospitals and long-term care facilities in Quebec, Canada, Spring 2020. *Infect Contr Hospit Epidemiol*.
- Cavazzana A, Larsson M, Münch M, Hähner A, Hummel T. 2018. Postinfectious olfactory loss: a retrospective study on 791 patients. *Laryngoscope*. 128(1):10–15.
- Cohen ME, Eichel R, Steiner-Birmanns B, Janah A, Ioshpa M, Bar-Shalom R, Paul JJ, Gaber H, Skrahina V, Bornstein NM, Yahalom G. 2020. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Neurol*. 19(10):804–805.
- Cooper KW, Brann DH, Farruggia MC, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T, Weinreb C, Joseph PV, Larson ED, Parma V, Albers MW, Barlow LA, Datta SR, Di Pizio A. 2020. COVID-19 and the chemical senses: supporting players take center stage. *Neuron*. 107(2):219–233.

- Cristallo A, Gambaro F, Biamonti G, Ferrante P, Battaglia M, Cereda PM. 1997. Human coronavirus polyadenylated RNA sequences in cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. *New Microbiol.* 20(2):105–114.
- Croy I, Nordin S, Hummel T. 2014. Olfactory disorders and quality of life—an updated review. *Chem Senses.* 39(3):185–194.
- Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, Frey S, Charalampakis I, Beule A, Renner B, Hummel T, Hüttenbrink KB. 2014. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope.* 124(4):826–831.
- de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F, Verillaud B, Aparicio C, Wagner S, Gheusi G, Kergoat L, Kornobis E, Donati F, Cokelaer T, Hervochon R, Madec Y, Roze E, Salmon D, Bourhy H, Lecuit M, Lledo PM. 2021. COVID-19–related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med.* 13(596):eabf8396.
- Doty RL. Treatments for smell and taste disorders: a critical review. 2019. *Handb Clin Neurol.* 164:455–479.
- Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. 1984. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope.* 94(2 Pt 1):176–178.
- Doty RL, Wylie C, Potter M. 2021. Validation of the Waterless Empirical Taste Test (WETT®). *Behav Res Methods.* 53(2):864–873.
- Fazzini E, Fleming J, Fahn S. 1992. Cerebrospinal fluid antibodies to corona- virus in patients with Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 7(2):153–158.
- Gerkin R, Ohla K, Veldhuizen M, Joseph P, Kelly C, Bakke A, Steele K, Farruggia M, Pellegrino R, Pepino M, et al. 2021. Recent smell loss is the best predictor of COVID-19 among individuals with recent respiratory symptoms. *Chem Senses.* 46. doi:10.1093/chemse/bjaa081
- Gonzales GM, Cook MJ. 2007. Chapter 13—disorders of smell and taste. In: Schapira AHV, Byrne E, DiMauro S, et al., editors. *Neurology and clinical neuroscience*. Philadelphia (PA): Mosby. p. 171–177.
- Gori A, Leone F, Loffredo L, Cinicola BL, Brindisi G, De Castro G, Spalice A, Duse M, Zicari AM. 2020. COVID-19-related anosmia: the olfactory pathway hypothesis and early intervention. *Front Neurol.* 11:956.
- Hajikhani B, Calcagno T, Nasiri MJ, Jamshidi P, Dadashi M, Goudarzi M, Eshraghi AA, Mirsaeidi M. 2020. Olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a meta-analysis study. *Physiol Rep.* 8(18):e14578.

- Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, Thålin C. 2021. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA*. 325(19):2015–2016.
- Hintschich CA, Wenzel JJ, Hummel T, Hankir MK, Kühnel T, Vielsmeier V, Bohr C. 2020. Psychophysical tests reveal impaired olfaction but preserved gustation in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 10(9):1105–1107.
- Hopkins C, Alanin M, Philpott C, Harries P, Whitcroft K, Qureishi A, Anari S, Ramakrishnan Y, Sama A, Davies E, Stew B, Gane S, Carrie S, Hathorn I, Bhalla R, Kelly C, Hill N, Boak D, Nirmal Kumar B. 2021a. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic—BRS Consensus Guidelines. *Clin Otolaryngol*. 46(1):16–22.
- Hopkins C, Surda P, Vaira LA, Lechien JR, Safarian M, Saussez S, Kumar N. 2021b. Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic. *Rhinology*. 59(1):26–31.
- Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. 2020. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic—an observational cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 49(1):26.
- Huart C, Philpott CM, Altundag A, Fjaeldstad AW, Frasnelli J, Gane S, Hsieh JW, Holbrook EH, Konstantinidis I, Landis BN, et al. 2021. Systemic corticosteroids in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell dysfunction: an international view. *Int Forum Allergy Rhinol*. 11(7):1041–1046.
- Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, et al. 2016. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*. 56(1):1–30.
- Iannilli E, Leopold DA, Hornung DE, Hummel T. 2019. Advances in understanding parosmia: an fMRI study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 81(4):185–192.
- Johnson-Lussenburg CM, Zheng Q. 1987. Coronavirus and multiple sclerosis: results of a case/control longitudinal serological study. *Adv Exp Med Biol*. 218:421–429.
- Kelly M. 2012. Scent of a patient: an underestimated role in clinical practice? *Br J Gen Pract*. 62(600):378.
- Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, Rushing EJ, Keller E, Reimann RR, Frauenknecht KBM, Lichtblau M, Witt M, Hummel T, Steiger P, Aguzzi A, Frontzek K. 2020. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *Lancet*. 396(10245):166.
- Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, Muus JS, Schlosser RJ. 2016. The association between olfaction and depression: a systematic review. *Chem Senses*. 41(6):479–486.
- Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. 2013. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe*. 13(4):379–393.

- Landis BN, Frasnelli J, Croy I, Hummel T. 2010. Evaluating the clinical usefulness of structured questions in parosmia assessment. *Laryngoscope*. 120(8):1707–1713.
- Landis BN, Frasnelli J, Reden J, Lacroix JS, Hummel T. 2005. Differences between orthonasal and retronasal olfactory functions in patients with loss of the sense of smell. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 131(11):977–981.
- Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. 2003. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses*. 28(8):691–694.
- Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. 2004. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 114(10):1764–1769.
- Le Bon SD, Pisarski N, Verbeke J, Prunier L, Cavelier G, Thill MP, Rodriguez A, Dequanter D, Lechien JR, Le Bon O, Hummel T, Horoi M. 2021. Psychophysical evaluation of chemosensory functions 5 weeks after olfactory loss due to COVID-19: a prospective cohort study on 72 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 278:101–108. doi:10.1007/s00405-020-06267-2
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, Journe F, Marchant A, Jouffe L, Barillari MR, Cammaroto G, Circiu MP, Hans S, Saussez S. 2021. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J Intern Med*. 290(2):451–461.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, El Afia F, Distinguin L, et al. 2020. 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*. 277:2251–2261. doi:10.1007/s00405-020-05965-1
- Lee D, Lee W, Wee J, Kim JW. 2014. Prognosis of postviral olfactory loss: follow-up study for longer than one year. *Am J Rhinol Allergy*. 28(5):419–422. doi:10.2500/ajra.2014.28.4102.
- Liu J, Pinto JM, Yang L, Li L, Sun J, Miao X, Li K, Chen G, Wei Y. 2016. Gender difference in Chinese adults with post-viral olfactory disorder: a hospital-based study. *Acta Otolaryngol*. 136(9):976–981.
- Liu DT, Sabha M, Damm M, Philpott C, Oleszkiewicz A, Hähner A, Hummel T. 2021. Parosmia is associated with relevant olfactory recovery after olfactory training. *Laryngoscope*. 131(3):618–623.
- Lötsch J, Hummel T. 2019. Clinical usefulness of self-rated olfactory performance—a data science-based assessment of 6000 patients. *Chem Senses*. 44(6):357–364.
- Malaty J, Malaty IA. 2013. Smell and taste disorders in primary care. *Am Fam Phys*. 88(12):852–859.
- Mattes R, Cowart B, Schiavo M, Arnold C, Garrison B, Kare M, Lowry L. 1990. Dietary evaluation of patients with smell and/or taste disorders. *Am J Clin Nutr*. 51:233–240.

- Mazzatenta A, Neri G, D'Ardes D, De Luca C, Marinari S, Porreca E, Cipollone F, Vecchiet J, Falcicchia C, Panichi V, Origlia N, Di Giulio C. 2020. Smell and taste in severe Covid-19: self-reported vs. testing. *Front Med.* 7:589409.
- Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, Laue M, Schneider J, Brünink S, Greuel S, et al. 2021. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 24:168–175. doi:10.1038/s41593-020-00758-5
- Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. 2020. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 10(8):944–950. doi:10.1002/alr.22587
- Morris JA. 1985. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet.* 2(8449):273.
- Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Izquierdo-Domínguez A, Marin C, Klimek L, Wang DY, Liu Z. 2020. The loss of smell and taste in the COVID-19 outbreak: a tale of many countries. *Curr Allergy Asthma Rep.* 20(10):61.
- Murray RS, Brown B, Brian D, Cabirac GF. 1992. Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. *Ann Neurol.* 31(5):525–533.
- Parma V, Hannum ME, O'Leary M, Pellegrino R, Rawson NE, Reed DR, Dalton PH. 2021. SCENTinel 1.0: development of a rapid test to screen for smell loss. *Chem Senses.*
- Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, Cooper KW, Bouysset C, Pirastu N, Dibattista M, et al. 2020. More than smell. COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chem Senses.* 45(7):609–622. doi:10.1093/chemse/bjaa041
- Petrocelli M, Cutrupi S, Salzano G, Maglito F, Salzano FA, Lechien JR, Saussez S, Boscolo-Rizzo P, De Riu G, Vaira LA. 2021. Six-month smell and taste recovery rates in coronavirus disease 2019 patients: a prospective psychophysical study. *J Laryngol Otol.* 135(5):436–441.
- Saussez S, Sharma S, Thiriad A, Olislagers V, Vu Duc I, Le Bon SD, Khalife M, Hans S, De Riu G, Hopkins C, Lechien JR, Vaira LA, Marchant A. 2021. Predictive factors of smell recovery in a clinical series of 288 coronavirus disease 2019 patients with olfactory dysfunction. *Eur J Neurol.* 00:1–10. doi:10.1111/ene.14994
- Schiffman SS. 2007. Smell and taste. In: Birren JE, editor. *Encyclopedia of gerontology.* 2nd ed. New York (NY): Elsevier, 515–525.
- Sjölund S, Larsson M, Olofsson JK, Seubert J, Laukka EJ. 2017. Phantom smells: prevalence and correlates in a population-based sample of older adults. *Chem Senses.* 42(4):309–318.
- Solomon T. 2021. Neurological infection with SARS-CoV-2—the story so far. *Nat Rev Neurol.* 17(2):65–66.

Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. 2017. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*. 55(1):17–26.

Sorokowski P, Karwowski M, Misiak M, Marczak MK, Dziekan M, Hummel T, Sorokowska A. 2019. Sex differences in human olfaction: a meta-analysis. 10(242). doi:10.3389/fpsyg.2019.00242

Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. 2020. Olfactory dysfunction and sinonasal symptomatology in COVID-19: prevalence, severity, timing, and associated characteristics. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 163(1):114–120. doi:10.1177/0194599820929185

Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, Boscolo- Rizzo P. 2020. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic out- patients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*. 323(20):2089–2090.

Stewart JN, Mounir S, Talbot PJ. 1992. Human coronavirus gene expression in the brains of multiple sclerosis patients. *Virology*. 191(1):502–505.

Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 2021. 6-Month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID- 19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 8(5):P416–427.

Vaira LA, Hopkins C, Salzano G, Petrocelli M, Melis A, Cucurullo M, Ferrari M, Gagliardini L, Pipolo C, Deiana G, et al. 2020a. Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter-study. *Head Neck*. 42(7):1560–1569.

Vaira LA, Hopkins C, Sandison A, Manca A, Machouchas N, Turilli D, Lechien JR, Barillari MR, Salzano G, Cossu A, Saussez S, De Riu G. 2020b. Olfactory epithelium histopathological findings in long-term coronavirus disease 2019 related anosmia. *J Laryngol Otol*. 134(12):1123–1127.

Vaira LA, Salzano G, Petrocelli M, Deiana G, Salzano FA, De Riu G. 2020c. Validation of a self-administered olfactory and gustatory test for the re- motely evaluation of COVID-19 patients in home quarantine. *Head Neck*. 42(7):1570–1576.

von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. 2020. Prevalence of chemosensory dys- function in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis re- veals significant ethnic differences. *ACS Chem Neurosci*. 11(19):2944–2961.

Wang X, Zhang C, Xia X, Yang Y, Zhou C. 2019. Effect of gender on odor identification at different life stages: a meta-analysis. *Rhinology*. 57(5):322–330.

Weiss JJ, Attuquayefio T, White EB, Geng B, Handoko R, Herz RS, White TL, Iwasaki A, Grubaugh ND, Datta R, et al. 2020. 456. Implementing an at-home smell test for early assessment of COVID-19 in high-risk health- care workers. *Open Forum Infectious Dis*. 7(Suppl 1):S295–S296.

Whitcroft KL, Hummel T. 2020. Olfactory dysfunction in COVID-19: diagnosis and management. *JAMA*. 323(24):2512–2514.

Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. 2020. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 87:18–22.

Xydakis MS, Albers MW, Holbrook EH, Lyon DM, Shih RY, Frasnelli JA, Pagenstecher A, Kupke A, Enquist LW, Perlman S. 2021. Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications. *Lancet Neurol*. 20(9):753–761.

Yang J, Pinto JM. 2016. The epidemiology of olfactory disorders. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 4(2):130–141.

Chapitre 3 — Deuxième article

Le contenu de ce chapitre est présenté sous forme de manuscrit qui a été publié dans la revue Chemical Senses le 6 mai 2022.

Référence : **Nicholas Bussiere**, Jie Mei, Cindy Levesque-Boissonneault, Mathieu Blais, Sara Carazo, Francois Gros-Louis, Robert Laforce, Jr, Gaston De Serres, Nicolas Dupre, Johannes Frasnelli, Persisting chemosensory impairments in 366 healthcare workers following COVID-19: an 11-month follow-up, Chemical Senses, Volume 47, 2022, bjac010, <https://doi.org/10.1093/chemse/bjac010>

Les résultats présentés dans ce manuscrit ont également été partagés sous forme de présentation orale par N. Bussière en novembre 2021 au Canadian Society for Clinical Investigation - Clinician Investigator Trainee Association of Canada Annual Joint Meeting 2021 et présentation par affiche en avril 2022 à l'Association for Chemoreception Sciences Annual Meeting 2022.

Rôles des auteurs :

NB : Conception du protocole et du questionnaire, gestion de l'équipe de coauteurs, collecte et analyse des données, rédaction du manuscrit.

JM : Analyses de données, rédaction du manuscrit, révision du manuscrit.

CLB : Révision du manuscrit.

MB : Conception du protocole, révision du manuscrit.

SC : Conception du protocole, révision du manuscrit.

FGL : Conception du protocole, révision du manuscrit.

RL : Conception du protocole, révision du manuscrit.

GDS : Conception du protocole, révision du manuscrit.

ND : Conception du protocole, révision du manuscrit.

JF : Conception du protocole et du questionnaire, révision du manuscrit.

**Title: Persisting Chemosensory Impairments in 366 Healthcare Workers Following COVID-19:
An 11-Month Follow-up.**

Authors: Nicholas Bussiere^{1,2}; Jie Mei¹, PhD; Cindy Levesque-Boissonneault¹, MSc; Mathieu Blais³, PhD; Sara Carazo^{3,6}, MD, PhD; Francois Gros-Louis^{3,4}, PhD; Robert Jr Laforce^{3,7}, MD, PhD; Gaston De Serres^{3,5,6}, MD, PhD; Nicolas Dupre^{3,7}, MD, MSc, FRCP FAAN; Johannes Frasnelli¹, MD

¹ Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada

² Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

³ Centre Hospitalier Universitaire de Québec – Université Laval, Québec City, QC, Canada

⁴ Faculty of Medicine, Department of Surgery, Université Laval, Québec City, QC, Canada

⁵ Faculty of Medicine, Department of Social and Preventive Medicine, Université Laval, Québec City, QC, Canada

⁶ Institut National de Santé Publique du Québec, Québec City, QC, Canada

⁷ Faculty of Medicine, Department of Medicine, Université Laval, Québec City, QC, Canada

Corresponding Author :

Johannes Frasnelli MD,
Université du Québec à Trois-Rivières,
3351, boul. des Forges, C.P. 500,
Trois-Rivières, QC G9A 5H7 Canada
Email: johannes.a.frasnelli@uqtr.ca

3.1 Abstract

Olfactory and gustatory dysfunctions (OD, GD) are prevalent symptoms following COVID-19 and persist in 6%–44% of individuals post-infection. As only few reports have described their prognosis after 6 months, our main objective was to assess the prevalence of OD and GD 11-month post- COVID-19. We also aimed to determine intraclass correlation coefficients (ICC) of chemosensory self-ratings for the follow-up of chemosensory sensitivity.

We designed an observational study and distributed an online questionnaire assessing chemosensory function to healthcare workers with a RT-PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection 5- and 11-month post-COVID-19. Specifically, we assessed olfaction, gustation, and trigeminal sensitivity (10-point visual analog scale) and function (4-point Likert scale). We further measured clinically relevant OD using the Chemosensory Perception Test, a psychophysical test designed to provide a reliable remote olfactory evaluation.

We included a total of 366 participants (mean [SD] age of 44.8 (11.7) years old). They completed the last online questionnaire 10.6 months (0.7) after the onset of COVID-19 symptoms. Of all participants, 307 (83.9%) and 301 (82.2%) individuals retrospectively reported lower olfactory or gustatory sensitivity during the acute phase of COVID-19. At the time of evaluation, 184 (50.3%) and 163 (44.5%) indicated reduced chemosensory sensitivity, 32.2% reported impairment of olfactory function while 24.9% exhibited clinically relevant OD. Olfactory sensitivity had a high test–retest reliability (ICC: 0.818; 95% CI: 0.760–0.860).

This study suggests that chemosensory dysfunctions persist in a third of COVID-19 patients 11 months after COVID-19. OD appears to be a common symptom of post-COVID-19 important to consider when treating patients.

Keywords: COVID-19, olfaction, gustation, trigeminal, parosmia, observational study.

3.2 Introduction

The COVID-19 pandemic has been ongoing for over 2 years, and many advances have been made to further understand its pathogenesis and treatment (Aimrane et al. 2022; NIH 2022). The high rate of post-COVID-19 olfactory dysfunction (OD) has brought interest to the field of post-viral OD, yet many questions remain unanswered regarding the duration and pathophysiology of this symptom (Havervall et al. 2021). Even before the pandemic, viral infections of the upper respiratory tract (URTI) were known to be a major cause of OD (Temmel et al. 2002). For patients with persisting OD, impairment may be quantitative (e.g. anosmia, hyposmia) and/ or qualitative (e.g. parosmia, phantosmia; Welge-Lussen and Wolfensberger 2006). Both forms of OD may significantly decrease quality of life (QoL), and this impact gets worse as OD persists (Croy et al. 2014).

Initial presentation of COVID-19-induced OD is now well described: sudden loss affecting 50%–75% of infected individuals (Xydakis et al. 2021). For most individuals, quantitative OD is predominant, but some have reported parosmia (altered perception of real stimuli) and/or phantosmia (perception of odor in the absence of stimuli) in the acute phase (Islek et al. 2021; Kopishinskaia et al. 2021). Some individuals also present with other chemosensory alterations, such as gustatory dysfunction (GD; altered ability to taste sweet, sour, salty, bitter, or umami) or trigeminal dysfunction (TD; altered ability to perceive spiciness, freshness, carbonation; Parma et al. 2020; Tong et al. 2020; Mehraeen et al. 2021). Although most patients do recover within weeks from these dysfunctions, many remain symptomatic and their condition evolves into long-haul COVID-19 (Hopkins et al. 2020; Ferdenzi et al. 2021). Six months after the onset of symptoms, 5%–60% of patients suffer from persistent OD, and 10%–35% have persistent GD (Hopkins et al. 2021; Lechien et al. 2021; Petrocelli et al. 2021). Few studies reported the prevalence of TD, although a recent study that used psychophysical tests found a correlation between OD and TD at 6 months following a confirmed SARS-CoV-2 infection (Otte et al. 2022). This study could not establish a prevalence of TD due to their testing methods. Moreover, the prevalence of parosmia increases with time in COVID-19 patients, which is in line with the theory that qualitative dysfunctions following viral infection could result from faulty regeneration of olfactory sensory neurons (Schwob et al. 2017, 2020; Ohla et al. 2021). As described in a previous

report, 52%, 42%, and 23% of a cohort of healthcare workers with mild COVID-19 experienced OD, GD, and TD, respectively, at 5 months after the onset of COVID-19 (Bussiere et al. 2021). For other viruses, recovery of post-viral OD can be expected in up to 80% 1 year following the onset of infection (Lee et al. 2014). Therefore, long-term follow-up of patients is necessary to further understand the evolution of post-COVID-19 OD and eventually offer resources for clinicians and patients alike.

Although many patients with long-haul COVID-19 have persistent OD, very few studies describe the prognosis for such individuals past 6 months after symptom onset. Among these, approximately 25%–30% of individuals suffer from persistent subjective OD 1 year after COVID-19 (Boscolo-Rizzo et al. 2022a; Fortunato et al. 2022). Some groups have also compared the prevalence of objectively measured OD in COVID-19 patients and controls, finding a higher prevalence of OD, GD, and TD in the former group also 1 year after COVID-19 (Boscolo-Rizzo et al. 2021; Vaira et al. 2021b). However, a gap exists between subjectively reported OD and prevalence measured with psychophysical tests.

We followed up a cohort of healthcare workers with a PCR confirmed SARS-CoV-2 infection between 2020 February 12 and 2020 June 11, who consented to fill an online questionnaire and to self-report measurements from the Chemosensory Perception Test (CPT), a novel and easy to use olfactory test. Data for the first questionnaire from this cohort are published elsewhere (Bussiere et al. 2021). This present manuscript, therefore, compares data obtained at the first (mean: 4.9 months; range: 3–7 months) and the second (mean 10.6; range: 9–13 months) session collected from the same cohort (Bussiere et al. 2021). We will refer to the questionnaires from the first and second session as the 5- and 11-month questionnaires, respectively, to alleviate the text.

We had three specific objectives for this study: first, we aimed to determine the percentage of individuals who experience OD, GD, or TD 11 months after COVID-19. To do so, we used three different approaches to grasp different aspects of chemosensory dysfunction. Specifically, we assessed (a) the proportion of participants who indicated chemosensory sensitivity below levels prior to the infection (persistent reduction of chemosensory sensitivity); (b) the proportion of

participants who indicated chemosensory function was much or a bit worse than before the infection (impairment of chemosensory function); (c) the proportion of participants who had a result indicative of dysfunction in a semi-objective test (clinically relevant OD). Second, we aimed at identifying the factors that best predict OD 11 months after COVID-19. Third, we aimed to determine the test–retest reliability of subjective chemosensory ratings.

3.3 Methods

3.3.1 Standard protocol approvals, registrations, and patient consents

This study was reviewed and approved by the research ethics board of the CHU de Québec-Université Laval (MP- 20-2021-5228) and all protocols were reviewed by an independent Scientific Review Committee. This study complies with the Declaration of Helsinki for Medical Research involving Human Subjects. All participants provided an online informed consent prior to participation. The study received funding from the Fonds de recherche du Québec— Santé (FRQS). No compensation or incentive was offered to participants.

3.3.2 Participants

Healthcare workers with a positive SARS-CoV-2 PCR test were recruited among those who had completed the initial online questionnaire at 5 months after the onset of symptoms. Inclusion criteria were (1) completed the follow-up online questionnaire (2) did not report other respiratory diseases (bacterial or viral infection) within 2 weeks prior to questionnaire completion, chronic sinusitis, or traumatic brain injury, and (3) did not have a symptomatic SARS-CoV-2 reinfection (Figure 3.1).

3.3.4 Study design

Data were collected from March 1 to April 27, 2021. Up to four attempts were made via email to reach and recruit potential participants.

3.3.5 Online questionnaire

All participants were invited to complete an online questionnaire as introduced earlier (Bussiere et al. 2021). The questionnaire comprised items on chemosensory self-assessment including

demographic data, changes to medical history [based on the follow-up questionnaire of the Global Consortium on Chemosensory Research (Parma et al. 2020; Cecchetto et al. 2021)]. Finally, we remotely administered the CPT, a semi-objective test for chemosensory function (Bussiere et al. 2021; Annexe 2 - Supplementary 1).). Participants were able to choose to fill out the questionnaire in French or English.

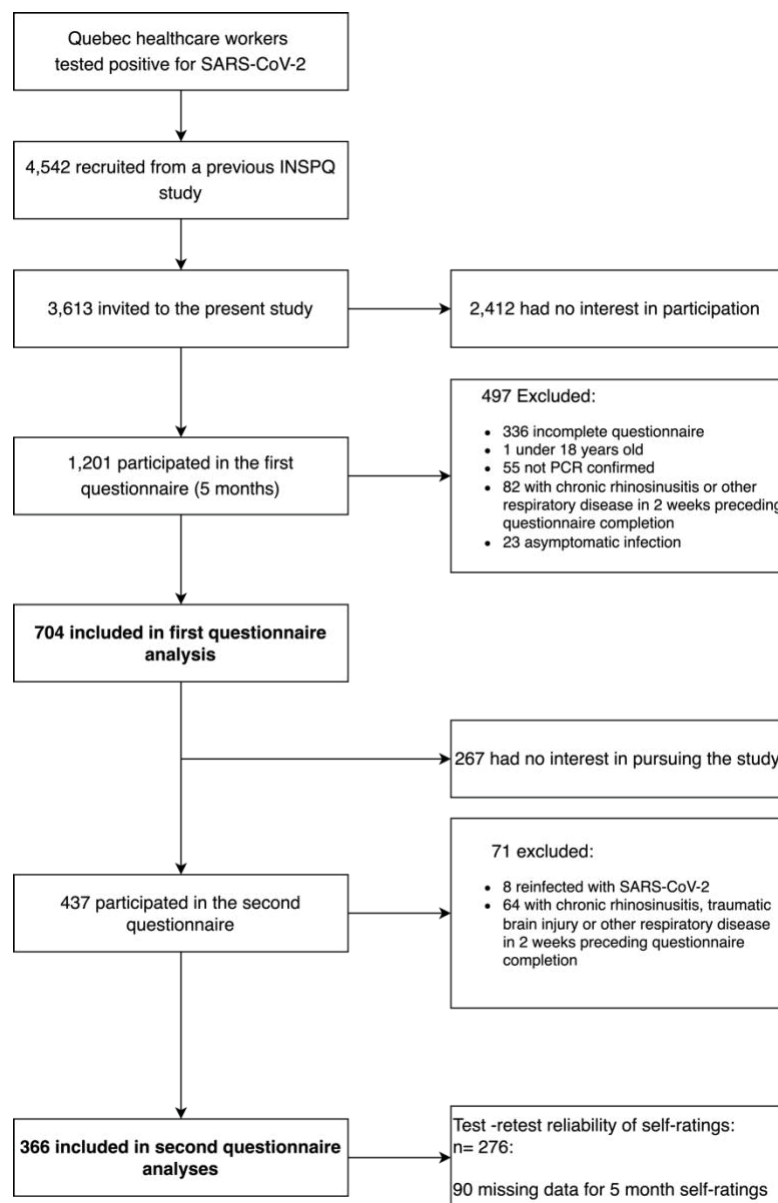


Figure 3.1 — Participant inclusion flow chart

INSPQ : Institut national de santé publique du Québec

3.3.6 Chemosensory self-assessment

Here, participants were asked to self-evaluate and report their olfactory (i.e. the ability to perceive the smell of flowers, soap, or garbage but not the flavor of food in the mouth), gustatory (i.e. the ability to perceive sweetness, sourness, saltiness, bitterness in the mouth), and trigeminal (i.e. the ability to perceive the spiciness of chili peppers, the cooling of menthol and the carbonation in soda) sensitivity using a 10-point visual analog scale (VAS) at four time points: (T0) before SARS-CoV-2 infection (i.e. baseline), (T1) during SARS-CoV-2 infection, (T2) at initial questionnaire completion (approximately 5 months after SARS-CoV-2 infection) and (T3) at last questionnaire completion (approximately 11 months after SARS-CoV-2 infection). This allowed us to determine if the individual subjectively exhibited full recovery; when a participant rated their current (at T3) ability to be lower than their self-evaluation at baseline (at T0; i.e. $T3 < T0$), they were classified as exhibiting (a) persistent reduction of chemosensory sensitivity. In addition, these data also allowed us to compare scores from one time point to another (i.e. T0 vs T2 vs T3). This set of questions was repeated from the first questionnaire.

Participants were then asked to compare their current (at T3) chemosensory function with those prior to the SARS-CoV-2 infection (T0), for which they may choose one of the following statements: (1) much worse, (2) a bit worse, (3) the same, (4) a bit better, and (5) much better. This set of questions was not present in the first questionnaire. Participants from categories (1) and (2) were classified as exhibiting (b) impairment of chemosensory function. For participants with self-reported OD or GD, we also collected information about the presence of current parosmia/ phantosmia or alterations in the 5 taste qualities (i.e. sweet, salty, sour, bitter, umami), respectively. Qualitative changes in olfaction and gustation were asked for in both questionnaires.

3.3.7 Chemosensory Perception Test (CPT)

Finally, we remotely administered the CPT. This olfactory test requires participants to smell specific household substances (peanut butter, jam, coffee) and report the perceived intensity of each on a 10-point VAS (Bussiere et al. 2021). Scores were obtained by calculating the mean score reported for the 3 substances. Based on earlier data, we classified participants

with a score lower or equal to 7 as exhibiting (c) clinically relevant OD (Bussiere et al. 2021). This test was conducted following both questionnaires.

3.3.8 Statistical Analysis

We used a custom Python script (Python 3.7.5, Python Software Foundation, <https://www.python.org>) and SPSS 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) to process raw questionnaire data. We used the Python script to merge results from the two questionnaires and SPSS Syntax to transform raw data. We analyzed, visualized, and processed data with SPSS 26.0, GraphPad Prism 8.3.1 (GraphPad Prism Software, San Diego, CA, USA), and Raincloud plots (Allen et al. 2021).

We performed Student's *t*-tests and chi-square tests to assess change in (a) chemosensory sensitivity, the prevalence of (b) persistent reduction of chemosensory sensitivity and of (c) clinically relevant OD from T2 to T3. To quantify the effects of COVID-19 on *chemosensory modality* (olfactory, gustatory, and trigeminal sensitivity) and *time point* (T0, T1, T2, T3), we computed repeated measures (rm) ANOVA with age as a covariate using answers from the second questionnaire only. To disentangle interactions, we carried out separate rmANOVA for individual chemosensory modalities and at T3 for the same factors. We used Greenhouse-Geisser corrections for sphericity and performed Tukey's multiple comparisons tests for post-hoc comparisons.

To determine differentiating characteristics between patients with and without impairment of chemosensory function at T3 after COVID-19 among those with reduction of chemosensory sensitivity during COVID-19, we performed a forward selection logistic regression to ascertain the effects of (1) age, (2) sex, (3) self-rated olfactory function at T0 as answered in the first questionnaire, (4) COVID-19 symptoms at T1 (fever, cough, dyspnea, chest pain, rhinorrhea, changes in food flavor, appetite loss, headache, myalgia, fatigue, diarrhea, abdominal pain, nausea; all reported in the first questionnaire), (5) chronic comorbidities with a prevalence of more than 5% in our sample (hypertension, obesity) and (6) qualitative OD (parosmia, phantosmia, waxing, and waning) at T2 as reported in the first questionnaire, on the likelihood of impairment of chemosensory function at T3 (only reported in the second questionnaire). We

did not include other chronic comorbidities in the model due to the presence of these conditions in less than 5% of our population (heart disease, diabetes mellitus, pulmonary disease, neurological disease, cancer). We also excluded the self-rated olfactory function at T1 from the model since it violated the assumption of linearity of the log odds.

Finally, subjective scales have been used widely in questionnaires to quantify the degree of COVID-19-related OD, yet few studies have analyzed the reliability of such measures in the context of the COVID-19 pandemic (Haxel et al. 2012; Parma et al. 2020; Prajapati et al. 2020; Biadsee et al. 2021). Measures of chemosensory sensitivity from T0 to T2 were repeated at the 5- and 11-month questionnaires and compared to determine the test–retest reliability of self-evaluation (complete data set for 276 participants). To assess the intra-rater reliability of self-reported chemosensory ratings, we calculated intraclass correlation coefficients (ICC) and their 95% confidence intervals (CI) based on a mean rating ($k = 2$), absolute agreement, two-way mixed-effects model. The ICC ranges from 0.00 (the absence of reliability) to 1.00 (perfect reliability). No standard values exist for acceptable reliability using ICC, but generally, values below 0.50 indicate poor reliability, between 0.50 and 0.75 indicate moderate reliability, between 0.75 and 0.90 indicate good reliability, and above 0.90 is excellent reliability (Koo and Li 2016).

For all statistical tests, we set the alpha type error was set at 0.05. We expressed all results as mean and SD unless otherwise specified.

3.4 Results

3.4.1 Study population

We included a total of 366 healthcare workers in this study. The average age of participants was 44.8 years old (SD: 11.7). Among them, 310 (84.7%) were women, and the majority (83.1%) were Caucasian. On average, participants completed the online questionnaire 10.6 months (SD: 0.7, range: 8.9–13.0) after the onset of COVID-19 symptoms. During the acute SARS-CoV-2 infection (T1), 307 (83.9%) and 301 (82.2%) reported lower olfactory and gustatory scores, respectively, compared to T0. Our study population had a higher prevalence of OD and

GD than the initial survey from which our participants were recruited [OD: ($\chi^2(1, N = 4,908) = 52.62, P < 0.001$); GD: ($\chi^2(1, N = 4,908) = 68.03, P < 0.001$)] (Table 3.1).

3.4.2 Self-rated chemosensory sensitivity

Average self-evaluated olfactory sensitivity at T3 was 7.6 (2.2), compared to 9.1 (1.1) at T0; a total of 184 participants (50.3%) indicated the persistent reduction of olfactory sensitivity. Average self-evaluated gustatory sensitivity was 8.0 (2.0) at T3, compared to 9.2 (1.5) at T0; a total of 163 participants (44.5%) indicated the persistent reduction of gustatory sensitivity. Average self-evaluated trigeminal sensitivity was 8.7 (1.7) at T3, compared to 9.0 (1.7) at T0; a total of 86 (23.5%) indicated the persistent reduction of trigeminal sensitivity.

Among 276 participants who had provided self-ratings at T2 and T3, the proportion of participants with persistent reduction of olfactory, gustatory, or trigeminal sensitivity did not change between T2 and T3 [olfaction: $\chi^2(1, N = 276) = 2.62, P = 0.11$; gustation: $\chi^2(1, N = 276) = 0.007, P = 0.93$; trigeminal: $\chi^2(1, N = 276) = 0.01, P = 0.92$]. However, olfactory ($t(275) = -3.91, P < 0.001, 11 \text{ months} > 5 \text{ months}$), but not gustatory ($t(275) = -0.673, P = 0.501$) or trigeminal ($t(275) = -0.798, P = 0.425$) scores increased from 5 to 11 months (Figure 3.2).

	Prevalence of self- reported OD in INSPQ study n (%)	Prevalence of self- reported GD in INSPQ study n (%)	Reduced olfactory sensitivity n (%)		Reduced gustatory sensitivity n (%)		Reduced trigeminal sensitivity n (%)		OD measured by CPT n (%)	Impaired olfactory function n (%)	Impaired gustatory function n (%)	Impaired trigeminal function n (%)
			Q1	Q2	Q1	Q2	Q1	Q2				
N	4542		366									
T1	2966 (65.3)	2748 (60.5)	307 (83.9)	306 (83.6)	301 (82.2)	297 (81.1)	175 (47.8)	196 (53.6)	-	-	-	-
T2	-	-	155 (56.2) *	242 (66.1)	123 (44.6) *	224 (61.2)	66 (23.9) *	133 (36.3)	108 (29.5)	-	-	-
T3	-	-	-	184 (50.3)	-	163 (44.5)	-	86 (23.5)	91 (24.9)	118 (32.2)	111 (30.3)	52 (14.2)

*n=276

Table 3.1 — Self-reported and semi-objectively measured chemosensory alterations

T1: during SARS-CoV-2 infection; T2: approximately 5 months after SARS-CoV-2 infection; T3: approximately 11 months after SARS-CoV-2 infection; Q1: Questionnaire, sent at T2; Q2: questionnaire sent at T3; OD: Olfactory dysfunction; GD: Gustatory dysfunction.; CPT: Chemosensory Perception Test; INSPQ: Institut National de santé publique du Québec.

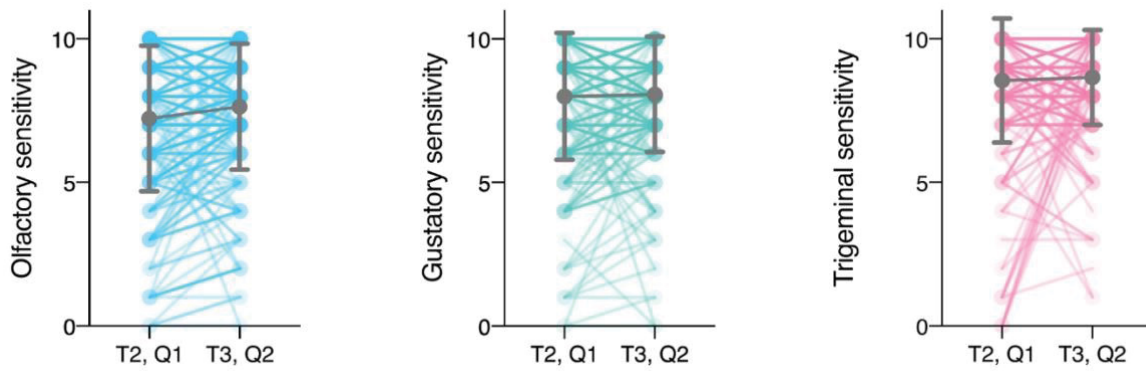


Figure 3.2 — Tendency plots for self-reported chemosensory ratings at 5 months and 11 months following COVID-19 infection

Comparing self-reported chemosensory scores collected at the 5- and 11-month questionnaires. T2, Q1: 5-month rating at the 5-month questionnaire; T3, Q2: 11-month rating at the 11-month questionnaire.

In fact, *chemosensory modality* ($F(2, 726) = 24.571, P < 0.001, \eta^2 = 0.063$; olfactory scores < gustatory scores < trigeminal scores; all $P < 0.001$) and *time point* ($F(3, 1089) = 48.88, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.119$; T1 scores < T2 scores < T3 scores < T0 scores, all $P < 0.001$) had an effect on self-ratings (Figure 3.3). More specifically, the effect of *time point* was the strongest for olfactory ratings ($F(3, 1089) = 61.677, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.145$; T1 < T2 < T3 < T0, all $P < 0.001$), followed by gustatory ratings ($F(3, 1089) = 48.654, P < 0.001, \eta_p^2 = 0.118$; T1 < T2 < T3 < T0, all $P < 0.001$), indicating that these two modalities evolve the most in time. For the trigeminal function, *time point* also influenced self-ratings, but the average self-rating at T3 was comparable to that of T0 [$F(3, 1089) = 3.506, P = 0.028, \eta_p^2 = 0.010$; T1 < T2 < T3 (all previous $P < 0.001$) = T0 (T3 vs T0: $P = 0.060$)], indicating a return to baseline trigeminal function.

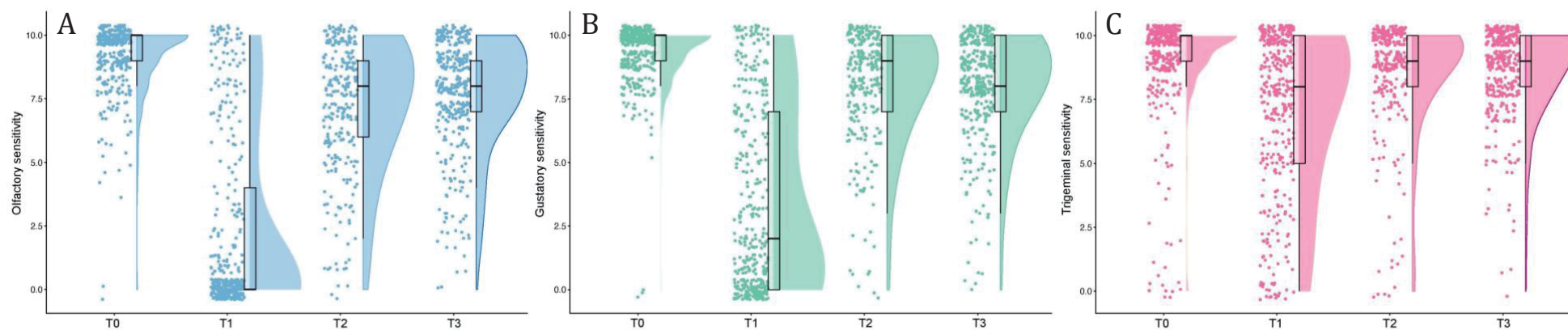


Figure 3.3 — Density distributions of self-reported chemosensory ratings (n= 366)

Raincloud plot representing self-reported scores for olfaction (A), gustation (B), and trigeminal (C) function before (T0), during (T1) and 5 (T2) and 11 (T3) months after COVID-19. Ratings from individual participants are displayed as dots. Boxplots show the first to third quartiles, horizontal line denotes the median, and whiskers denote 1.5 times interquartile range. Compared to baseline, self-reported scores of olfaction, gustation and trigeminal function were significantly lower during COVID-19 and have not fully returned to baseline values 11 months after COVID-19.

3.4.3 Subjective impairment of chemosensory function

When asked to compare T3 with T0, 118 (32.2%; 50 (13.7%): much worse; 68 (18.6%): a bit worse) participants reported persistent impairment of olfactory function, 111 (30.3%; 29 (7.9%): much worse; 82 (22.4%): a bit worse) persistent impairment of gustatory function and 52 (14.2%; 9 (2.5%): much worse; 43 (11.7%): a bit worse) reported persistent impairment of trigeminal function (Figure 3.4).

Among 118 participants with persistent impairment of olfactory function, a total of 68 (56.7%), 33 (28.0%), and 27 (22.9%) reported parosmia, phantosmia, or waxing and waning, respectively, at T3. At T2, 20 (16.9%), 27 (22.9%), and 21 (17.8%) had reported parosmia, phantosmia, or waxing and waning, respectively.

Among the 111 participants who reported worsened gustatory function at T3, bitter taste was the most affected quality (46.8%), followed by sweet (40.5%), salty (38.7%), umami (33.3%), and sour (32.4%). Among them, 9.9% report a combined GD involving all 5 taste qualities.

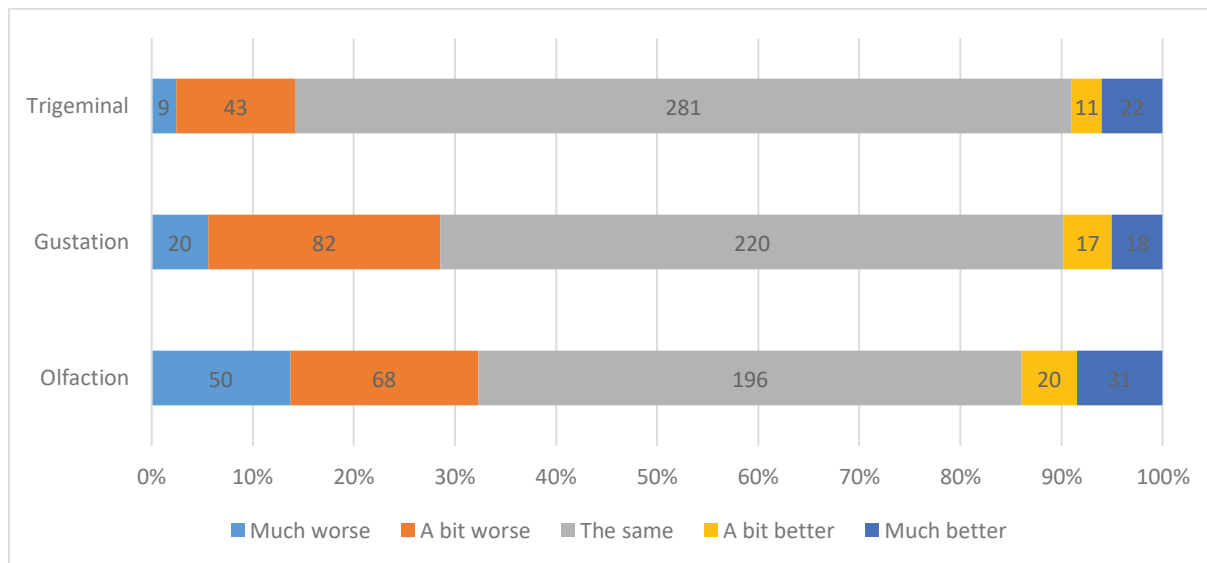


Figure 3.4 — Status of subjective chemosensory function at 11 months compared to before COVID-19 (n= 366)

3.4.4 Clinically relevant olfactory dysfunction

A total of 91 (24.9%) participants exhibited CPT scores equal to or less than 7 indicating clinically relevant OD at T3. Although this number was nominally down from 108 (29.5%) at T2, there was no difference in the proportions between both time points ($\chi^2(1, N = 366) = 1.93, P = 0.16$). Nevertheless, the average CPT score significantly increased by 0.45 points from T2 (6.9 points) to T3 (7.3 points).

3.4.5 Association between measures

Prediction of persistent impairment of olfactory function.

The logistic regression model was statistically significant ($\chi^2(3, N = 307) = 30.77, P < 0.001$) to predict persistent impairment of olfactory function; sensitivity and specificity of the model were, respectively, 0.92 and 0.21. Three variables were significantly associated with a higher likelihood of persistent impairment of olfactory function 11 months after COVID-19 (Table 3.2), namely (1) chest tightness at T1 (during infection), (2) dysgeusia at T1 (during infection), and (3) the presence of phantosmia at T2 (5 months after infection).

	Variable	b	P	95% C.I. for Odds Ratio		
				Lower	Odds Ratio	Upper
Variables included	Chest pain during COVID-19	0.563	<.001	1.05	1.76	2.94
	Dysgeusia during COVID-19	0.856	.007	1.26	2.35	4.39
	Phantomia at 5 months	0.754	.030	1.08	2.13	4.20
Variables excluded	Sex	-	.789	-	-	-
	Olfactory sensitivity rating before COVID-19	-	.553	-	-	-
	Participant age	-	.755	-	-	-
	Fever during COVID-19	-	.299	-	-	-
	Dry cough during COVID-19	-	.214	-	-	-
	Productive cough during COVID-19	-	.933	-	-	-
	Dyspnea during COVID-19	-	.405	-	-	-
	Rhinorrhea during COVID-19	-	.520	-	-	-
	Odynophagia during COVID-19	-	.338	-	-	-
	Appetite loss during COVID-19	-	.923	-	-	-
	Headache during COVID-19	-	.447	-	-	-
	Myalgia during COVID-19	-	.111	-	-	-
	Fatigue during COVID-19	-	.928	-	-	-
	Diarrhea during COVID-19	-	.326	-	-	-
	Abdominal pain during COVID-19	-	.211	-	-	-
	Nausea during COVID-19	-	.448	-	-	-
	Parosmia at 5 months	-	.707	-	-	-
	Hypertension	-	.510	-	-	-
	Obesity	-	.447	-	-	-

Table 3.2 — Logistic regression model predicting persisting olfactory dysfunction at 11 months following COVID-19) (n= 307)

Test-retest reliability of subjective chemosensory ratings.

Self-ratings from the first and second questionnaires correlated significantly at each of three repeated time points (T0, T1, and T2), and olfaction had the highest correlation coefficients. Notably, for olfaction, the average- measures of the ICC were 0.635 (95% CI: 0.552–0.703), 0.927 (0.908–0.941), and 0.818 (95% CI: 0.760–0.860), respectively, for T0, T1, and T2 indicating high test–retest reliability. Gustation [T0: 0.332 (0.180–0.456); T1: 0.809 (0.865–0.910); T2: 0.661 (0.494–0.764)] and trigeminal function [T0: 0.388 (0.248–0.502); T1: 0.607 (0.515–0.681); T2: 0.320 (0.143–0.461)] had somewhat lower test–retest reliability (Table 3.3).

	Olfaction		Gustation		Trigeminal	
	ICC* (95% CI)	Spearman's	ICC* (95% CI)	Spearman's	ICC* (95% CI)	Spearman's
T0 Before COVID (n=366)	0.635 (0.552 - 0.703)	0.577**	0.332 (0.180 - 0.456)	0.539**	0.388 (0.248 - 0.502)	0.379**
T1 During COVID (n=366)	0.927 (0.908 - 0.941)	0.816**	0.809 (0.865 - 0.910)	0.796**	0.607 (0.515 - 0.681)	0.446**
T2 At 5 months (n= 276)	0.818 (0.760 - 0.860)	0.701**	0.661 (0.494 - 0.764)	0.579**	0.320 (0.143 - 0.461)	0.346**

*Two-way mixed effects, absolute agreement, single rater

** P < .001

Table 3.3 — Intraclass correlation coefficients and Spearman's correlation coefficients for olfactory, gustatory, and trigeminal subjective ratings at 5 and 11 months

3.5 Discussion

This study was carried out 11 months after RT-PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection and revealed three major results. First, we found that a considerable proportion of participants still exhibited chemosensory loss of different degrees. Specifically, (a) we observed persistent reduction of olfactory (gustatory, trigeminal) sensitivity in 50% (45%, 24%) of participants, i.e. ratings had not yet returned to levels before the infection; (b) roughly a third of participants exhibited persistent olfactory and gustatory impairment; this was one out of seven for the trigeminal system; (c) roughly one-quarter of participants had test scores indicative of clinically relevant OD. Second, we observed that the presence of (a) chest tightness and (b) subjective dysgeusia during COVID-19 as well as (c) the presence of phantosmia at 5 months were predictors for persistent olfactory impairment at 11 months. Third, we observed that the measures we used exhibited good test–retest reliability, especially for olfactory measures.

Our sample roughly exhibited 20% higher rates of reduced olfactory and sensitivity during the acute phase of COVID-19 than the initial survey respondents. Therefore, OD and GD prevalence reported in this study are probably overestimated, but it would be difficult to determine exactly how the recovery rates might differ from participating and non-participating individuals. 32% of participants exhibited persistent OD and 25% exhibited a CPT score indicating clinical OD. The prevalence of parosmia in individuals with post-COVID-19 OD has been reported to be in the range of 7%–93% in varying degrees of severity (Parma et al. 2020; Hopkins et al. 2021). In this cohort, the prevalence of parosmia was at 17% at 5 months after the infection and rose to over 50% at 11 months (Bussiere et al. 2021). This is in line with a recent study that reported increasing incidence of parosmia in individuals recovering from long-haul COVID-19 (Ohla et al. 2021). This finding is particularly important, as parosmia has been associated with a better olfactory outcome following olfactory training, but if unresolved, it may be a much greater source of distress than isolated hyposmia (Muller et al. 2006; Liu et al. 2021). Furthermore, an important proportion of COVID-19 patients also reported phantosmia and waxing and waning of olfactory function, although these chemosensory dysfunctions have not been associated with a better outcome (Reden et al. 2007). These qualitative changes could indicate ongoing modifications in the olfactory epithelium or in higher-order processing networks (Leopold 2002;

Iannilli et al. 2019). Among all participants, olfactory function measured with a semi-objective test nominally increased between 5 months and 11 months; yet no significant difference was found in OD prevalence at 5 and 11 months using this tool. This could be interpreted as an increase in qualitative disorders combined with improved olfactory sensitivity, or lower spontaneous recovery rates for those with more severe deficits while others with milder and clinically irrelevant forms continue to recuperate.

We found that 30% of the participants in the cohort exhibited persistent GD, with bitter as the most affected taste quality. One study on taste thresholds in COVID-19 patients found that the threshold was increased for sweet, sour, and bitter, but they were decreased for salty in the acute phase (Asadi et al. 2021). Individuals with taste dysfunction have also reported qualitative taste alterations, such as phantogeusia and parageusia (Ercoli et al. 2021). TD at 11 months was reported by less than 15% of participants. According to a recent study, impaired trigeminal function could play a role in local inflammatory response, which may in turn influence recovery (Cecchetto et al. 2021).

We explored chemosensory alterations in three different ways: A relatively high number of individuals reported at least slight alterations in chemosensitivity compared to baseline when using VAS ratings. Prevalence of self-reported chemosensory dysfunction was higher when it was calculated from the difference from baseline scores on the VAS compared to direct self-report on the Likert scale (a bit worse or much worse compared to baseline). Therefore, even though a large proportion of individuals with post-COVID-19 chemosensory alterations might feel like their senses are not back to normal, only some of these have more severe dysfunctions. The CPT could have allowed for a more precise self-evaluation of olfaction, as participants had to use their sense of smell and immediately reflect on their performance in perceiving odors. Therefore, participants might believe their sense of smell was inferior to what they remembered it used to be (subjective OD), when presented with a smell on which to focus, some participants would rate their perception to be functional enough. The CPT does have its limitations, especially when administered to normosmic or very slightly hyposmic individuals (Bussiere et al. 2021). If clinicians wish to follow-up olfactory complaints with no access to psychophysical testing, they

should do so using the same measure, as the presence or degree of OD may vary depending on the wording of the question.

Few clinical measures proved to be good indicators of olfactory prognostic following COVID-19-induced OD, in line with other reports (Saussez et al. 2021a; Coelho et al. 2022). In our study, the presence of (a) chest tightness and (b) taste disorders during acute COVID-19 as well as (c) the presence of phantosmia at 5 months were significantly associated with a higher chance of persisting OD at 11 months. The links between these variables remain speculative. Chest tightness may indicate a more severe form of COVID-19, although OD was not associated with a more severe course of COVID-19, nor were the other symptoms indicative of more severe COVID-19 (associated with persistence of OD (abdominal pain, dyspnea, anorexia, diarrhea, or fatigue; Foster et al. 2020; He et al. 2020; Mudatsir et al. 2020). We do not have data on hospitalization rates in this cohort to accurately assess the severity of the disease. Participants may mistake lack of flavor perception due to reduced retronasal olfaction caused by OD as taste problems in the acute phase of COVID-19 (Spence 2015; Kakutani et al. 2017; Liu et al. 2020). This finding could either be due to more severe olfactory loss being related to longer duration of the symptom, or that GD does influence olfactory recovery by unknown mechanisms. Finally, although the pathomechanism of phantosmia is still unknown, one could expect that a more severe inflammatory reaction in the olfactory cleft may cause phantosmia and could take more time to recover (Eliezer et al. 2020). One study found that patients with lower levels of salivary and nasal immunoglobulins G at 60-days following COVID-19 had worse olfactory outcomes, which hints to a role in local immune response in the pathogenesis of post-COVID-19 OD (Saussez et al. 2021a). Accordingly, we found that the presence of phantosmia increased the likelihood of OD persistence. While this further suggests a role of immune local response in the evolution of persistent chemosensory disorders, more research must be conducted to accurately identify patients with a better chance of olfactory recovery. More studies will be required to validate the link between these variables, especially between qualitative OD and olfactory recovery. Meanwhile, clinicians can only continue to encourage their patients with persisting OD to try olfactory training and/or intranasal corticosteroid sprays following the resolution of the infection (Huart et al. 2021; Saussez et al. 2021b; Vaira et al. 2021a).

Olfactory subjective ratings had a very good test–retest reliability in our study population. Psychophysical evaluations do remain the ideal method to measure all chemosensory disorders but the use of a 10-point VAS may have some value in monitoring OD, especially in large populations or in a social distancing setting. Previous studies have found self-ratings of olfactory function to have a poor reliability and low correlation with objective testing (Lotsch and Hummel 2019). However, our findings suggest self-ratings could be a good alternative for clinicians with limited time or a difficult access to objective testing. These findings can be explained in the context of follow-up, especially following COVID-19, where patients are more likely to notice changes in their sense of smell through increased self-awareness of symptoms. A previous study also reported a good correlation between VAS- reported OD and the Brief Smell Identification Test (BSIT), a validated psychophysical olfactory test (Doty et al. 1996; Prajapati et al. 2020). In our study, gustatory ratings had a moderate test–retest reliability, and trigeminal had a poor test–retest reliability. This difference between chemosensory modalities was probably influenced by how well individuals understood the relation between the different sensations and each chemosensory modality. Indeed, the trigeminal system is a much less known system, and gustation is often mixed with retronasal olfaction (Deems et al. 1991; Spielman and Lischka 2004). It was reported that patients with self-reported gustatory function often had normal taste function following COVID-19 when tested with a validated psychophysical test (Boscolo-Rizzo et al. 2022b). In consequence, despite providing specific definitions and examples for all three chemosensory modalities prior to rating, awareness, and accuracy were lower for gustation and trigeminal sensations, possibly demonstrating the need for patient’s education when they present with chemosensory disorders.

3.5.1 Limitations

A major limitation of this study was the absence of a commonly used psychophysical test to assess the extent of chemosensory dysfunction. Therefore, our results obtained with the CPT were more difficult to compare directly with other studies using psychophysical testing and subject to various factors, such as substance brand, expiration date, and user. These results should therefore be interpreted with caution and not on an individual test result basis. Unfortunately, in clinical practice, psychophysical evaluations are seldom used for the diagnosis

and follow-up of chemosensory impairments, which are mostly treated based on subjective assessments. While we encourage the use of validated psychophysical tests in primary care, neurology, and ENT clinics, findings in this study confirmed the reliability of questioning olfactory functions subjectively especially in the context of follow-up of COVID-19 patients. An additional limitation of this study was the high prevalence of chemosensory disorders during the acute phase of COVID-19. Indeed, we observed higher participation rates among individuals with chemosensory disorders than those who have either recovered or simply never noticed any OD, GD, or TD. Our study sample had a 20% higher rate of OD and GD during the acute phase of COVID-19, thus probably over estimating prevalence of persisting chemosensory disorders at 11 months. Finally, the risk of recall bias is present, notably regarding sensitivity ratings, which is why we sought to compare answers from both questionnaires to assess the reliability of such measures.

3.6 Conclusion

In this study, there was a limited improvement from 5 to 11 months after COVID-19 infection with a third of patients reporting persistent chemosensory dysfunctions. Prevalence of parosmia and phantosmia increased significantly from 5- to 11-month post-infection, possibly indicating changes in the olfactory epithelium. More studies on the physiopathology underlying post-COVID-19 OD are necessary to develop better treatments and interventions for the patients with persisting chemosensory dysfunctions.

3.7 Acknowledgements

We thank study participants and Josiane Rivard for preparing the online questionnaire.

3.8 Funding

This work was supported financially by the Fonds de recherche du Québec—Santé (chercheur-boursier junior 2 #283144 to JF).

3.9 Conflict of interest

All authors have full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. FGL is the recipient of a tier-2 Canada Research Chair. No author declares any conflict of interest.

3.10 References – Article 2

Aimrane, A., Laaradia, M. A., Sereno, D., Perrin, P., Draoui, A., Bougadir, B., Hadach, M., Zahir, M., Fdil, N., El Hiba, O., El Hidan, M. A. and Kahime, K. (2022). "Insight into COVID-19's epidemiology, pathology, and treatment." *Heliyon* **8**(1): e08799-e08799.

Allen, M., Poggiali, D., Whitaker, K., Marshall, T. R., van Langen, J. and Kievit, R. A. (2021). "Raincloud plots: a multi-platform tool for robust data visualization." *Wellcome Open Research* **4**(63).

Asadi, M. M., Shankayi, Z., Bahrami, F., Mohammadzadeh, T., Amini, H. and Naderi, M. (2021). "Quantitative analysis of taste disorder in COVID-19 patients, the hypersensitivity to salty quality." *New Microbes New Infect* **43**: 100919.

Biadsee, A., Dagan, O., Ormianer, Z., Kassem, F., Masarwa, S. and Biadsee, A. (2021). "Eight-month follow-up of olfactory and gustatory dysfunctions in recovered COVID-19 patients." *Am J Otolaryngol* **42**(4): 103065.

Boscolo-Rizzo, P., Guida, F., Polesel, J., Marcuzzo, A. V., Antonucci, P., Capriotti, V., Sacchet, E., Cragnolini, F., D'Alessandro, A., Zanelli, E., Marzolino, R., Lazzarin, C., Tofanelli, M., Gardenal, N., Borsetto, D., Hopkins, C., Vaira, L. A. and Tirelli, G. (2022a). "Self-reported smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a one-year prospective study." *Eur Arch Otorhinolaryngol* **279**(1): 515-520.

Boscolo-Rizzo, P., Hummel, T., Hopkins, C., D'Alessandro, A., Menini, A., Dibattista, M. and Tirelli, G. (2022b). "Comprehensive Chemosensory Psychophysical Evaluation of Self-reported Gustatory Dysfunction in Patients With Long-term COVID-19: A Cross-sectional Study." *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*.

Boscolo-Rizzo, P., Hummel, T., Hopkins, C., Dibattista, M., Menini, A., Spinato, G., Fabbri, C., Emanuelli, E., D'Alessandro, A., Marzolino, R., Zanelli, E., Cancellieri, E., Cargnelutti, K., Fadda, S., Borsetto, D., Vaira, L. A., Gardenal, N., Polesel, J. and Tirelli, G. (2021). "High prevalence of long-term olfactory, gustatory, and chemesthesis dysfunction in post-COVID-19 patients: a matched case-control study with one-year follow-up using a comprehensive psychophysical evaluation." *Rhinology* **59**(6): 517-527.

Bussiere, N., Mei, J., Levesque-Boissonneault, C., Blais, M., Carazo, S., Gros-Louis, F., De Serres, G., Dupre, N. and Frasnelli, J. (2021). "Chemosensory Dysfunctions Induced by COVID-19 Can Persist up to 7 Months: A Study of Over 700 Healthcare Workers." *Chem Senses* **46**.

Cecchetto, C., Di Pizio, A., Genovese, F., Calcinoni, O., Macchi, A., Dunkel, A., Ohla, K., Spinelli, S., Farruggia, M. C., Joseph, P. V., Menini, A., Cantone, E., Dinnella, C., Cecchini, M. P., D'Errico, A., Mucignat-Caretta, C., Parma, V. and Dibattista, M. (2021). "Assessing the extent and timing of chemosensory impairments during COVID-19 pandemic." *Sci Rep* **11**(1): 17504.

Coelho, D. H., Reiter, E. R., Budd, S. G., Shin, Y., Kons, Z. A. and Costanzo, R. M. (2022). "Predictors of smell recovery in a nationwide prospective cohort of patients with COVID-19." *Am J Otolaryngol* **43**(1): 103239.

Croy, I., Nordin, S. and Hummel, T. (2014). "Olfactory disorders and quality of life--an updated review." *Chem Senses* **39**(3): 185-194.

Deems, D. A., Doty, R. L., Settle, R. G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A. F., Kimmelman, C. P., Brightman, V. J. and Snow, J. B., Jr. (1991). "Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **117**(5): 519-528.

Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope*. 1996;106(3 Pt 1):353–356.

Eliezer, M., Hamel, A. L., Houdart, E., Herman, P., Housset, J., Jourdain, C., Eloit, C., Verillaud, B. and Hautefort, C. (2020). "Loss of smell in patients with COVID-19: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts." *Neurology* **95**(23): e3145-e3152.

Ercoli, T., Masala, C., Pinna, I., Orofino, G., Solla, P., Rocchi, L. and Defazio, G. (2021). "Qualitative smell/taste disorders as sequelae of acute COVID-19." *Neurol Sci* **42**(12): 4921-4926.

Ferdenzi, C., Bousquet, C., Aguera, P. E., Dantec, M., Daude, C., Fornoni, L., Fournel, A., Kassan, A., Mantel, M., Moranges, M., Moussy, E., Richard Ortegon, S., Rouby, C. and Bensafi, M. (2021). "Recovery From COVID-19-Related Olfactory Disorders and Quality of Life: Insights From an Observational Online Study." *Chem Senses* **46**.

Fortunato, F., Martinelli, D., Iannelli, G., Milazzo, M., Farina, U., Di Matteo, G., De Nittis, R., Ascatigno, L., Cassano, M., Lopalco, P. L. and Prato, R. (2022). "Self-reported olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 patients: a 1-year follow-up study in Foggia district, Italy." *BMC Infect Dis* **22**(1): 77.

Foster, K. J., Jauregui, E., Tajudeen, B., Bishehsari, F. and Mahdavinia, M. (2020). "Smell loss is a prognostic factor for lower severity of coronavirus disease 2019." *Ann Allergy Asthma Immunol* **125**(4): 481-483.

Havervall, S., Rosell, A., Phillipson, M., Mangsbo, S. M., Nilsson, P., Hober, S. and Thalin, C. (2021). "Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers." *JAMA* **325**(19): 2015-2016.

Haxel, B. R., Bertz-Duffy, S., Fruth, K., Letzel, S., Mann, W. J. and Muttray, A. (2012). "Comparison of subjective olfaction ratings in patients with and without olfactory disorders." *J Laryngol Otol* **126**(7): 692-697.

He, X., Cheng, X., Feng, X., Wan, H., Chen, S. and Xiong, M. (2020). "Clinical Symptom Differences Between Mild and Severe COVID-19 Patients in China: A Meta-Analysis." *Front Public Health* **8**: 561264.

Hopkins, C., Surda, P., Vaira, L. A., Lechien, J. R., Safarian, M., Saussez, S. and Kumar, N. (2021). "Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic." *Rhinology* **59**(1): 26-31.

Hopkins, C., Surda, P., Whitehead, E. and Kumar, B. N. (2020). "Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study." *J Otolaryngol Head Neck Surg* **49**(1): 26.

Huart, C., Philpott, C. M., Altundag, A., Fjaeldstad, A. W., Frasnelli, J., Gane, S., Hsieh, J. W., Holbrook, E. H., Konstantinidis, I., Landis, B. N., Macchi, A., Mueller, C. A., Negoias, S., Pinto, J. M., Poletti, S. C., Ramakrishnan, V. R., Rombaux, P., Vodicka, J., Welge-Luessen, A., Whitcroft, K. L. and Hummel, T. (2021). "Systemic corticosteroids in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell dysfunction: an international view." *Int Forum Allergy Rhinol* **11**(7): 1041-1046.

Iannilli, E., Leopold, D. A., Hornung, D. E. and Hummel, T. (2019). "Advances in Understanding Parosmia: An fMRI Study." *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* **81**(4): 185-192.

Islek, A. and Balci, M. K. (2021). "Phantosmia with COVID-19 Related Olfactory Dysfunction: Report of Nine Case." *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*: 1-3.

Kakutani, Y., Narumi, T., Kobayakawa, T., Kawai, T., Kusakabe, Y., Kunieda, S. and Wada, Y. (2017). "Taste of breath: the temporal order of taste and smell synchronized with breathing as a determinant for taste and olfactory integration." *Sci Rep* **7**(1): 8922.

Koo, T. K. and Li, M. Y. (2016). "A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research." *J Chiropr Med* **15**(2): 155-163.

Kopishinskaia, S., Lapshova, D., Sherman, M., Velichko, I., Voznesensky, N. and Voznesenskaia, V. (2021). "Clinical Features in Russian Patients with COVID-Associated Parosmia/Phanthosmia." *Psychiatr Danub* **33**(Suppl 9): 130-136.

Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Beckers, E., Mustin, V., Ducarme, M., Journe, F., Marchant, A., Jouffe, L., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Circiu, M. P., Hans, S. and Saussez, S. (2021). "Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients." *J Intern Med* **290**(2): 451-461.

Lee, D. Y., Lee, W. H., Wee, J. H. and Kim, J. W. (2014). "Prognosis of postviral olfactory loss: follow-up study for longer than one year." *Am J Rhinol Allergy* **28**(5): 419-422.

Leopold, D. (2002). "Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment." *Chem Senses* **27**(7): 611-615.

Liu, D. T., Besser, G., Renner, B., Seyferth, S., Hummel, T. and Mueller, C. A. (2020). "Retronasal olfactory function in patients with smell loss but subjectively normal flavor perception." *Laryngoscope* **130**(7): 1629-1633.

Liu, D. T., Sabha, M., Damm, M., Philpott, C., Oleszkiewicz, A., Hahner, A. and Hummel, T. (2021). "Parosmia is Associated with Relevant Olfactory Recovery After Olfactory Training." *Laryngoscope* **131**(3): 618-623.

Lotsch, J. and Hummel, T. (2019). "Clinical Usefulness of Self-Rated Olfactory Performance-A Data Science-Based Assessment of 6000 Patients." *Chem Senses* **44**(6): 357-364.

Mehraeen, E., Behnezhad, F., Salehi, M. A., Noori, T., Harandi, H. and SeyedAlinaghi, S. (2021). "Olfactory and gustatory dysfunctions due to the coronavirus disease (COVID-19): a review of current evidence." *Eur Arch Otorhinolaryngol* **278**(2): 307-312.

Mudatsir, M., Fajar, J. K., Wulandari, L., Soegiarto, G., Ilmawan, M., Purnamasari, Y., Mahdi, B. A., Jayanto, G. D., Suhendra, S., Setianingsih, Y. A., Hamdani, R., Suseno, D. A., Agustina, K., Naim, H. Y., Muchlas, M., Alluza, H. H. D., Rosida, N. A., Mayasari, M., Mustofa, M., Hartono, A., Aditya, R., Prastiwi, F., Meku, F. X., Sitio, M., Azmy, A., Santoso, A. S., Nugroho, R. A., Gersom, C., Rabaan, A. A., Masyeni, S., Nainu, F., Wagner, A. L., Dhama, K. and Harapan, H. (2020). "Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis." *F1000Res* **9**: 1107.

Muller, A., Landis, B. N., Platzbecker, U., Holthoff, V., Frasnelli, J. and Hummel, T. (2006). "Severe chemotherapy-induced parosmia." *Am J Rhinol* **20**(4): 485-486.

NIH.CoronavirusDisease2019(COVID-19)TreatmentGuidelines.2022 [accessed 2022 Apr 1]. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

Ohla, K., Veldhuizen, M. G., Green, T., Hannum, M. E., Bakke, A. J., Moein, S. T., Tognetti, A., Postma, E. M., Pellegrino, R., Hwang, L.-D., Albayay, J., Koyama, S., Nolden, A., Thomas- Danguin, T., Mucignat-Caretta, C., Menger, N. S., Croijmans, I., Öztürk, L., Yanık, H., Pierron, D., Pereda-

Loth, V., Nunez-Parra, A., Pineda, A. M. M., Gillespie, D., Farruggia, M. C., Cecchetto, C., Fornazieri, M. A., Philpott, C., Voznessenskaya, V., Cooper, K., Dominguez, P. R., Calcinoni, O., de Groot, J., Boesveldt, S., Bhutani, S., Weir, E. M., Exten, C., Joseph, P. V., Parma, V., Hayes, J. E. and Niv, M. Y. (2021). "Increasing incidence of parosmia and phantosmia in patients recovering from COVID-19 smell loss." medRxiv: 2021.2008.2028.21262763.

Otte, M. S., Bork, M. L., Zimmermann, P. H., Klusmann, J. P. and Luers, J. C. (2022). "Patients with COVID-19-associated olfactory impairment also show impaired trigeminal function." *Auris Nasus Larynx* **49**(1): 147-151.

Parma, V., Ohla, K., Veldhuizen, M. G., Niv, M. Y., Kelly, C. E., Bakke, A. J., Cooper, K. W., Bouysset, C., Pirastu, N., Dibattista, M., Kaur, R., Liuzza, M. T., Pepino, M. Y., Schopf, V., Pereda-Loth, V., Olsson, S. B., Gerkin, R. C., Rohlf's Dominguez, P., Albayay, J., Farruggia, M. C., Bhutani, S., Fjaeldstad, A. W., Kumar, R., Menini, A., Bensafi, M., Sandell, M., Konstantinidis, I., Di Pizio, A., Genovese, F., Ozturk, L., Thomas-Danguin, T., Frasnelli, J., Boesveldt, S., Saatci, O., Saraiva, L. R., Lin, C., Golebiowski, J., Hwang, L. D., Ozdener, M. H., Guardia, M. D., Laudamiel, C., Ritchie, M., Havlicek, J., Pierron, D., Roura, E., Navarro, M., Nolden, A. A., Lim, J., Whitcroft, K. L., Colquitt, L. R., Ferdenzi, C., Brindha, E. V., Altundag, A., Macchi, A., Nunez-Parra, A., Patel, Z. M., Fiorucci, S., Philpott, C. M., Smith, B. C., Lundstrom, J. N., Mucignat, C., Parker, J. K., van den Brink, M., Schmuker, M., Fischmeister, F. P. S., Heinbockel, T., Shields, V. D. C., Faraji, F., Santamaria, E., Fredborg, W. E. A., Morini, G., Olofsson, J. K., Jalessi, M., Karni, N., D'Errico, A., Alizadeh, R., Pellegrino, R., Meyer, P., Huart, C., Chen, B., Soler, G. M., Alwashahi, M. K., Welge-Lussen, A., Freiherr, J., de Groot, J. H. B., Klein, H., Okamoto, M., Singh, P. B., Hsieh, J. W., Author, G. G., Reed, D. R., Hummel, T., Munger, S. D. and Hayes, J. E. (2020). "More Than Smell-COVID-19 Is Associated With Severe Impairment of Smell, Taste, and Chemesthesis." *Chem Senses* **45**(7): 609-622.

Petrocelli, M., Cutrupi, S., Salzano, G., Maglito, F., Salzano, F. A., Lechien, J. R., Saussez, S., Boscolo-Rizzo, P., De Riu, G. and Vaira, L. A. (2021). "Six-month smell and taste recovery rates in coronavirus disease 2019 patients: a prospective psychophysical study." *J Laryngol Otol* **135**(5): 436-441.

Prajapati, D. P., Shahrivini, B., MacDonald, B. V., Crawford, K. L., Lechner, M., DeConde, A. S. and Yan, C. H. (2020). "Association of subjective olfactory dysfunction and 12-item odor identification testing in ambulatory COVID-19 patients." *Int Forum Allergy Rhinol*.

Reden, J., Maroldt, H., Fritz, A., Zahnert, T. and Hummel, T. (2007). "A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction." *Eur Arch Otorhinolaryngol* **264**(2): 139-144.

Saussez, S., Sharma, S., Thiriard, A., Olislagers, V., Vu Duc, I., Le Bon, S. D., Khalife, M., Hans, S., De Riu, G., Hopkins, C., Lechien, J. R., Vaira, L. A. and Marchant, A. (2021a). "Predictive factors of smell recovery in a clinical series of 288 coronavirus disease 2019 patients with olfactory dysfunction." *Eur J Neurol* **28**(11): 3702-3711.

Saussez, S., Vaira, L. A., Chiesa-Estomba, C. M., Bon, S. L., Horoi, M., Deiana, G., Petrocelli, M., Boelpaep, P., Salzano, G., Khalife, M., Hans, S., De Riu, G., Hopkins, C. and Lechien, J. R. (2021b). "Short-Term Efficacy and Safety of Oral and Nasal Corticosteroids in COVID-19 Patients with Olfactory Dysfunction: A European Multicenter Study." *Pathogens* **10**(6).

Schwob, J. E., Costanzo, R. M. and Youngentob, S. L. (2020). *Regeneration of the Olfactory Epithelium. The Senses: A Comprehensive Reference*. B. Fritzsche. Oxford, Elsevier: 565-590.

Schwob, J. E., Jang, W., Holbrook, E. H., Lin, B., Herrick, D. B., Peterson, J. N. and Hewitt Coleman, J. (2017). "Stem and progenitor cells of the mammalian olfactory epithelium: Taking poietic license." *J Comp Neurol* **525**(4): 1034-1054.

Spence, C. (2015). "Just how much of what we taste derives from the sense of smell?" *Flavour* **4**(1): 30.

Spielman, A. I. and Lischka, F. W. (2004). *Taste and Smell. Encyclopedia of Gastroenterology*. L. R. Johnson.

Temmel, A. F., Quint, C., Schickinger-Fischer, B., Klimek, L., Stoller, E. and Hummel, T. (2002). "Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **128**(6): 635-641.

Tong, J. Y., Wong, A., Zhu, D., Fastenberg, J. H. and Tham, T. (2020). "The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta- analysis." *Otolaryngol Head Neck Surg* **163**(1): 3-11.

Vaira, L. A., Hopkins, C., Petrocelli, M., Lechien, J. R., Cutrupi, S., Salzano, G., Chiesa-Estomba, C. M., Saussez, S. and De Riu, G. (2021a). "Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long- lasting olfactory disorders in COVID-19 patients." *Rhinology* **59**(1): 21-25.

Vaira, L. A., Salzano, G., Le Bon, S. D., Maglio, A., Petrocelli, M., Steffens, Y., Ligas, E., Maglito, F., Lechien, J. R., Saussez, S., Vatrella, A., Salzano, F. A., Boscolo-Rizzo, P., Hopkins, C. and De Riu, G. (2021b). "Prevalence of Persistent Olfactory Disorders in Patients With COVID- 19: A Psychophysical Case-Control Study With 1-Year Follow-up." *Otolaryngol Head Neck Surg* **0**(0): 1945998211061511.

Welge-Lussen, A. and Wolfensberger, M. (2006). "Olfactory disorders following upper respiratory tract infections." *Adv Otorhinolaryngol* **63**: 125-132.

Xydakis, M. S., Albers, M. W., Holbrook, E. H., Lyon, D. M., Shih, R. Y., Frasnelli, J. A., Pagenstecher, A., Kupke, A., Enquist, L. W. and Perlman, S. (2021). "Post-viral effects of COVID- 19 in the olfactory system and their implications." *The Lancet Neurology* **20**(9): 753-761.

Chapitre 4 — Discussion

4.1 Résumé des résultats

Cette étude a permis d'évaluer l'évolution de la perception chimiosensorielle dans une cohorte de travailleurs de la santé atteints de la COVID-19 pendant une période de onze mois. Vu les restrictions gouvernementales et les enjeux de sécurité liés à la passation d'épreuves chimiosensorielles psychophysiques chez des participants, un questionnaire en ligne a été employé pour répondre aux questions de recherche. De plus, nous avons développé un test olfactif réalisable à distance pour évaluer de façon plus objective l'odorat (Annexe 1). Enfin, nous avons tenté d'identifier des facteurs indiquant de moins bonnes chances de récupération et nous avons évalué la fiabilité de nos mesures subjectives.

Premièrement, nous avons constaté qu'une proportion considérable de participants présentaient toujours une perte chimiosensorielle de différents degrés à onze mois après l'infection. Plus précisément, nous avons observé une réduction persistante de la sensibilité olfactive (gustative, trigéminal) chez 50 % (45 %, 24 %) des participants ; c'est-à-dire que les cotes de sensibilité n'étaient pas encore revenues aux niveaux d'avant l'infection. Environ un tiers des participants présentaient des troubles subjectifs olfactifs et gustatifs persistants, alors qu'une personne sur sept avait des atteintes persistantes du système trigéminal. Au test semi-objectif, environ un quart des participants avaient des résultats indicatifs d'une DO cliniquement pertinente.

Deuxièmement, nous avons observé que la présence de douleur thoracique et de dysgueusie subjective pendant la COVID-19 ainsi que la présence de phantosmie à 5 mois étaient des prédicteurs d'une déficience olfactive persistante à 11 mois.

Troisièmement, nous avons observé que les mesures subjectives que nous avons utilisées présentaient une bonne fiabilité, en particulier pour les mesures olfactives.

4.2 Altérations chimiosensorielles quantitatives post-COVID-19

4.2.1 Évolution de l'odorat

Nous avons observé qu'une majorité de participants a eu une atteinte de l'odorat pendant la COVID-19. Ceci est maintenant largement accepté, comme énoncé à l'introduction, mais la prévalence de la DO pendant la COVID-19 pourrait être davantage précisée (Hintschich et al. 2020, Lechien et al. 2020a, Lechien et al. 2020b, Vaira et al. 2020a, Saussez et al. 2021a). Cela dit, cette information perd graduellement en valeur à mesure que de nouveaux variants émergent, puisque ceux-ci pourraient affecter beaucoup moins l'appareil chimiosensoriel (Mahase 2021, Klimek et al. 2022). La vaccination pourrait également jouer un rôle dans cette modification de la symptomatologie chimiosensorielle de la COVID-19, mais une étude a démontré que le taux de DO était semblable chez une population atteinte de la COVID-19 et doublement vaccinée (Vaira et al. 2022). De plus, la vaccination en soi pourrait causer une DO et une DG selon une série de cas (Lechien et al. 2021b). D'un point de vue clinique, il demeure important de continuer à surveiller ce symptôme, car il pourrait être un indicateur d'infection au SARS-CoV-2, mais sa valeur prédictive négative est probablement plus faible qu'au début de la pandémie, où elle était rapportée jusqu'à 97 % chez des patients symptomatiques se présentant pour un dépistage de COVID-19 (Haehner et al. 2020, Gerkin et al. 2021). Enfin, pour établir la prévalence des dysfonctions chimiosensorielles causées par la COVID-19, des évaluations chimiosensorielles psychophysiques des participants devraient être faites avant, pendant et après l'infection, ce qui n'a pas encore été fait.

Dans notre étude, le nombre d'individus rapportant une DO a graduellement diminué à 5 puis à 11 mois, démontrant que la guérison est possible même après plusieurs mois de DO. Cependant, de nombreux individus ont des atteintes qui persistent, comme rapporté dans la littérature (Lechien et al. 2021a, Niklassen et al. 2021, Petrocelli et al. 2021, Taquet et al. 2021, Vaira et al. 2021b).

Il est important de mentionner que le taux de DO et DG est d'environ 20 % plus élevé dans notre cohorte que dans la population des travailleurs de la santé à qui l'invitation à participer à notre étude a été lancée (De Serres et al. 2020). Par conséquent, les prévalences de DO et DG

rapportées dans cette étude sont probablement surestimées, mais il serait difficile de déterminer le taux de persistance à partir des prévalences de dysfonction olfactive et gustative initiale. Curieusement, nos mesures semi-objectives ont révélé une prévalence inférieure à celle mesurée par les mesures subjectives. En effet, à 11 mois, 50 % des individus rapportaient une diminution de la sensibilité olfactive, 32 % des participants présentaient une DO subjective persistante et 25 % présentaient un score CPT indiquant une DO clinique. Ceci est contraire à ce qui est normalement rapporté dans la littérature, où les taux de DO subjectives sont habituellement plus bas que lorsque les mêmes individus ont des mesures psychophysiques (Lotsch et al. 2019, Hannum et al. 2020). Quelques facteurs pourraient expliquer ce phénomène. D'abord, les symptômes chimiosensoriels ont été largement médiatisés et recherchés en ligne de sorte que les participants ont probablement davantage porté attention à leurs perceptions chimiosensorielles (Asseo et al. 2020, Walker et al. 2020). Ainsi, leur sensibilité aux changements pourrait être accrue et faire en sorte qu'ils nous rapportent des petits changements. D'autre part, il est possible que ces individus avec une diminution de la sensibilité n'aient pas de DO lorsque leur sensibilité est comparée à des valeurs normatives, mais que leur sensibilité normale était plus élevée avant l'épisode de COVID-19.

4.2.1 Évolution du goût

Quant au goût, la majorité des participants ont noté une DG pendant la COVID-19 et la prévalence de celle-ci a graduellement diminué pendant les mois suivants, à l'instar de la DO. Quelques chercheurs ont fait une évaluation psychophysique pendant la COVID-19 et ils ont trouvé que des patients avaient effectivement des dysfonctions gustatives objectives (Huart et al. 2020, Niklassen et al. 2021). Une étude a démontré que les plaintes gustatives pourraient être dues à une dysfonction de la rétro-olfaction, car ils n'ont pas trouvé d'hypoguesie lorsque les cinq goûts étaient évalués séparément (Hintschich et al. 2020). Un autre groupe de chercheurs a observé que plus de la moitié des individus avec des plaintes gustatives post-COVID-19 n'ont pas de trouble gustatifs aux tests objectifs, mais manifestent plutôt divers degrés d'atteintes ortho- et rétronasales (Boscolo-Rizzo et al. 2022). Il est donc possible qu'une certaine proportion des participants aient effectivement une atteinte uniquement olfactive et qu'ils croient à tort que leur goût est également atteint. Plusieurs patrons d'atteintes chimiosensorielles pourraient

exister, au même titre que les divers patrons de sévérité de la maladie. Un groupe de chercheurs s'est d'ailleurs penché sur la question, et a déterminé trois patrons de dysfonction chimiosensorielle subjective pendant la COVID-19: le premier consiste en une atteinte sévère des trois sens chimiques, le second en une atteinte sévère de l'odorat et du goût, mais une sensibilité trigéminal inchangée et le troisième groupe rapporte des atteintes plus modérées de l'odorat et du goût, avec une sensibilité trigéminal préservée (Parma et al. 2020).

Une méta-analyse a démontré que la dysfonction gustative pouvait également être un bon indicateur de COVID-19 au même titre que la DO (Pang et al. 2021). Cependant, cette constatation fait face aux mêmes limitations que l'olfaction puisque les taux de dysfonctions chimiosensorielles varient avec la progression de la pandémie (Lechien et al. 2021b, Mahase 2021).

À plus long terme, nous avons constaté que 45% des participants notent une diminution de la sensibilité à 11 mois et que 30 % de la cohorte présentaient une DG persistante. La littérature rapporte une persistance de 10 à 35 % à 6 mois et entre 15% et 25 % à 12 mois (Hopkins et al. 2020, Biadsee et al. 2021, Boscolo-Rizzo et al. 2021, Lechien et al. 2021a, Petrocelli et al. 2021). Cette prévalence est semblable à celle que nous rapportons, surtout si l'on tient compte de la potentielle surestimation de 20% due au biais de sélection chez la cohorte que nous avons étudié.

4.2.1 Évolution du système trigéminal

La moitié des participants ont indiqué une diminution de la sensibilité trigéminal pendant la COVID-19. Cette prévalence est semblable à celle d'une autre étude qui a utilisé des données subjectives chez plus de 4000 participants à travers le monde (Parma et al. 2020). Notre connaissance de ce phénomène est toutefois limitée par le manque de tests de fonction trigéminal objectifs chez les patients COVID-19. À l'instar du rapport de Parma et al., les atteintes trigéminales sont moins sévères que les atteintes gustatives. Nous avons également noté une corrélation entre la sensibilité trigéminal et la sensibilité olfactive, mais la fonction trigéminal semble récupérer plus rapidement que la fonction olfactive, contrairement à une autre étude examinant cette corrélation avec des tests psychophysiques (Otte et al. 2022).

Un groupe de chercheurs a évalué avec des mesures psychophysiques la persistance des dysfonctions trigéminales après un an et celles-ci suivaient le patron de la dysfonction olfactive (Boscolo-Rizzo et al. 2021). Nos résultats indiquent plutôt que le système trigéminal récupère chez la grande majorité des individus après 11 mois, car 23% rapportent une diminution de la sensibilité et moins de 15% rapportent une dysfonction de la fonction trigéminal chimiosensorielle, alors que ces chiffres sont plus élevés pour la DO.

Certains avancent que la réponse inflammatoire pourrait être diminuée ou non-fonctionnelle chez les individus avec une atteinte du système trigéminal, diminuant le risque d'aggraver les atteintes olfactives et gustatives (Cecchetto et al. 2021). Beaucoup de questions demeurent sur le rôle du système trigéminal chimiosensoriel dans la COVID-19 et davantage d'études avec des mesures objectives devront avoir lieu.

4.3 Altérations chimiosensorielles qualitatives post-COVID-19

4.3.1 Dysfonctions olfactives qualitatives

Dans notre étude, la prévalence de la parosmie était de 17 % à 5 mois après l'infection et s'élevait à plus de 50 % à 11 mois. L'étude du consortium a rapporté une prévalence d'environ 10% pendant la phase aiguë (Parma et al. 2020). Cette progression est conforme à une étude récente qui a signalé une incidence croissante de parosmie chez les personnes se remettant d'une COVID-19 longue (Ohla et al. 2022). Rappelons que ces troubles qualitatifs de l'odorat impliquent généralement des sensations olfactives désagréables (œufs pourris, eaux usées, fumée) et que jusqu'à tout récemment, il était impossible de mesurer objectivement ce symptôme (Liu et al. 2020b). La prévalence de la parosmie chez les personnes atteintes de DO post-COVID-19 a été signalée comme étant de l'ordre de 7 % à 93 % et à divers degrés de gravité (Parma et al. 2020, Hopkins et al. 2021). Lorsque toutes les étiologies de DO sont considérées, les troubles qualitatifs sont présents chez environ le tiers des individus, ce qui en fait un symptôme assez fréquent (Hong et al. 2012). Bien que le mécanisme exact de la parosmie et de la phantosmie reste à élucider, la parosmie est probablement liée à une altération de l'entrée périphérique ou du traitement central des stimuli olfactifs (Iannilli et al. 2019).

Ce changement du taux de parosmie avec le temps est particulièrement important, car la parosmie a été associée à un meilleur résultat olfactif après un entraînement olfactif, mais si elle n'est pas résolue, elle peut être une source de détresse beaucoup plus importante que l'hyposmie isolée (Muller et al. 2006, Liu et al. 2021, Raad et al. 2021). En outre, une proportion importante de patients atteints de COVID-19 a également signalé une phantosmie et des variations de la fonction olfactive, bien que ces dysfonctionnements chimiosensoriels n'aient pas été associés à un meilleur pronostic (Reden et al. 2007). Un suivi de ces patients est recommandé pour traiter rapidement d'autres problématiques qu'ils pourraient développer, telles que des troubles de l'humeur ou de l'alimentation (Islek et al. 2021). Dans le contexte du syndrome de la COVID longue, un suivi est particulièrement important pour que les patients retrouvent une bonne qualité de vie. Une étude a démontré l'efficacité d'une intervention virtuelle multidisciplinaire pour la prise en charge des patients atteints du syndrome de la COVID longue, justifiant l'actuelle multiplication des cliniques spécialisées pour traiter le syndrome (Harenwall et al. 2021). Les données récoltées dans ces cliniques permettront certainement de répondre à de nombreuses questions quant à l'évolution et à l'origine des troubles chimiosensoriels de la COVID-19.

Parmi tous les participants, la fonction olfactive mesurée avec le test maison de sensibilité chimiosensorielle (CPT) a augmenté nominalement entre 5 mois et 11 mois; pourtant, aucune différence significative n'a été trouvée dans la prévalence de la DO à 5 et 11 mois avec cet outil. Cela pourrait être interprété comme une augmentation des troubles qualitatifs combinée à une sensibilité olfactive améliorée, ou expliqué par des taux de récupération spontanée plus faibles pour les personnes présentant des déficits plus sévères, tandis que d'autres présentant des formes plus légères et cliniquement non significatives continuent de récupérer. Une étude utilisant des tests psychophysiques a d'ailleurs noté que la parosmie était liée à une meilleure performance au test olfactif quantitatif, mais à une moins bonne qualité de vie que ceux ayant une fonction quantitative inférieure (Lerner et al. 2022). La guérison des fonctions olfactives post-COVID-19 a une évolution très variable avec des rémissions et des rechutes de la qualité de la perception olfactive pouvant même arriver plusieurs mois après la résolution des symptômes chimiosensoriels initiaux (Schambeck et al. 2021).

4.3.2 Dysfonctions gustatives qualitatives

Les participants à notre étude indiquaient que l'ensemble des goûts étaient atteints et que l'amer était plus souvent rapporté comme dysfonctionnel. Une étude comparant les atteintes chimiosensorielles de la COVID-19 et celles du rhume a démontré que les atteintes gustatives et particulièrement les scores de la qualité amère permettaient de bien discriminer les deux groupes (Huart et al. 2020). Une étude sur les seuils gustatifs chez les patients avec la COVID-19 a révélé que le seuil était augmenté pour le sucré, l'acide et l'amer, mais qu'il était diminué pour le salé dans la phase aiguë (Asadi et al. 2021). Selon cette étude, les participants auraient donc une perception plus forte du goût salé en comparaison avec des patients avec la COVID-19 sans atteinte du goût. Nous n'avons pas questionné la phantoguesie ou la paraguesie dans le contexte de cette étude (l'équivalent gustatif de la phantosmie et de la parosmie).

4.4 Facteurs prédicteurs de l'atteinte chimiosensorielle

Nous avons cherché à déterminer des facteurs qui pourraient prédire l'évolution des dysfonctions chimiosensorielles en commençant par analyser les effets du sexe et de l'âge. Nous avons trouvé que les femmes sont plus affectées que les hommes pendant et après la COVID-19. Il est accepté que les femmes ont généralement un meilleur odorat que les hommes (Sorokowski et al. 2019). Les différences entre les sexes pourraient s'expliquer par une multitude de facteurs neuroendocriniens, sociaux et cognitifs (Sorokowski et al. 2019). Dans le cas des DO post-virales, les femmes sont habituellement plus souvent et plus sévèrement affectées, ce qui est conforme à nos résultats et à d'autres études sur la COVID-19 (Liu et al. 2016, Giacomelli et al. 2020, Speth et al. 2020, Makaronidis et al. 2021). Cependant, aucun consensus n'a été établi en ce sens pour la COVID-19, puisque d'autres études ne rapportent aucune différence entre les sexes dans les taux de DO pendant la COVID-19 aiguë (Meini et al. 2020, Karamali et al. 2022). Il est maintenant bien reconnu que les dysfonctions chimiosensorielles persistent plus souvent chez les femmes que chez les hommes (Andrews et al. 2020, Makaronidis et al. 2021). D'ailleurs, les femmes auraient une réponse immunitaire différente des hommes. Généralement, les femmes développent une immunité innée et adaptative plus robuste, de sorte que les pathogènes sont

éliminés plus rapidement et que les vaccins sont plus efficaces chez elles (Klein et al. 2016). Par contre, leur système immunitaire peut être trop réactif et contribuer à développer des pathologies inflammatoires et auto-immunes (Klein et al. 2016). En ce sens, les femmes seraient presque trois fois plus à risque de développer une maladie auto-immune que les hommes au cours de leur vie (Jacobson et al. 1997). Dans le cas de la COVID-19, une étude a démontré que, selon le sexe, différents agents immunitaires corrélaient avec une mauvaise évolution de la maladie en phase aiguë (Takahashi et al. 2020). Les hommes auraient une activation des lymphocytes T inférieure, alors que chez les femmes, une surexpression de cytokines pro-inflammatoires indiquerait une évolution défavorable (Takahashi et al. 2020). Ces réponses immunitaires inadéquates en début de maladie et différentes selon le sexe, pourraient être l'un des facteurs qui explique le plus haut taux de conversion en COVID longue rapporté chez les femmes (Fernández-de-Las-Peñas et al. 2022, Pelà et al. 2022).

Nous avons également constaté que les personnes plus âgées ont des sensibilités olfactives et gustatives plus faibles, en particulier pendant la phase aiguë de COVID-19. La littérature rapporte plutôt que les personnes plus jeunes ont plus souvent des atteintes chimiosensorielles, mais que celles-ci ont également une meilleure récupération (Cecchetto et al. 2021). Particulièrement, les femmes de plus de quarante ans auraient un moins bon pronostic (Makaronidis et al. 2021). Notre cohorte était composée de travailleurs de la santé, de relativement jeunes patients avec peu de comorbidités, donc il est possible que d'autres facteurs que l'âge puissent expliquer l'évaluation chimiosensorielle plus faible pendant la COVID-19 des participants plus âgés de la cohorte. Plusieurs ont tenté d'établir un lien entre la sévérité de la COVID-19 et les atteintes chimiosensorielles. Il semblerait que ces symptômes seraient davantage liés avec les formes légères de la maladie (Foster et al. 2020, Gusmao et al. 2021, Purja et al. 2021). Certains ont avancé que les dysfonctions chimiosensorielles pourraient être un mécanisme de défense immunitaire pour empêcher la progression du virus dans le système. Une inflammation et une activation immunitaire plus importantes au niveau périphérique pourraient donc diminuer la charge virale systémique et diminuer la probabilité d'induire le *cytokine storm* à l'origine de la forme grave de la maladie (Kow et al. 2022). D'autre part, une étude réalisée chez des patients hospitalisés a rapporté qu'il n'y avait pas d'association entre la sévérité de la maladie

et les dysfonctions chimiosensorielles et que cette différence pourrait être due à une négligence de rapporter ce symptôme par les patients plus malades (Alcas et al. 2021).

Peu de mesures cliniques se sont avérées de bons indicateurs de pronostic olfactif à la suite d'une DO induite par la COVID-19 (Saussez et al. 2021b, Coelho et al. 2022). Dans notre étude, la présence de douleur thoracique et de dysgueusie au cours de la COVID-19 aiguë ainsi que la présence de phantosmie à 5 mois étaient significativement associées à une probabilité plus élevée de persistance de la DO à 11 mois. Les liens entre ces variables restent spéculatifs. Une douleur thoracique peut indiquer une atteinte pulmonaire et donc une forme plus sévère de COVID-19, bien que le lien entre la sévérité de la maladie et les atteintes chimiosensorielles ne font toujours pas l'unanimité comme indiqué ci-haut. Les participants peuvent confondre le manque de perception des saveurs dû à la réduction de la rétro-olfaction causée par la DO comme des problèmes de goût dans la phase aiguë de COVID-19 (Spence 2015, Kakutani et al. 2017, Liu et al. 2020a). La dysgueusie pourrait être due soit à une perte olfactive plus sévère et donc à une durée plus longue du symptôme, soit être secondaire au rôle de la gustation dans la récupération olfactive. Enfin, bien que le mécanisme pathologique de la phantosmie soit encore inconnu, on pourrait s'attendre à ce qu'une réaction inflammatoire plus sévère dans la fente olfactive puisse provoquer une phantosmie et mettre plus de temps à se rétablir (Eliezer et al. 2020a).

D'autres chercheurs ont trouvé des liens entre différents facteurs et le pronostic de guérison des troubles chimiosensoriels, mais aucun d'entre eux ne disposent d'une explication physiologique. Parmi ceux qui corrélaient avec un moins bon taux de guérison figurent un haut taux d'immunoglobulines salivaires et nasales à 2 mois suivant l'infection (Saussez et al. 2021b), la présence de rhinorrhée persistante à 8 semaines après l'infection (Babaei et al. 2021) et la dyspnée pendant la COVID-19 et un trauma crânien avant l'infection (Coelho et al. 2022). La présence de congestion nasale pendant la COVID-19 serait un indicateur de meilleure probabilité de guérison, probablement puisque la DO serait d'origine obstructive (Cecchetto et al. 2021). Le tabagisme pourrait être un facteur associé à un meilleur pronostic gustatif et trigéminal (Cecchetto et al. 2021).

Bien que certains de ces éléments suggèrent un rôle de la réponse immunitaire locale dans l'évolution des troubles chimiosensoriels persistants, des investigations supplémentaires doivent être menées pour identifier avec précision les patients ayant de meilleures chances de récupération olfactive. D'autres études seront nécessaires pour valider le lien entre ces variables, notamment entre la DO qualitative et la récupération olfactive. Pendant ce temps, les cliniciens doivent encourager leurs patients atteints de DO persistante à essayer un entraînement olfactif classique ou modifié et/ou l'application de corticoïdes intranasaux après la résolution de l'infection, puisqu'il s'agit des traitements les plus efficaces à ce jour pour la DO post-virale (Huart et al. 2021, Saussez et al. 2021c, Vaira et al. 2021a, Di Stadio et al. 2022).

4.5 Valeur des évaluations subjectives

4.5.1 Fiabilité

Les évaluations subjectives olfactives sur l'échelle visuelle avaient une très bonne fiabilité dans notre population d'étude. Les évaluations psychophysiques demeurent la méthode idéale pour mesurer tous les troubles chimiosensoriels, mais l'utilisation d'une échelle visuelle peut avoir une certaine valeur dans le suivi de la DO, en particulier dans les grandes populations ou dans un cadre de distanciation sociale. Des études antérieures ont montré que les auto-évaluations de la fonction olfactive avaient une faible fiabilité et une faible corrélation avec les tests objectifs, mais que ceux-ci gagnaient beaucoup en précision lorsque les individus présentaient des DO modérées à sévères (Haxel et al. 2012, Lotsch et al. 2019). Dans le contexte du suivi de DO, en particulier après la COVID-19 où ce symptôme a été fortement médiatisé, cela prend tout son sens. Une étude récente réalisée dans le contexte de la COVID-19 a également signalé une bonne corrélation entre la DO rapportée par VAS et le BSIT, un test olfactif psychophysique validé (Prajapati et al. 2020). Dans notre étude, les scores gustatifs avaient une fiabilité modérée et le trijumeau avait une faible fiabilité. Nos résultats suggèrent que les auto-évaluations olfactives pourraient être une bonne alternative pour les cliniciens ayant un temps limité ou un accès plus difficile à des tests objectifs.

Cette différence entre les modalités chimiosensorielles est probablement influencée par la façon dont les individus comprennent la relation entre les différentes sensations des saveurs et la distinction entre les modalités chimiosensorielles. En effet, le système trigéminal est un système beaucoup moins connu, et la gustation est souvent mêlée à la rétro-olfaction (Deems et al. 1991, Spielman et al. 2004). Lorsque nous avons analysé les corrélations entre les évaluations de ces trois sens, nous avons remarqué une corrélation de modérée à forte entre les changements de sensibilité olfactifs et gustatifs, largement supérieurs à la corrélation de ces deux sens avec la sensibilité trigéminal. Cela pourrait être dû à des altérations physiopathologiques similaires des systèmes olfactif et gustatif et à leurs différences par rapport à celui du système trijumeau ou simplement par méconnaissance des sens chimiques et des perceptions respectives de chacun. En conséquence, malgré les définitions et les exemples spécifiques que nous avons donnés pour les trois modalités chimiosensorielles avant l'évaluation, la précision était plus faible pour la gustation et les sensations trigéminales. Ceci démontre la nécessité d'éduquer le patient sur ses sens chimiques lorsqu'il se présente avec des troubles chimiosensoriels afin qu'il puisse mieux apprivoiser l'impact de ceux-ci sur son quotidien.

4.5.2 Validité

Nous avons exploré les altérations chimiosensorielles de trois manières différentes. Un nombre relativement élevé d'individus ont signalé au moins de légères altérations de la sensibilité chimiosensorielle par rapport à la ligne de base lors de l'utilisation des scores sur l'échelle visuelle. Lorsqu'on leur a directement demandé si un sens chimique donné était un peu pire ou bien pire par rapport à la ligne de base, un plus petit nombre d'individus ont déclaré un dysfonctionnement. Par conséquent, même si une grande proportion d'individus présentant des altérations chimiosensorielles post-COVID-19 peuvent avoir l'impression que leurs sens ne sont pas revenus à la normale, seuls certains d'entre eux présentent des dysfonctions plus graves. Puisque nous n'avons pas conduit d'épreuves psychophysiques hautement validées dans l'étude, il est impossible de se prononcer sur la validité des évaluations subjectives. Cependant, afin d'augmenter la validité interne des évaluations subjectives, ces dernières doivent être conduites de façon systématique, car nous avons observé de grandes différences selon la méthode

employée. Ceci est un important facteur pouvant expliquer la haute variabilité des prévalences des dysfonctions chimiosensorielles subjectives post-COVID-19 rapportées dans la littérature.

4.6 Limites de l'étude

Compte tenu de la conception transversale de l'étude, un biais de rappel est possible pour toutes les valeurs d'infection péri-SARS-CoV-2 autodéclarées avant ou pendant l'infection par le SARS-CoV-2 en raison de l'écart de temps entre l'infection et le questionnaire. Nous avons contrôlé ceci en vérifiant la fiabilité des mesures subjectives, mais l'ensemble des données collectées au premier questionnaire n'ont pas été répétées au second par souci de diminuer le temps nécessaire pour la complétion du second questionnaire.

Une limite majeure de cette étude était l'absence de tests psychophysiques couramment utilisés pour évaluer l'étendue des dysfonctionnements chimiosensoriels. Par conséquent, les résultats obtenus avec le test maison de sensibilité chimiosensorielle (CPT) étaient plus difficiles à comparer directement avec d'autres études utilisant des tests psychophysiques. De surcroît, le CPT nécessite une validation plus poussée de ses composantes gustative et trigéminale, et il s'appuie sur les substances trouvées dans les maisons des participants, ce qui peut entraîner une variation des résultats en raison des différentes marques, qualités ou dates de péremption des substances et, par conséquent, leur capacité à déclencher des réponses neurosensorielles égales. Malheureusement, dans la pratique clinique, les évaluations psychophysiques sont rarement utilisées pour le diagnostic et le suivi des déficiences chimiosensorielles, qui sont principalement traitées sur la base d'évaluations subjectives. Alors que nous encourageons l'utilisation de tests psychophysiques validés en cabinet de médecine familiale, de neurologie et d'otorhinolaryngologie, les résultats de cette étude ont confirmé la fiabilité du questionnaire subjectif des fonctions olfactives, en particulier dans le contexte du suivi des patients COVID-19.

Une limitation supplémentaire de cette étude est la prévalence élevée de troubles chimiosensoriels pendant la phase aiguë de COVID-19. En effet, nous avons observé des taux de participation plus élevés chez les personnes atteintes de troubles chimiosensoriels que celles qui se sont rétablies ou n'ont tout simplement jamais remarqué de DO, DG ou DT. Notre échantillon d'étude avait un taux de 20 points de pourcentage plus élevé d'DO et de DG, surestimant ainsi

probablement la prévalence des troubles chimiosensoriels à 11 mois. Enfin, la majorité de la cohorte étudiée était composée de femmes, limitant la validité externe de l'étude.

Pour de prochaines études sur l'effet du SARS-CoV-2 sur les sens chimiques, il faudrait identifier le variant étudié, obtenir plus de détails sur le statut de vaccination ainsi que les traitements chimiosensoriels essayés et utiliser des tests psychophysiques hautement validés pour les trois sens. Il serait également intéressant de se pencher sur les mécanismes biologiques associés aux manifestations chimiosensorielles cliniques présentées dans ce mémoire.

Chapitre 5 — Conclusion

L'objectif principal de ce mémoire était de décrire l'évolution des altérations chimiosensorielles que présentent les patients atteints de la COVID-19 et qui leur causent de nombreux torts. Nous avons suivi une cohorte de travailleurs de la santé jusqu'à 11 mois après l'infection au SARS-CoV-2 et avons constaté que les dysfonctions chimiosensorielles peuvent persister chez plus du quart des individus atteints de la COVID-19. Ceci a une importance majeure considérant le nombre d'individus infectés dans le monde. Nous avons également noté une augmentation des troubles olfactifs qualitatifs, qui peuvent être signe de changements favorables dans l'épithélium olfactif au risque d'atteindre de façon beaucoup plus sévère la qualité de vie des patients atteints. Peu d'éléments convaincants permettent de distinguer les patients les plus à risque de développer une atteinte à plus long terme, mais les chercheurs continuent d'investiguer l'ensemble du spectre du syndrome de la COVID longue. Enfin, les évaluations subjectives des sens chimiques, quoique comportant leurs limites, demeurent fiables et utiles dans le suivi des dysfonctions chimiosensorielles dans le contexte de la COVID-19. Enfin, d'autres études sont nécessaires pour comprendre le syndrome de la COVID longue et pour traiter plus efficacement les dysfonctions chimiosensorielles et ses complications.

Références bibliographiques

Addison, A. B., Wong, B., Ahmed, T., Macchi, A., Konstantinidis, I., Huart, C., Frasnelli, J., Fjaeldstad, A. W., Ramakrishnan, V. R., Rombaux, P., et al. (2021). "Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction." J Allergy Clin Immunol **147**(5): 1704-1719.

Ahne, G., Erras, A., Hummel, T. and Kobal, G. (2000). "Assessment of gustatory function by means of tasting tablets." Laryngoscope **110**(8): 1396-1401.

Albrecht, J., Kopietz, R., Frasnelli, J., Wiesmann, M., Hummel, T. and Lundstrom, J. N. (2010). "The neuronal correlates of intranasal trigeminal function-an ALE meta-analysis of human functional brain imaging data." Brain Res Rev **62**(2): 183-196.

Alcas, O., Saldana, D., Triveno, A., Salazar, M. and Mejia, P. (2021). "Association between olfactory dysfunction and COVID-19 severity: A prospective study in a highly complex hospital in Peru." Ear Nose Throat J: 1455613211066691.

Altundag, A., Cayonu, M., Kayabasoglu, G., Salihoglu, M., Tekeli, H., Saglam, O. and Hummel, T. (2015). "Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss." Laryngoscope **125**(8): 1763-1766.

Andrews, P. J., Pendolino, A. L., Ottaviano, G., Scarpa, B., Grant, J., Gaudioso, P., Bordin, A., Marchese-Ragona, R., Leoni, D., Cattelan, A., et al. (2020). "Olfactory and taste dysfunction among mild-to-moderate symptomatic COVID-19 positive health care workers: An international survey." Laryngoscope Investig Otolaryngol **5**(6): 1019-1028.

Anfinrud, P., Bax, C. E., Stadnytskyi, V. and Bax, A. (2020). "Could SARS-CoV-2 be transmitted via speech droplets?" medRxiv: 2020.2004.2002.20051177.

Asadi, M. M., Shankayi, Z., Bahrami, F., Mohammadzadeh, T., Amini, H. and Naderi, M. (2021). "Quantitative analysis of taste disorder in COVID-19 patients, the hypersensitivity to salty quality." New Microbes New Infect **43**: 100919.

- Aschenbrenner, K., Hummel, C., Teszmer, K., Krone, F., Ishimaru, T., Seo, H. S. and Hummel, T. (2008). "The influence of olfactory loss on dietary behaviors." Laryngoscope **118**(1): 135-144.
- Asseo, K., Fierro, F., Slavutsky, Y., Frasnelli, J. and Niv, M. Y. (2020). "Tracking COVID-19 using taste and smell loss Google searches is not a reliable strategy." Sci Rep **10**(1): 20527.
- Atighechi, S., Salari, H., Baradarantar, M. H., Jafari, R., Karimi, G. and Mirjali, M. (2009). "A comparative study of brain perfusion single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with post-traumatic anosmia." Am J Rhinol Allergy **23**(4): 409-412.
- Attems, J., Walker, L. and Jellinger, K. A. (2014). "Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases." Acta Neuropathol **127**(4): 459-475.
- Attems, J., Walker, L. and Jellinger, K. A. (2015). "Olfaction and Aging: A Mini-Review." Gerontology **61**(6): 485-490.
- Babaei, A., Iravani, K., Malekpour, B., Golkhar, B., Soltaniesmaeili, A. and Hosseinalhashemi, M. (2021). "Factors associated with anosmia recovery rate in COVID-19 patients." Laryngoscope Investig Otolaryngol **6**(6): 1248-1255.
- Bai, Y., Yao, L., Wei, T., Tian, F., Jin, D. Y., Chen, L. and Wang, M. (2020). "Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19." JAMA **323**(14): 1406-1407.
- Balachandar, V., Mahalaxmi, I., Kaavya, J., Vivekanandhan, G., Ajithkumar, S., Arul, N., Singaravelu, G., Senthil Kumar, N. and Mohana Dev, S. (2020). "COVID-19: emerging protective measures." Eur Rev Med Pharmacol Sci **24**(6): 3422-3425.
- Bartel, D. L., Sullivan, S. L., Lavoie, E. G., Sevigny, J. and Finger, T. E. (2006). "Nucleoside triphosphate diphosphohydrolase-2 is the ecto-ATPase of type I cells in taste buds." J Comp Neurol **497**(1): 1-12.
- Behrens, M., Reichling, C., Batram, C., Brockhoff, A. and Meyerhof, W. (2009). "Bitter taste receptors and their cells." Ann N Y Acad Sci **1170**: 111-115.

Benezit, F., Le Turnier, P., Declerck, C., Paille, C., Revest, M., Dubee, V., Tattevin, P. and Group, R. C. S. (2020). "Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19." Lancet Infect Dis **20**(9): 1014-1015.

Bezencon, C., le Coutre, J. and Damak, S. (2007). "Taste-signaling proteins are coexpressed in solitary intestinal epithelial cells." Chem Senses **32**(1): 41-49.

Bi, Z., Barna, M., Komatsu, T. and Reiss, C. S. (1995). "Vesicular stomatitis virus infection of the central nervous system activates both innate and acquired immunity." J Virol **69**(10): 6466-6472.

Biadsee, A., Dagan, O., Ormianer, Z., Kassem, F., Masarwa, S. and Biadsee, A. (2021). "Eight-month follow-up of olfactory and gustatory dysfunctions in recovered COVID-19 patients." Am J Otolaryngol **42**(4): 103065.

Bilinska, K. and Butowt, R. (2020). "Anosmia in COVID-19: A Bumpy Road to Establishing a Cellular Mechanism." ACS Chem Neurosci **11**(15): 2152-2155.

Bitter, T., Bruderle, J., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Gaser, C. and Guntinas-Lichius, O. (2010a). "Gray and white matter reduction in hyposmic subjects--A voxel-based morphometry study." Brain Res **1347**: 42-47.

Bitter, T., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Mentzel, H. J., Guntinas-Lichius, O. and Gaser, C. (2010b). "Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas." Chem Senses **35**(5): 407-415.

Boscolo-Rizzo, P., Hummel, T., Hopkins, C., D'Alessandro, A., Menini, A., Dibattista, M. and Tirelli, G. (2022). "Comprehensive Chemosensory Psychophysical Evaluation of Self-reported Gustatory Dysfunction in Patients With Long-term COVID-19: A Cross-sectional Study." JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.

Boscolo-Rizzo, P., Hummel, T., Hopkins, C., Dibattista, M., Menini, A., Spinato, G., Fabbris, C., Emanuelli, E., D'Alessandro, A., Marzolino, R., et al. (2021). "High prevalence of long-term olfactory, gustatory, and chemesthesis dysfunction in post-COVID-19 patients: a matched case-control study with one-year follow-up using a comprehensive psychophysical evaluation." Rhinology **59**(6): 517-527.

Boyle, J. A., Frasnelli, J., Gerber, J., Heinke, M. and Hummel, T. (2007). "Cross-modal integration of intranasal stimuli: a functional magnetic resonance imaging study." Neuroscience **149**(1): 223-231.

Bryche, B., St Albin, A., Murri, S., Lacote, S., Pulido, C., Ar Gouilh, M., Lesellier, S., Servat, A., Wasniewski, M., Picard-Meyer, E., et al. (2020). "Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters." Brain Behav Immun **89**: 579-586.

Burdach, K. J. and Doty, R. L. (1987). "The effects of mouth movements, swallowing, and spitting on retronasal odor perception." Physiol Behav **41**(4): 353-356.

Bushdid, C., Magnasco, M. O., Vosshall, L. B. and Keller, A. (2014). "Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli." Science **343**(6177): 1370-1372.

Butowt, R. and von Bartheld, C. S. (2021). "Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection." Neuroscientist **27**(6): 582-603.

Cain, W. S. and Murphy, C. L. (1980). "Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation." Nature **284**(5753): 255-257.

Casella, M. and De Blasio, E. (2022). Neurological, Psychological, and Cognitive Manifestations of Long-COVID. Features and Management of Acute and Chronic Neuro-Covid. M. Casella and E. De Blasio. Cham, Springer International Publishing: 137-158.

Caterina, M. J., Schumacher, M. A., Tominaga, M., Rosen, T. A., Levine, J. D. and Julius, D. (1997). "The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway." Nature **389**(6653): 816-824.

Cazzolla, A. P., Lovero, R., Lo Muzio, L., Testa, N. F., Schirinzi, A., Palmieri, G., Pozzessere, P., Procacci, V., Di Comite, M., Ciavarella, D., et al. (2020). "Taste and Smell Disorders in COVID-19 Patients: Role of Interleukin-6." ACS Chem Neurosci **11**(17): 2774-2781.

Cecchetto, C., Di Pizio, A., Genovese, F., Calcinoni, O., Macchi, A., Dunkel, A., Ohla, K., Spinelli, S., Farruggia, M. C., Joseph, P. V., et al. (2021). "Assessing the extent and timing of chemosensory impairments during COVID-19 pandemic." Sci Rep **11**(1): 17504.

Chandrashekar, J., Hoon, M. A., Ryba, N. J. and Zuker, C. S. (2006). "The receptors and cells for mammalian taste." Nature **444**(7117): 288-294.

Chaudhari, N. and Roper, S. D. (2010). "The cell biology of taste." J Cell Biol **190**(3): 285-296.

Chen, F., Zhang, Y., Li, X., Li, W., Liu, X. and Xue, X. (2021). "The Impact of ACE2 Polymorphisms on COVID-19 Disease: Susceptibility, Severity, and Therapy." Front Cell Infect Microbiol **11**(1002): 753721.

Chen, M., Shen, W., Rowan, N. R., Kulaga, H., Hillel, A., Ramanathan, M., Jr. and Lane, A. P. (2020). "Elevated ACE2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication." bioRxiv: 2020.2005.2008.084996.

Choi, R. and Goldstein, B. J. (2018). "Olfactory epithelium: Cells, clinical disorders, and insights from an adult stem cell niche." Laryngoscope Investig Otolaryngol **3**(1): 35-42.

Christian, A. Y., Barna, M., Bi, Z. and Reiss, C. S. (1996). "Host immune response to vesicular stomatitis virus infection of the central nervous system in C57BL/6 mice." Viral Immunol **9**(3): 195-205.

Ciofalo, A., Filiaci, F., Romeo, R., Zambetti, G. and Vestri, A. R. (2006). "Epidemiological aspects of olfactory dysfunction." Rhinology **44**(1): 78-82.

Cloutier, L., Merindol, N., Pepin, G., Marcoux-Huard, C., Vasil, P. A., Houle, C., Todkar, S., Lehoux, M. C., Houle, N., Germain, H., et al. (2021). "Asymptomatic carriers of COVID-19 in a confined adult community population in Quebec: A cross-sectional study." Am J Infect Control **49**(1): 120-122.

Coelho, D. H., Reiter, E. R., Budd, S. G., Shin, Y., Kons, Z. A. and Costanzo, R. M. (2022). "Predictors of smell recovery in a nationwide prospective cohort of patients with COVID-19." Am J Otolaryngol **43**(1): 103239.

Collings, V. B. (1974). "Human taste response as a function of locus of stimulation on the tongue and soft palate." Perception & Psychophysics **16**(1): 169-174.

Commission, W. M. H. (2019). Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. Wuhan, China: Wuhan Municipal Health Commission, December 31, 2019.

Cooper, K. W., Brann, D. H., Farruggia, M. C., Bhutani, S., Pellegrino, R., Tsukahara, T., Weinreb, C., Joseph, P. V., Larson, E. D., Parma, V., et al. (2020). "COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage." Neuron **107**(2): 219-233.

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of, V. (2020). "The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2." Nat Microbiol **5**(4): 536-544.

Croy, I., Nordin, S. and Hummel, T. (2014). "Olfactory disorders and quality of life--an updated review." Chem Senses **39**(3): 185-194.

Daiber, P., Genovese, F., Schriever, V. A., Hummel, T., Mohrlen, F. and Frings, S. (2013). "Neuropeptide receptors provide a signalling pathway for trigeminal modulation of olfactory transduction." Eur J Neurosci **37**(4): 572-582.

Davis, H. E., Assaf, G. S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R. J., Re'em, Y., Redfield, S., Austin, J. P. and Akrami, A. (2021). "Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact." EClinicalMedicine **38**: 101019.

de Melo, G. D., Lazarini, F., Levallois, S., Hautefort, C., Michel, V., Larrous, F., Verillaud, B., Aparicio, C., Wagner, S., Gheusi, G., et al. (2021). "COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters." Sci Transl Med **13**(596): eabf8396.

De Serres, G., Carazo, S., Lorcy, A., Villeneuve, J., Laliberté, D., Martin, R., Deshaies, P., Bellemare, D., Tissot, F., Adib, G., et al. (2020). Enquête épidémiologique sur les travailleurs de la santé atteints par la COVID-19 au printemps 2020. I. N. d. S. Publique. Quebec.

Deems, D. A., Doty, R. L., Settle, R. G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A. F., Kimmelman, C. P., Brightman, V. J. and Snow, J. B., Jr. (1991). "Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **117**(5): 519-528.

Delompré, T., Salles, C. and Briand, L. (2020). "Taste perception: from molecule to eating behaviour."

Dewan, A., Cichy, A., Zhang, J., Miguel, K., Feinstein, P., Rinberg, D. and Bozza, T. (2018). "Single olfactory receptors set odor detection thresholds." Nat Commun **9**(1): 2887.

Di Stadio, A., D'Ascanio, L., Vaira, L., Cantone, E., De Luca, P., Cingolani, C., Motta, G., Riu, G., Spriano, G., Vincentiis, M., et al. (2022). "Ultramicronized Palmitoylethanolamide and Luteolin Supplement Combined with Olfactory Training to Treat Post- COVID-19 Olfactory Impairment: A Multi-Center Double- Blinded Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial." Current Neuropharmacology **20**.

Dodé, C. and Hardelin, J. P. (2009). "Kallmann syndrome." Eur J Hum Genet **17**(2): 139-146.

Doty, R. L. (1975). "Intranasal trigeminal detection of chemical vapors by humans." Physiol Behav **14**(6): 855-859.

Doty, R. L. (2007). "Office procedures for quantitative assessment of olfactory function." Am J Rhinol **21**(4): 460-473.

Doty, R. L. (2020). "Self-administered waterless empirical taste test (SA-WETT) administration manual." Sensorics Int.

Doty, R. L., Applebaum, S., Zusho, H. and Settle, R. G. (1985). "Sex differences in odor identification ability: a cross-cultural analysis." Neuropsychologia **23**(5): 667-672.

Doty, R. L., Frye, R. E. and Agrawal, U. (1989). "Internal consistency reliability of the fractionated and whole University of Pennsylvania Smell Identification Test." Percept Psychophys **45**(5): 381-384.

Doty, R. L., Shah, M. and Bromley, S. M. (2008). "Drug-induced taste disorders." Drug Saf **31**(3): 199-215.

Doty, R. L., Shaman, P., Kimmelman, C. P. and Dann, M. S. (1984). "University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic." Laryngoscope **94**(2 Pt 1): 176-178.

Doty, R. L., Wylie, C. and Potter, M. (2021). "Validation of the Waterless Empirical Taste Test (WETT((R)))." Behav Res Methods **53**(2): 864-873.

Durrant, D. M., Ghosh, S. and Klein, R. S. (2016). "The Olfactory Bulb: An Immunosensory Effector Organ during Neurotropic Viral Infections." ACS Chem Neurosci **7**(4): 464-469.

Eliezer, M., Hamel, A. L., Houdart, E., Herman, P., Housset, J., Jourdain, C., Eloit, C., Verillaud, B. and Hautefort, C. (2020a). "Loss of smell in patients with COVID-19: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts." Neurology **95**(23): e3145-e3152.

Eliezer, M., Hautefort, C., Hamel, A. L., Verillaud, B., Herman, P., Houdart, E. and Eloit, C. (2020b). "Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19." JAMA Otolaryngol Head Neck Surg **146**(7): 674-675.

Eshraghi, A. A., Mirsaeidi, M., Davies, C., Telischi, F. F., Chaudhari, N. and Mittal, R. (2020). "Potential Mechanisms for COVID-19 Induced Anosmia and Dysgeusia." Front Physiol **11**: 1039.

Fathizadeh, H., Maroufi, P., Momen-Heravi, M., Dao, S., Kose, S., Ganbarov, K., Pagliano, P., Esposito, S. and Kafil, H. S. (2020). "Protection and disinfection policies against SARS-CoV-2 (COVID-19)." Infez Med **28**(2): 185-191.

Feng, P., Huang, L. and Wang, H. (2014). "Taste bud homeostasis in health, disease, and aging." Chem Senses **39**(1): 3-16.

Fernández-de-Las-Peñas, C., Martín-Guerrero, J. D., Pellicer-Valero Ó, J., Navarro-Pardo, E., Gómez-Mayordomo, V., Cuadrado, M. L., Arias-Navalón, J. A., Cigarán-Méndez, M., Hernández-Barrera, V. and Arendt-Nielsen, L. (2022). "Female Sex Is a Risk Factor Associated with Long-Term

Post-COVID Related-Symptoms but Not with COVID-19 Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study." J Clin Med **11**(2).

Finger, T. E. (2005). "Cell types and lineages in taste buds." Chem Senses **30 Suppl 1**(suppl_1): i54-55.

Foster, K. J., Jauregui, E., Tajudeen, B., Bishehsari, F. and Mahdavinia, M. (2020). "Smell loss is a prognostic factor for lower severity of coronavirus disease 2019." Ann Allergy Asthma Immunol **125**(4): 481-483.

Fotuhi, M., Mian, A., Meysami, S. and Raji, C. A. (2020). "Neurobiology of COVID-19." J Alzheimers Dis **76**(1): 3-19.

Frasnelli, J., Albrecht, J., Bryant, B. and Lundstrom, J. N. (2011). "Perception of specific trigeminal chemosensory agonists." Neuroscience **189**: 377-383.

Frasnelli, J. and Hummel, T. (2005). "Olfactory dysfunction and daily life." Eur Arch Otorhinolaryngol **262**(3): 231-235.

Frasnelli, J. and Hummel, T. (2007). "Interactions between the chemical senses: trigeminal function in patients with olfactory loss." Int J Psychophysiol **65**(3): 177-181.

Frasnelli, J., Landis, B. N., Heilmann, S., Hauswald, B., Huttenbrink, K. B., Lacroix, J. S., Leopold, D. A. and Hummel, T. (2004). "Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction." Eur Arch Otorhinolaryngol **261**(7): 411-415.

Frasnelli, J. and Manescu, S. (2017). "The intranasal trigeminal system." Handbook of Clinical Neurology **164**: 113-114.

Frasnelli, J., Schuster, B., Zahnert, T. and Hummel, T. (2006). "Chemosensory specific reduction of trigeminal sensitivity in subjects with olfactory dysfunction." Neuroscience **142**(2): 541-546.

Gerkin, R. C., Ohla, K., Veldhuizen, M. G., Joseph, P. V., Kelly, C. E., Bakke, A. J., Steele, K. E., Farruggia, M. C., Pellegrino, R., Pepino, M. Y., et al. (2021). "Recent Smell Loss Is the Best Predictor of COVID-19 Among Individuals With Recent Respiratory Symptoms." Chem Senses **46**.

Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L., Rusconi, S., Gervasoni, C., Ridolfo, A. L., Rizzardini, G., et al. (2020). "Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study." Clin Infect Dis **71**(15): 889-890.

Glezer, I. and Malnic, B. (2019). Chapter 5 - Olfactory receptor function. Handbook of Clinical Neurology. R. L. Doty, Elsevier. **164**: 67-78.

Goins, M. R. and Pitovski, D. Z. (2004). "Posttonsillectomy taste distortion: a significant complication." Laryngoscope **114**(7): 1206-1213.

Gong, J., Dong, H., Xia, Q. S., Huang, Z. Y., Wang, D. K., Zhao, Y., Liu, W. H., Tu, S. H., Zhang, M. M., Wang, Q., et al. (2020). "Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study." BMC Infect Dis **20**(1): 963.

Gonzales, G. and Cook, M. (2007). Chapter 13—disorders of smell and taste. Neurology and clinical neuroscience. Schapira AHV, Byrne E and e. a. DiMauro S. Philadelphia (PA), Mosby: p. 171-177.

Group, R. C., Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., et al. (2021). "Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19." N Engl J Med **384**(8): 693-704.

Gudziol, H., Schubert, M. and Hummel, T. (2001). "Decreased trigeminal sensitivity in anosmia." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **63**(2): 72-75.

Gusmao, P., Roveda, J. R. C., Leite, A. S. M., Leite, A. S. and Marinho, C. C. (2021). "Changes in olfaction and taste in patients hospitalized for COVID-19 and their relationship to patient evolution during hospitalization." Braz J Otorhinolaryngol.

Haehner, A., Draf, J., Drager, S., de With, K. and Hummel, T. (2020). "Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **82**(4): 175-180.

Haehner, A., Tosch, C., Wolz, M., Klingelhofer, L., Fauser, M., Storch, A., Reichmann, H. and Hummel, T. (2013). "Olfactory training in patients with Parkinson's disease." PLoS One **8**(4): e61680.

Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L., Lely, A. T., Navis, G. and van Goor, H. (2004). "Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis." J Pathol **203**(2): 631-637.

Hannum, M. E., Ramirez, V. A., Lipson, S. J., Herriman, R. D., Toskala, A. K., Lin, C., Joseph, P. V. and Reed, D. R. (2020). "Objective Sensory Testing Methods Reveal a Higher Prevalence of Olfactory Loss in COVID-19-Positive Patients Compared to Subjective Methods: A Systematic Review and Meta-Analysis." Chem Senses **45**(9): 865-874.

Hansen, S. R., Janssen, C. and Beasley, V. R. (1993). "Denatonium benzoate as a deterrent to ingestion of toxic substances: toxicity and efficacy." Vet Hum Toxicol **35**(3): 234-236.

Harenwall, S., Heywood-Everett, S., Henderson, R., Godsell, S., Jordan, S., Moore, A., Philpot, U., Shepherd, K., Smith, J. and Bland, A. R. (2021). "Post-Covid-19 Syndrome: Improvements in Health-Related Quality of Life Following Psychology-Led Interdisciplinary Virtual Rehabilitation." J Prim Care Community Health **12**: 21501319211067674.

Harless, L. and Liang, J. (2016). "Pharmacologic treatment for postviral olfactory dysfunction: a systematic review." Int Forum Allergy Rhinol **6**(7): 760-767.

Haxel, B. R., Bertz-Duffy, S., Fruth, K., Letzel, S., Mann, W. J. and Muttray, A. (2012). "Comparison of subjective olfaction ratings in patients with and without olfactory disorders." J Laryngol Otol **126**(7): 692-697.

Heckmann, J. G., Heckmann, S. M., Lang, C. J. and Hummel, T. (2003). "Neurological aspects of taste disorders." Arch Neurol **60**(5): 667-671.

Henderson, L. A., Canna, S. W., Schulert, G. S., Volpi, S., Lee, P. Y., Kernan, K. F., Caricchio, R., Mahmud, S., Hazen, M. M., Halyabar, O., et al. (2020). "On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19." Arthritis Rheumatol **72**(7): 1059-1063.

Henkin, R. I., Larson, A. L. and Powell, R. D. (1975). "Hypogeusia, dysgeusia, hyposmia, and dysosmia following influenza-like infection." Ann Otol Rhinol Laryngol **84**(5 Pt 1): 672-682.

Hintschich, C. A., Wenzel, J. J., Hummel, T., Hankir, M. K., Kuhnel, T., Vielsmeier, V. and Bohr, C. (2020). "Psychophysical tests reveal impaired olfaction but preserved gustation in COVID-19 patients." Int Forum Allergy Rhinol **10**(9): 1105-1107.

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Kruger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., et al. (2020). "SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor." Cell **181**(2): 271-280 e278.

Hong, S. C., Holbrook, E. H., Leopold, D. A. and Hummel, T. (2012). "Distorted olfactory perception: a systematic review." Acta Otolaryngol **132 Suppl 1**: S27-31.

Hopkins, C., Surda, P., Vaira, L. A., Lechien, J. R., Safarian, M., Saussez, S. and Kumar, N. (2021). "Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic." Rhinology **59**(1): 26-31.

Hopkins, C., Surda, P., Whitehead, E. and Kumar, B. N. (2020). "Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study." J Otolaryngol Head Neck Surg **49**(1): 26.

Hu, Z., Song, C., Xu, C., Jin, G., Chen, Y., Xu, X., Ma, H., Chen, W., Lin, Y., Zheng, Y., et al. (2020). "Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China." Sci China Life Sci **63**(5): 706-711.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., et al. (2020). "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China." Lancet **395**(10223): 497-506.

Huart, C., Philpott, C., Konstantinidis, I., Altundag, A., Whitcroft, K. L., Trecca, E. M. C., Cassano, M., Rombaux, P. and Hummel, T. (2020). "Comparison of COVID-19 and common cold chemosensory dysfunction." Rhinology **58**(6): 623-625.

Huart, C., Philpott, C. M., Altundag, A., Fjaeldstad, A. W., Frasnelli, J., Gane, S., Hsieh, J. W., Holbrook, E. H., Konstantinidis, I., Landis, B. N., et al. (2021). "Systemic corticosteroids in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell dysfunction: an international view." Int Forum Allergy Rhinol **11**(7): 1041-1046.

Hummel, T. and Kobal, G. (1999). "Chemosensory event-related potentials to trigeminal stimuli change in relation to the interval between repetitive stimulation of the nasal mucosa." Eur Arch Otorhinolaryngol **256**(1): 16-21.

Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H. and Mackay-Sim, A. (2007). "Normative data for the 'Sniffin' Sticks' including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects." Eur Arch Otorhinolaryngol **264**(3): 237-243.

Hummel, T., Landis, B. N. and Huttenbrink, K. B. (2011). "Smell and taste disorders." GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg **10**: Doc04.

Hummel, T. and Livermore, A. (2002). "Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction." Int Arch Occup Environ Health **75**(5): 305-313.

Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hahner, A., Weidenbecher, M. and Huttenbrink, K. B. (2009). "Effects of olfactory training in patients with olfactory loss." Laryngoscope **119**(3): 496-499.

Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E. and Kobal, G. (1997). "'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold." Chem Senses **22**(1): 39-52.

Hummel, T., Whitcroft, K. L., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R. M., Damm, M., Frasnelli, J., Gudziol, H., Gupta, N., et al. (2016). "Position paper on olfactory dysfunction." Rhinology **56**(1): 1-30.

Husner, A., Frasnelli, J., Welge-Lussen, A., Reiss, G., Zahnert, T. and Hummel, T. (2006). "Loss of trigeminal sensitivity reduces olfactory function." Laryngoscope **116**(8): 1520-1522.

- Iannilli, E., Leopold, D. A., Hornung, D. E. and Hummel, T. (2019). "Advances in Understanding Parosmia: An fMRI Study." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **81**(4): 185-192.
- Iannilli, E., Wiens, S., Arshamian, A. and Seo, H. S. (2013). "A spatiotemporal comparison between olfactory and trigeminal event-related potentials." Neuroimage **77**: 254-261.
- Indirli, R., Cangiano, B., Profka, E., Mantovani, G., Persani, L., Arosio, M., Bonomi, M. and Ferrante, E. (2019). "A Rare SPRY4 Gene Mutation Is Associated With Anosmia and Adult-Onset Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism." Frontiers in Endocrinology **10**.
- Islek, A. and Balci, M. K. (2021). "Phantosmia with COVID-19 Related Olfactory Dysfunction: Report of Nine Case." Indian J Otolaryngol Head Neck Surg: 1-3.
- Jacobson, D. L., Gange, S. J., Rose, N. R. and Graham, N. M. (1997). "Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States." Clin Immunol Immunopathol **84**(3): 223-243.
- Jafar, A., Lasso, A., Shorr, R., Hutton, B. and Kilty, S. (2021). "Olfactory recovery following infection with COVID-19: A systematic review." PLoS One **16**(11): e0259321.
- Jafek, B. W., Hartman, D., Eller, P. M., Johnson, E. W., Strahan, R. C. and Moran, D. T. (2018). "Postviral Olfactory Dysfunction." American Journal of Rhinology **4**(3): 91-100.
- Jafek, B. W., Murrow, B., Michaels, R., Restrepo, D. and Linschoten, M. (2002). "Biopsies of human olfactory epithelium." Chem Senses **27**(7): 623-628.
- Jenkins, P. M., McEwen, D. P. and Martens, J. R. (2009). "Olfactory cilia: linking sensory cilia function and human disease." Chem Senses **34**(5): 451-464.
- Jiang, R. S., Liu, S. A., Wang, C. P., Wu, S. H. and Wang, J. J. (2020). "A Pilot Study of the Waterless Empirical Taste Test." Ear Nose Throat J: 145561320967337.
- Jobin, B., Tremblay, C., Giguère, F. L., Steffener, J. and Frasnelli, J. (2020). "Improving the Assessment of Trigeminal Sensitivity: a Pilot Study." Chemosensory Perception **14**(1): 19-26.

- Kakutani, Y., Narumi, T., Kobayakawa, T., Kawai, T., Kusakabe, Y., Kunieda, S. and Wada, Y. (2017). "Taste of breath: the temporal order of taste and smell synchronized with breathing as a determinant for taste and olfactory integration." Sci Rep **7**(1): 8922.
- Kandemirli, S. G., Altundag, A., Yildirim, D., Tekcan Sanli, D. E. and Saatci, O. (2021). "Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia." Acad Radiol **28**(1): 28-35.
- Karamali, K., Elliott, M. and Hopkins, C. (2022). "COVID-19 related olfactory dysfunction." Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg **30**(1): 19-25.
- Kelly, M. (2012). "Scent of a patient: an underestimated role in clinical practice?" Br J Gen Pract **62**(600): 378.
- Kern, R. C. (2000). "Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa." Laryngoscope **110**(7): 1071-1077.
- Kirschenbaum, D., Imbach, L. L., Ulrich, S., Rushing, E. J., Keller, E., Reimann, R. R., Frauenknecht, K. B. M., Lichtblau, M., Witt, M., Hummel, T., et al. (2020). "Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19." Lancet **396**(10245): 166.
- Klein, S. L. and Flanagan, K. L. (2016). "Sex differences in immune responses." Nat Rev Immunol **16**(10): 626-638.
- Klimek, L., Hagemann, J., Hummel, T., Altundag, A., Hintschich, C., Stielow, S. and Bousquet, J. (2022). "Olfactory dysfunction is more severe in wild-type SARS-CoV-2 infection than in the Delta variant (B.1.617.2)." World Allergy Organization Journal: 100653.
- Kobal, G. and Hummel, C. (1988). "Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **71**(4): 241-250.
- Kobal, G., Van Toller, S. and Hummel, T. (1989). "Is there directional smelling?" Experientia **45**(2): 130-132.

- Kohli, P., Soler, Z. M., Nguyen, S. A., Muus, J. S. and Schlosser, R. J. (2016). "The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review." Chem Senses **41**(6): 479-486.
- Kollndorfer, K., Fischmeister, F. P., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Trattnig, S. and Schopf, V. (2015a). "Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss." Neuroimage Clin **9**: 401-410.
- Kollndorfer, K., Jakab, A., Mueller, C. A., Trattnig, S. and Schopf, V. (2015b). "Effects of chronic peripheral olfactory loss on functional brain networks." Neuroscience **310**: 589-599.
- Konstantinidis, I., Haehner, A., Frasnelli, J., Reden, J., Quante, G., Damm, M. and Hummel, T. (2006). "Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern." Rhinology **44**(2): 135-139.
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., Bekiaridou, P., Kazantzidou, C. and Constantinidis, J. (2013). "Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction." Laryngoscope **123**(12): E85-90.
- Kow, C. S., Ramachandram, D. S. and Hasan, S. S. (2022). "Physiological plausibility of lower viral load in patients with COVID-19 and olfactory/gustatory dysfunction." Clin Otolaryngol **47**(2): 397-398.
- Kumar, A. A., Lee, S. W. Y., Lock, C. and Keong, N. C. (2021). "Geographical Variations in Host Predisposition to COVID-19 Related Anosmia, Ageusia, and Neurological Syndromes." Front Med (Lausanne) **8**(527): 661359.
- Kunal, S., Madan, M., Tarke, C., Gautam, D. K., Kinkar, J. S., Gupta, K., Agarwal, R., Mittal, S. and Sharma, S. M. (2021). "Emerging spectrum of post-COVID-19 syndrome." Postgrad Med J: postgradmedj-2020-139585.
- Landis, B. N., Frasnelli, J., Reden, J., Lacroix, J. S. and Hummel, T. (2005). "Differences between orthonasal and retronasal olfactory functions in patients with loss of the sense of smell." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **131**(11): 977-981.

Landis, B. N., Konnerth, C. G. and Hummel, T. (2004). "A study on the frequency of olfactory dysfunction." Laryngoscope **114**(10): 1764-1769.

Le Bon, S. D., Pisarski, N., Verbeke, J., Prunier, L., Cavelier, G., Thill, M. P., Rodriguez, A., Dequanter, D., Lechien, J. R., Le Bon, O., et al. (2021). "Psychophysical evaluation of chemosensory functions 5 weeks after olfactory loss due to COVID-19: a prospective cohort study on 72 patients." Eur Arch Otorhinolaryngol **278**(1): 101-108.

Lechien, J. R., Cabaraux, P., Chiesa-Estomba, C. M., Khalife, M., Plzak, J., Hans, S., Martiny, D., Calvo-Henriquez, C., Hopkins, C. and Saussez, S. (2020a). "Objective olfactory testing in patients presenting with sudden onset olfactory dysfunction as the first manifestation of confirmed COVID-19 infection." medRxiv: 2020.2004.2015.20066472.

Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Beckers, E., Mustin, V., Ducarme, M., Journe, F., Marchant, A., Jouffe, L., Barillari, M. R., Cammaroto, G., et al. (2021a). "Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients." J Intern Med **290**(2): 451-461.

Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siati, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., et al. (2020b). "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 **277**(8): 2251-2261.

Lechien, J. R., Diallo, A. O., Dachy, B., Le Bon, S. D., Maniaci, A., Vaira, L. A. and Saussez, S. (2021b). "COVID-19: Post-vaccine Smell and Taste Disorders: Report of 6 Cases." Ear Nose Throat J: 1455613211033125.

Lee, D. Y., Lee, W. H., Wee, J. H. and Kim, J. W. (2014). "Prognosis of postviral olfactory loss: follow-up study for longer than one year." Am J Rhinol Allergy **28**(5): 419-422.

Lee, Y., Lee, C. H. and Oh, U. (2005). "Painful channels in sensory neurons." Mol Cells **20**(3): 315-324.

Lerner, D. K., Garvey, K. L., Arrighi-Allisan, A. E., Filimonov, A., Filip, P., Shah, J., Tweel, B., Del Signore, A., Schaberg, M., Colley, P., et al. (2022). "Clinical Features of Parosmia Associated With COVID-19 Infection." Laryngoscope **132**(3): 633-639.

Leth, S., Gunst, J. D., Mathiasen, V., Hansen, K., Sogaard, O., Ostergaard, L., Jensen-Fangel, S., Storgaard, M. and Agergaard, J. (2021). "Persistent Symptoms in Patients Recovering From COVID-19 in Denmark." Open Forum Infect Dis **8**(4): ofab042.

Li, C. S., Cho, Y. K. and Smith, D. V. (2005). "Modulation of parabrachial taste neurons by electrical and chemical stimulation of the lateral hypothalamus and amygdala." J Neurophysiol **93**(3): 1183-1196.

Liang, F. (2020). "Sustentacular Cell Enwrapment of Olfactory Receptor Neuronal Dendrites: An Update." Genes (Basel) **11**(5): 493.

Liu, D. T., Besser, G., Renner, B., Seyferth, S., Hummel, T. and Mueller, C. A. (2020a). "Retronasal olfactory function in patients with smell loss but subjectively normal flavor perception." Laryngoscope **130**(7): 1629-1633.

Liu, D. T., Sabha, M., Damm, M., Philpott, C., Oleszkiewicz, A., Hahner, A. and Hummel, T. (2021). "Parosmia is Associated with Relevant Olfactory Recovery After Olfactory Training." Laryngoscope **131**(3): 618-623.

Liu, D. T., Welge-Lüssen, A., Besser, G., Mueller, C. A. and Renner, B. (2020b). "Assessment of odor hedonic perception: the Sniffin' sticks parosmia test (SSParoT)." Scientific Reports **10**(1): 18019.

Liu, J., Pinto, J. M., Yang, L., Li, L., Sun, J., Miao, X., Li, K., Chen, G. and Wei, Y. (2016). "Gender difference in Chinese adults with post-viral olfactory disorder:a hospital-based study." Acta Otolaryngol **136**(9): 976-981.

Livermore, A., Hummel, T. and Kobal, G. (1992). "Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **83**(3): 201-210.

Lotsch, J. and Hummel, T. (2019). "Clinical Usefulness of Self-Rated Olfactory Performance-A Data Science-Based Assessment of 6000 Patients." Chem Senses **44**(6): 357-364.

Lozada-Nur, F., Chainani-Wu, N., Fortuna, G. and Sroussi, H. (2020). "Dysgeusia in COVID-19: Possible Mechanisms and Implications." Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol **130**(3): 344-346.

Lundstrom, J. N., Boesveldt, S. and Albrecht, J. (2011). "Central Processing of the Chemical Senses: an Overview." ACS Chem Neurosci **2**(1): 5-16.

Lundstrom, J. N., Gordon, A. R., Alden, E. C., Boesveldt, S. and Albrecht, J. (2010). "Methods for building an inexpensive computer-controlled olfactometer for temporally-precise experiments." Int J Psychophysiol **78**(2): 179-189.

Lundy, R. F., Jr. and Norgren, R. (2004). "Activity in the hypothalamus, amygdala, and cortex generates bilateral and convergent modulation of pontine gustatory neurons." J Neurophysiol **91**(3): 1143-1157.

Mackenzie, R. A., Burke, D., Skuse, N. F. and Lethlean, A. K. (1975). "Fibre function and perception during cutaneous nerve block." J Neurol Neurosurg Psychiatry **38**(9): 865-873.

Mahase, E. (2021). "Covid-19: Sore throat, fatigue, and myalgia are more common with new UK variant." BMJ **372**: n288.

Mahmoud, M. M., Abuohashish, H. M., Khairy, D. A., Bugshan, A. S., Khan, A. M. and Moothedath, M. M. (2021). "Pathogenesis of dysgeusia in COVID-19 patients: a scoping review." Eur Rev Med Pharmacol Sci **25**(2): 1114-1134.

Majid, A. (2021). "Human Olfaction at the Intersection of Language, Culture, and Biology." Trends Cogn Sci **25**(2): 111-123.

Makaronidis, J., Firman, C., Magee, C. G., Mok, J., Balogun, N., Lechner, M., Carnemolla, A. and Batterham, R. L. (2021). "Distorted chemosensory perception and female sex associate with persistent smell and/or taste loss in people with SARS-CoV-2 antibodies: a community based

cohort study investigating clinical course and resolution of acute smell and/or taste loss in people with and without SARS-CoV-2 antibodies in London, UK." BMC Infect Dis **21**(1): 221.

Malnic, B., Godfrey, P. A. and Buck, L. B. (2004). "The human olfactory receptor gene family." Proc Natl Acad Sci U S A **101**(8): 2584-2589.

Mao, L., Wang, M., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Li, Y., Jin, H., et al. (2020). "Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study." medRxiv: 2020.2002.2022.20026500.

Mattes, R. D., Cowart, B. J., Schiavo, M. A., Arnold, C., Garrison, B., Kare, M. R. and Lowry, L. D. (1990). "Dietary evaluation of patients with smell and/or taste disorders." Am J Clin Nutr **51**(2): 233-240.

Meinhardt, J., Radke, J., Dittmayer, C., Franz, J., Thomas, C., Mothes, R., Laue, M., Schneider, J., Brunink, S., Greuel, S., et al. (2021). "Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19." Nat Neurosci **24**(2): 168-175.

Meini, S., Suardi, L. R., Busoni, M., Roberts, A. T. and Fortini, A. (2020). "Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life." Eur Arch Otorhinolaryngol **277**(12): 3519-3523.

Moran, D. T., Jafek, B. W., Eller, P. M. and Rowley, J. C., 3rd (1992). "Ultrastructural histopathology of human olfactory dysfunction." Microsc Res Tech **23**(2): 103-110.

Mori, I., Goshima, F., Imai, Y., Kohsaka, S., Sugiyama, T., Yoshida, T., Yokochi, T., Nishiyama, Y. and Kimura, Y. (2002). "Olfactory receptor neurons prevent dissemination of neurovirulent influenza A virus into the brain by undergoing virus-induced apoptosis." J Gen Virol **83**(Pt 9): 2109-2116.

Mori, I., Nishiyama, Y., Yokochi, T. and Kimura, Y. (2004). "Virus-induced neuronal apoptosis as pathological and protective responses of the host." Rev Med Virol **14**(4): 209-216.

Muller, A., Landis, B. N., Platzbecker, U., Holthoff, V., Frasnelli, J. and Hummel, T. (2006). "Severe chemotherapy-induced parosmia." Am J Rhinol **20**(4): 485-486.

Mullol, J., Alobid, I., Marino-Sanchez, F., Izquierdo-Dominguez, A., Marin, C., Klimek, L., Wang, D. Y. and Liu, Z. (2020). "The Loss of Smell and Taste in the COVID-19 Outbreak: a Tale of Many Countries." Curr Allergy Asthma Rep **20**(10): 61.

Nasr, M. J., Alizadeh Khatir, A., Babazadeh, A. and Ebrahimpour, S. (2021). "The Role of ACE2 Receptors of the Olfactory System in Anosmia in COVID-19: An Overview." Neurol Res Int **2021**: 5776801.

NIAID (2004). "The common cold. NIAID Fact Sheet." NIAID Bethesda (MD).

NIH, N. I. o. H. (2022). "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines." Retrieved 2022-04-01, 2022, from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

Niklassen, A. S., Draf, J., Huart, C., Hintschich, C., Bocksberger, S., Trecca, E. M. C., Klimek, L., Le Bon, S. D., Altundag, A. and Hummel, T. (2021). "COVID-19: Recovery from Chemosensory Dysfunction. A Multicentre study on Smell and Taste." Laryngoscope **131**(5): 1095-1100.

Nordin, S. and Bramerson, A. (2008). "Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications." Curr Opin Allergy Clin Immunol **8**(1): 10-15.

Nordin, S., Bramerson, A., Millqvist, E. and Bende, M. (2007). "Prevalence of parosmia: the Skovde population-based studies." Rhinology **45**(1): 50-53.

Ohla, K., Veldhuizen, M., Green, T., Hannum, M., Bakke, A., Moein, S., Tognetti, A., Postma, E., Pellegrino, R., Hwang, D., et al. (2022). "A follow-up on quantitative and qualitative olfactory dysfunction and other symptoms in patients recovering from COVID-19 smell loss." Rhinology.

Ohla, K., Veldhuizen, M. G., Green, T., Hannum, M. E., Bakke, A. J., Moein, S. T., Tognetti, A., Postma, E. M., Pellegrino, R., Hwang, L.-D., et al. (2021). "Increasing incidence of parosmia and phantosmia in patients recovering from COVID-19 smell loss." medRxiv: 2021.2008.2028.21262763.

Otte, M. S., Bork, M. L., Zimmermann, P. H., Klussmann, J. P. and Luers, J. C. (2022). "Patients with COVID-19-associated olfactory impairment also show impaired trigeminal function." Auris Nasus Larynx **49**(1): 147-151.

Pang, K. W., Tham, S. L. and Ng, L. S. (2021). "Exploring the Clinical Utility of Gustatory Dysfunction (GD) as a Triage Symptom Prior to Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) in the Diagnosis of COVID-19: A Meta-Analysis and Systematic Review." Life (Basel) **11**(12).

Parma, V., Ohla, K., Veldhuizen, M. G., Niv, M. Y., Kelly, C. E., Bakke, A. J., Cooper, K. W., Bouysset, C., Pirastu, N., Dibattista, M., et al. (2020). "More Than Smell-COVID-19 Is Associated With Severe Impairment of Smell, Taste, and Chemesthesis." Chem Senses **45**(7): 609-622.

Patel, R. M. and Pinto, J. M. (2014). "Olfaction: anatomy, physiology, and disease." Clin Anat **27**(1): 54-60.

Pelà, G., Goldoni, M., Solinas, E., Cavalli, C., Tagliaferri, S., Ranzieri, S., Frizzelli, A., Marchi, L., Mori, P. A., Majori, M., et al. (2022). "Sex-Related Differences in Long-COVID-19 Syndrome." J Womens Health (Larchmt) **31**(5): 620-630.

Petrocelli, M., Cutrupi, S., Salzano, G., Maglitto, F., Salzano, F. A., Lechien, J. R., Saussez, S., Boscolo-Rizzo, P., De Riu, G. and Vaira, L. A. (2021). "Six-month smell and taste recovery rates in coronavirus disease 2019 patients: a prospective psychophysical study." J Laryngol Otol **135**(5): 436-441.

Prajapati, D. P., Shahrivini, B., MacDonald, B. V., Crawford, K. L., Lechner, M., DeConde, A. S. and Yan, C. H. (2020). "Association of subjective olfactory dysfunction and 12-item odor identification testing in ambulatory COVID-19 patients." Int Forum Allergy Rhinol.

Purja, S., Shin, H., Lee, J. Y. and Kim, E. (2021). "Is loss of smell an early predictor of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis." Arch Pharm Res **44**(7): 725-740.

Raad, N., Ghorbani, J., Safavi Naeini, A., Tajik, N. and Karimi-Galougahi, M. (2021). "Parosmia in patients with COVID-19 and olfactory dysfunction." Int Forum Allergy Rhinol **11**(10): 1497-1500.

Reden, J., Maroldt, H., Fritz, A., Zahnert, T. and Hummel, T. (2007). "A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction." Eur Arch Otorhinolaryngol **264**(2): 139-144.

Reichert, J. L. and Schopf, V. (2018). "Olfactory Loss and Regain: Lessons for Neuroplasticity." Neuroscientist **24**(1): 22-35.

Risso, D., Drayna, D. and Morini, G. (2020). "Alteration, Reduction and Taste Loss: Main Causes and Potential Implications on Dietary Habits." Nutrients **12**(11): 3284.

Rolls, E. T. (2004). "The functions of the orbitofrontal cortex." Brain Cogn **55**(1): 11-29.

Rombaix, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T. and Hummel, T. (2006). "Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss." Laryngoscope **116**(3): 436-439.

Rumeau, C., Nguyen, D. T. and Jankowski, R. (2016). "How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test((R))." Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis **133**(3): 203-206.

Ruo Redda, M. G. and Allis, S. (2006). "Radiotherapy-induced taste impairment." Cancer Treat Rev **32**(7): 541-547.

Sahin-Yilmaz, A. and Naclerio, R. M. (2011). "Anatomy and physiology of the upper airway." Proc Am Thorac Soc **8**(1): 31-39.

Saito, T., Manabe, Y., Shibamori, Y., Yamagishi, T., Igawa, H., Tokuriki, M., Fukuoka, Y., Noda, I., Ohtsubo, T. and Saito, H. (2001). "Long-term follow-up results of electrogustometry and subjective taste disorder after middle ear surgery." Laryngoscope **111**(11 Pt 1): 2064-2070.

Saive, A. L., Royet, J. P. and Plailly, J. (2014). "A review on the neural bases of episodic odor memory: from laboratory-based to autobiographical approaches." Front Behav Neurosci **8**: 240.

Samaranayake, L. P., Fakhruddin, K. S. and Panduwawala, C. (2020). "Sudden onset, acute loss of taste and smell in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review." Acta Odontol Scand **78**(6): 467-473.

Sato, T., Ueha, R., Goto, T., Yamauchi, A., Kondo, K. and Yamasoba, T. (2021). "Expression of ACE2 and TMPRSS2 Proteins in the Upper and Lower Aerodigestive Tracts of Rats: Implications on COVID 19 Infections." Laryngoscope **131**(3): E932-E939.

Saussez, S., Lechien, J. R. and Hopkins, C. (2021a). "Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered." Eur Arch Otorhinolaryngol **278**(7): 2187-2191.

Saussez, S., Sharma, S., Thiriard, A., Olislagers, V., Vu Duc, I., Le Bon, S. D., Khalife, M., Hans, S., De Riu, G., Hopkins, C., et al. (2021b). "Predictive factors of smell recovery in a clinical series of 288 coronavirus disease 2019 patients with olfactory dysfunction." Eur J Neurol **28**(11): 3702-3711.

Saussez, S., Vaira, L. A., Chiesa-Estomba, C. M., Bon, S. L., Horoi, M., Deiana, G., Petrocelli, M., Boelpaep, P., Salzano, G., Khalife, M., et al. (2021c). "Short-Term Efficacy and Safety of Oral and Nasal Corticosteroids in COVID-19 Patients with Olfactory Dysfunction: A European Multicenter Study." Pathogens **10**(6).

Schambeck, S. E., Crowell, C. S., Wagner, K. I., D'Ippolito, E., Burrell, T., Mijocevic, H., Protzer, U., Busch, D. H., Gerhard, M., Poppert, H., et al. (2021). "Phantosmia, Parosmia, and Dysgeusia Are Prolonged and Late-Onset Symptoms of COVID-19." J Clin Med **10**(22).

Schiffman, S. S. (2007). Smell and Taste. Encyclopedia of Gerontology. J. E. Birren. New York, Elsevier: 515-525.

Schmidt, N., Paschen, L. and Witt, K. (2020). "Invalid Self-Assessment of Olfactory Functioning in Parkinson's Disease Patients May Mislead the Neurologist." Parkinsons Dis **2020**: 7548394.

Schoonover, C. E., Ohashi, S. N., Axel, R. and Fink, A. J. P. (2021). "Representational drift in primary olfactory cortex." Nature **594**(7864): 541-546.

Schuster, B., Iannilli, E., Gudziol, V. and Landis, B. N. (2009). "Gustatory testing for clinicians." B-ENT **5 Suppl 13**: 109-113.

Seiden, A. M. (2004). "Postviral olfactory loss." Otolaryngol Clin North Am **37**(6): 1159-1166.

Seiden, A. M. and Duncan, H. J. (2001). "The diagnosis of a conductive olfactory loss." Laryngoscope **111**(1): 9-14.

Sepahi, A., Kraus, A., Casadei, E., Johnston, C. A., Galindo-Villegas, J., Kelly, C., García-Moreno, D., Muñoz, P., Mulero, V., Huertas, M., et al. (2019). "Olfactory sensory neurons mediate ultrarapid antiviral immune responses in a TrkA-dependent manner." Proc Natl Acad Sci U S A **116**(25): 12428-12436.

- Shigemura, N., Takai, S., Hirose, F., Yoshida, R., Sanematsu, K. and Ninomiya, Y. (2019). "Expression of Renin-Angiotensin System Components in the Taste Organ of Mice." Nutrients **11**(9): 2251.
- Shino, M., Ohki, S. and Suzaki, H. (2006). "Study of Olfactory Disturbances with Visual Analogue Scale." Nihon Bika Gakkai Kaishi (Japanese Journal of Rhinology) **45**(4): 380-384.
- Sjolund, S., Larsson, M., Olofsson, J. K., Seubert, J. and Laukka, E. J. (2017). "Phantom Smells: Prevalence and Correlates in a Population-Based Sample of Older Adults." Chem Senses **42**(4): 309-318.
- Small, D. M. (2012). "Flavor is in the brain." Physiol Behav **107**(4): 540-552.
- Smith, D. V. and Margolskee, R. F. (2001). "Making sense of taste." Sci Am **284**(3): 32-39.
- Smith, T. D. and Bhatnagar, K. P. (2019). "Anatomy of the olfactory system." Handb Clin Neurol **164**: 17-28.
- Smith, W. M., Davidson, T. M. and Murphy, C. (2009). "Toxin-induced chemosensory dysfunction: a case series and review." American journal of rhinology & allergy **23**(6): 578-581.
- Solbu, T. T. and Holen, T. (2012). "Aquaporin pathways and mucin secretion of Bowman's glands might protect the olfactory mucosa." Chem Senses **37**(1): 35-46.
- Solomon, I. H., Normandin, E., Bhattacharyya, S., Mukerji, S. S., Keller, K., Ali, A. S., Adams, G., Hornick, J. L., Padera, R. F., Jr. and Sabeti, P. (2020). "Neuropathological Features of Covid-19." N Engl J Med **383**(10): 989-992.
- Sorokowski, P., Karwowski, M., Misiak, M., Marczak, M. K., Dziekan, M., Hummel, T. and Sorokowska, A. (2019). "Sex Differences in Human Olfaction: A Meta-Analysis." Front Psychol **10**(242): 242.
- Spence, C. (2015). "Just how much of what we taste derives from the sense of smell?" Flavour **4**(1): 30.

- Speth, M. M., Singer-Cornelius, T., Oberle, M., Gengler, I., Brockmeier, S. J. and Sedaghat, A. R. (2020). "Olfactory Dysfunction and Sinonasal Symptomatology in COVID-19: Prevalence, Severity, Timing, and Associated Characteristics." Otolaryngol Head Neck Surg **163**(1): 114-120.
- Spielman, A. I. and Lischka, F. W. (2004). Taste and Smell. Encyclopedia of Gastroenterology. L. R. Johnson. New York, Elsevier: 487-493.
- Su, N., Ching, V. and Grushka, M. (2013). "Taste disorders: a review." J Can Dent Assoc **79**: d86.
- Sudre, C. H., Murray, B., Varsavsky, T., Graham, M. S., Penfold, R. S., Bowyer, R. C., Pujol, J. C., Klaser, K., Antonelli, M., Canas, L. S., et al. (2021). "Attributes and predictors of long COVID." Nat Med **27**(4): 626-631.
- Sugiura, M., Aiba, T., Mori, J. and Nakai, Y. (1998). "An epidemiological study of postviral olfactory disorder." Acta Otolaryngol Suppl **538**: 191-196.
- Suzuki, M., Saito, K., Min, W. P., Vladau, C., Toida, K., Itoh, H. and Murakami, S. (2007). "Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction." Laryngoscope **117**(2): 272-277.
- Takahashi, T., Ellingson, M. K., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., Silva, J., Mao, T., Oh, J. E., Tokuyama, M., et al. (2020). "Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes." Nature **588**(7837): 315-320.
- Tang, Y., Liu, J., Zhang, D., Xu, Z., Ji, J. and Wen, C. (2020). "Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies." Front Immunol **11**(1708): 1708.
- Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S. and Harrison, P. J. (2021). "6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records." Lancet Psychiatry **8**(5): 416-427.
- Tham, A. C., Thein, T. L., Lee, C. S., Tan, G. S. E., Manauis, C. M., Siow, J. K., Leo, Y. S. and Lim, M. Y. (2021). "Olfactory taste disorder as a presenting symptom of COVID-19: a large single-center Singapore study." Eur Arch Otorhinolaryngol **278**(6): 1853-1862.

Tremblay, C. (2020). Altération spécifique de l'interaction entre les systèmes olfactif et trigéminal dans la maladie de Parkinson. PhD, Université de Montréal.

Tremblay, C., Durand Martel, P. and Frasnelli, J. (2017). "Trigeminal system in Parkinson's disease: A potential avenue to detect Parkinson-specific olfactory dysfunction." Parkinsonism Relat Disord **44**: 85-90.

Tremblay, C., Durand Martel, P. and Frasnelli, J. (2018a). "Chemosensory perception is specifically impaired in Parkinson's disease." Parkinsonism & Related Disorders **57**: 68-71.

Tremblay, C. and Frasnelli, J. (2018b). "Olfactory and Trigeminal Systems Interact in the Periphery." Chem Senses **43**(8): 611-616.

Urata, S., Maruyama, J., Kishimoto-Urata, M., Sattler, R. A., Cook, R., Lin, N., Yamasoba, T., Makishima, T. and Paessler, S. (2021). "Regeneration Profiles of Olfactory Epithelium after SARS-CoV-2 Infection in Golden Syrian Hamsters." ACS Chem Neurosci **12**(4): 589-595.

Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J. J. V., Pfeffer, M. A. and Solomon, S. D. (2020). "Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19." N Engl J Med **382**(17): 1653-1659.

Vaira, L. A., De Vito, A., Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Mayo-Yanez, M., Calvo-Henriquez, C., Saussez, S., Madeddu, G., Babudieri, S., Boscolo-Rizzo, P., et al. (2022). "New Onset of Smell and Taste Loss Are Common Findings Also in Patients With Symptomatic COVID-19 After Complete Vaccination." Laryngoscope **132**(2): 419-421.

Vaira, L. A., Hopkins, C., Petrocelli, M., Lechien, J. R., Cutrupi, S., Salzano, G., Chiesa-Estomba, C. M., Saussez, S. and De Riu, G. (2021a). "Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long- lasting olfactory disorders in COVID-19 patients." Rhinology **59**(1): 21-25.

Vaira, L. A., Hopkins, C., Salzano, G., Petrocelli, M., Melis, A., Cucurullo, M., Ferrari, M., Gagliardini, L., Pipolo, C., Deiana, G., et al. (2020a). "Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter-study." Head Neck **42**(7): 1560-1569.

Vaira, L. A., Salzano, G., Le Bon, S. D., Maglio, A., Petrocelli, M., Steffens, Y., Ligas, E., Maglitto, F., Lechien, J. R., Saussez, S., et al. (2021b). "Prevalence of Persistent Olfactory Disorders in Patients With COVID-19: A Psychophysical Case-Control Study With 1-Year Follow-up." Otolaryngol Head Neck Surg **0**(0): 1945998211061511.

Vaira, L. A., Salzano, G., Petrocelli, M., Deiana, G., Salzano, F. A. and De Riu, G. (2020b). "Validation of a self-administered olfactory and gustatory test for the remotely evaluation of COVID-19 patients in home quarantine." Head Neck **42**(7): 1570-1576.

Vallee, A. (2021). "Dysautonomia and Implications for Anosmia in Long COVID-19 Disease." J Clin Med **10**(23).

van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., et al. (2020). "Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1." N Engl J Med **382**(16): 1564-1567.

van Kessel, S. A. M., Olde Hartman, T. C., Lucassen, P. and van Jaarsveld, C. H. M. (2022). "Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review." Fam Pract **39**(1): 159-167.

van Riel, D., Verdijk, R. and Kuiken, T. (2015). "The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system." J Pathol **235**(2): 277-287.

Vandenbeuch, A., Clapp, T. R. and Kinnamon, S. C. (2008). "Amiloride-sensitive channels in type I fungiform taste cells in mouse." BMC Neurosci **9**: 1.

Viana, F. (2011). "Chemosensory properties of the trigeminal system." ACS Chem Neurosci **2**(1): 38-50.

von Bartheld, C. S., Hagen, M. M. and Butowt, R. (2020). "Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences." ACS Chem Neurosci **11**(19): 2944-2961.

Walker, A., Hopkins, C. and Surda, P. (2020). "Use of Google Trends to investigate loss-of-smell-related searches during the COVID-19 outbreak." Int Forum Allergy Rhinol **10**(7): 839-847.

- Wang, L., Chen, L. and Jacob, T. (2004). "Evidence for peripheral plasticity in human odour response." J Physiol **554**(Pt 1): 236-244.
- Welge-Lussen, A., Dorig, P., Wolfensberger, M., Krone, F. and Hummel, T. (2011). "A study about the frequency of taste disorders." J Neurol **258**(3): 386-392.
- Welge-Lussen, A. and Wolfensberger, M. (2006). "Olfactory disorders following upper respiratory tract infections." Adv Otorhinolaryngol **63**: 125-132.
- Wenzel, J., Lampe, J., Muller-Fielitz, H., Schuster, R., Zille, M., Muller, K., Krohn, M., Korbelin, J., Zhang, L., Ozorhan, U., et al. (2021). "The SARS-CoV-2 main protease M(pro) causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells." Nat Neurosci **24**(11): 1522-1533.
- WHO (2020). Situation Report – 51. Coronavirus disease 2019 (COVID-19), World Health Organization: 3.
- WHO. (2022). "WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard." from <https://covid19.who.int/>.
- Windfuhr, J. P., Sack, F., Sesterhenn, A. M., Landis, B. N. and Chen, Y. S. (2010). "Post-tonsillectomy taste disorders." Eur Arch Otorhinolaryngol **267**(2): 289-293.
- Wood, J. N. and Docherty, R. (1997). "Chemical activators of sensory neurons." Annu Rev Physiol **59**(1): 457-482.
- Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., Liu, C. and Yang, C. (2020). "Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses." Brain Behav Immun **87**: 18-22.
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T. and Chen, Q. (2020). "High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa." Int J Oral Sci **12**(1): 8.
- Xydakis, M. S., Albers, M. W., Holbrook, E. H., Lyon, D. M., Shih, R. Y., Frasnelli, J. A., Pagenstecher, A., Kupke, A., Enquist, L. W. and Perlman, S. (2021). "Post-viral effects of COVID-19 in the olfactory system and their implications." The Lancet Neurology **20**(9): 753-761.

Yamagishi, M., Fujiwara, M. and Nakamura, H. (1994). "Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection." Rhinology **32**(3): 113-118.

Yamauchi, Y., Endo, S., Sakai, F. and Yoshimura, I. (2002). "A new whole-mouth gustatory test procedure. 1. Thresholds and principal components analysis in healthy men and women." Acta Otolaryngol Suppl(546): 39-48.

Yang, J. and Pinto, J. M. (2016). "The Epidemiology of Olfactory Disorders." Curr Otorhinolaryngol Rep **4**(2): 130-141.

Ye, Q., Zhou, J., He, Q., Li, R. T., Yang, G., Zhang, Y., Wu, S. J., Chen, Q., Shi, J. H., Zhang, R. R., et al. (2021). "SARS-CoV-2 infection in the mouse olfactory system." Cell Discov **7**(1): 49.

Yildirim, D., Kandemirli, S. G., Tekcan Sanli, D. E., Akinci, O. and Altundag, A. (2022). "A Comparative Olfactory MRI, DTI and fMRI Study of COVID-19 Related Anosmia and Post Viral Olfactory Dysfunction." Acad Radiol **29**(1): 31-41.

Zayet, S., Zahra, H., Royer, P. Y., Tipirdamaz, C., Mercier, J., Gendrin, V., Lepiller, Q., Marty-Quintern, S., Osman, M., Belfeki, N., et al. (2021). "Post-COVID-19 Syndrome: Nine Months after SARS-CoV-2 Infection in a Cohort of 354 Patients: Data from the First Wave of COVID-19 in Nord Franche-Comte Hospital, France." Microorganisms **9**(8): 1719.

Annexes

Annexe 1 – Supplementary 1, Article 1

Validation of the Chemosensory Perception Test

This study was reviewed and approved by the research ethics board of the Université du Québec à Trois-Rivières (CER-20-268-08-01.04). All participants provided a verbal or written informed consent prior to participation.

Experiment 1:

Methods

Participants were recruited among previously tested groups. Olfactory testing was performed using the standardized Sniffin' Sticks test (Hummel et al. 1997) at our laboratory from 2016 to 2019. Exclusion criteria was any perceived changes of their sense of smell since previous testing. Participants were distributed into 2 groups based on their Threshold-Discrimination-Identification (TDI) scores. The first group consists of participants with normal olfactory function (normosmia), defined as TDI scores above 30.5 (Rumeau et al. 2016). The second group had subjective olfactory dysfunction and equivalent TDI scores. Participants were administered CPT by means of a telephone interview.

Results:

TDI scores in the first group range from 32.5 to 41.5 (N= 19, 9 women and 10 men, age range [60-78]). TDI scores in the second group ranged from 8 to 30.25 (N= 17, 7 women and 10 men, age range [57-77]). CPT scores were positively correlated with the Sniffin' Sticks ($p=0.837$, $P<0.001$). A cut-off score of 6 at the CPT had a sensitivity of 0.765 and specificity of 0.895.

Experiment 2:

Methods:

Participants were recruited among previously tested groups, participants from this cross-sectional study and in the public via social media. They were administered the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT; Doty et al. 1984) and the Waterless Empirical Taste Test – Self-Administered (Doty et al. 2021) (which were sent by mail) and the CPT under direct supervision through videoconferencing. Participants were distributed into 2 groups based on their UPSIT scores with a score equal or less than 33 in males and 34 in females defining hyposmia (Doty, Shaman et al. 1984). Too few participants with gustatory dysfunction have been recruited to this date to analyze the gustatory data.

Results:

UPSIT scores in the normosmic group ranged from 34 to 28 (n=29 (21 women), age range [22-73]). The hyposmic group had UPSIT scores ranging from 9 to 34 (n= 28 (21 women), age range: [22-72]). CPT scores were significantly correlated with the UPSIT score ($\rho=0.377$, $P=0.004$) in the whole group of participants. We found this correlation to be much stronger in the hyposmic group ($\rho=0.702$, $P<0.001$).

Conclusions:

The CPT allows for distinction between normosmia and olfactory dysfunction with high sensitivity and specificity. CPT scores are significantly correlated to UPSIT and Sniffin' Sticks scores, especially in a group of individuals with olfactory dysfunction.

References

- Doty, R. L., P. Shaman and M. Dann (1984). "Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function." *Physiol Behav* **32**(3): 489-502.
- Doty, R. L., P. Shaman, C. P. Kimmelman and M. S. Dann (1984). "University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic." *Laryngoscope* **94**(2 Pt 1): 176-178.
- Doty, R. L., C. Wylie and M. Potter (2021). "Validation of the Waterless Empirical Taste Test (WETT)." *Behavior research methods* **53**(2): 864-873.
- Hummel, T., B. Sekinger, S. R. Wolf, E. Pauli and G. Kobal (1997). "'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold." *Chem Senses* **22**(1): 39-52.
- Rumeau, C., D. T. Nguyen and R. Jankowski (2016). "How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test®." *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* **133**(3): 203-206.

Annexe 2 – Supplementary 1, Article 2

Subjective Chemosensory Dysfunction Questionnaire (SCD-Q, T3)

D1	Hello, Thank you for agreeing to continue this study with us. We offer you a 35 minutes ONLINE QUESTIONNAIRE including a behavioral olfactory test. This AT-HOME SCENT TEST involves smelling and tasting a variety of <u>common substances found in your kitchen</u> to establish your odor detection threshold.
D2	Please prepare peanut butter, jam or jelly, vinegar, coffee, salt and sugar if you have any. You will need these ingredients for the last section of the survey.
Q1	Please select the category that best describes you? Caucasian (White) Indigenous (First Nations, Inuit, Metis) Asian Black Latin-American Arab Other [text box] Prefer not to answer
Q2	Have you been <u>reinfecte</u>d with COVID-19? -Yes -No
Q3	Were you diagnosed with any <u>other</u> respiratory illnesses (not COVID-19) in the <u>last two weeks</u>? (Select all that apply) - Strep throat (Streptococcal bacteria) - Another bacterial illness - Flu (influenza) - Another viral illness - Other - None [Exclusive]
Q4	Have you had any of the following symptoms with your recent

	respiratory illness or diagnosis (NOT COVID) (Select all that apply) - Fever - Dry cough - Cough with mucus - Difficulty breathing / shortness of breath - Chest tightness - Runny nose - Sore throat - Changes in food flavor - Changes in smell - Loss of appetite - Headache - Muscle aches - Fatigue - Diarrhea - Abdominal pain - Nausea - No symptoms [Exclusive]
Q5	What treatment(s) or medication(s) have you received for your recent respiratory illness or diagnosis (NOT COVID)? - [text box] - None
D3	The next question relates to your pre-existing medical conditions.
Q6	Have you been treated or diagnosed for any of the following? (Select all that apply) - High blood pressure - Heart disease (heart attack or stroke) - Diabetes (high blood sugar) - Obesity - Lung disease (asthma/chronic bronchitis) - Head trauma - Neurological disease - Cancer that required chemotherapy or radiation - Cancer that did NOT require chemotherapy or radiation - Chronic sinus disease - Seasonal allergies / hay fever - Other [text box] - None [Exclusive] - Prefer not to answer
D5	The following questions relate to your <u>sense of smell</u> (for example, sniffing flowers or soap, or smelling garbage) but <u>not the flavor of food</u> in your mouth.
Q7	Rate your ability to <u>smell</u> BEFORE the COVID-19 pandemic.

	0: No sense of smell ... 10: Excellent sense of smell
Q8	Rate your ability to <u>smell</u> DURING your most recent COVID-19 infection or diagnosis . 0: No sense of smell ... 10: Excellent sense of smell
Q9	Rate your ability to <u>smell</u> TODAY. 0: No sense of smell ... 10: Excellent sense of smell
Q10	Rate your ability to <u>smell</u> TODAY. 0: No sense of smell ... 10: Excellent sense of smell
Q11	Rate your ability to <u>smell</u> when you answered our first questionnaire. 0: No sense of smell ... 10: Excellent sense of smell Don't remember
Q12	Rate your ability to <u>smell</u> COMPARED to the time before the COVID-19 pandemic. Much worse A bit worse The same (skip to D7) A bit better Much better
Q13	Do you currently experience any changes in your sense of smell? (Select all that apply) - I cannot smell at all / Smells smell less strong than they did before - Smells smell different than they did before (the quality of smell has changed) - I can smell things that aren't there (for example I smell burning when nothing is on fire) - Sense of smell fluctuates (comes and goes) - Other or details to answers selected above [text box] - No changes noticed (Exclusive)
D4	The next questions should be answered spontaneously. We will ask you to select one of these 4 answers regarding various statements:

	Completely agree Partially agree Partially disagree Completely Disagree
Q14	The changes in my sense of smell make me feel isolated. Completely agree Partially agree Partially disagree Completely disagree
Q15	Because of the changes in my sense of smell, I have problems with taking part in activities of daily life. Completely agree Partially agree Partially disagree Completely Disagree
Q16	The changes in my sense of smell make me feel angry. Completely agree Partially agree Partially disagree Completely disagree
Q17	Because of the changes in my sense of smell, I don't enjoy drinks or food as much as I used to. Completely agree Partially agree Partially disagree Completely disagree
Q18	Because of the changes in my sense of smell, I eat less than I used to or more than I used to. Completely agree Partially agree Partially disagree Completely disagree
Q19	Because of the changes in my sense of smell, I try harder to relax. Completely agree Partially agree Partially disagree Completely disagree
Q20	I am worried that I will never get used to the changes in my sense

	of smell. Completely agree Partially agree Partially disagree Completely disagree
D5	The following questions relate to the obstruction or congestion of your nose (stuffy nose).
Q21	How <u>blocked</u> was your nose BEFORE the COVID-19 pandemic? 0: Not at all blocked ... 10: Completely blocked
Q22	How <u>blocked</u> was your nose DURING your most recent COVID-19 infection or diagnosis? 0: Not at all blocked ... 10: Completely blocked
Q23	How <u>congested or clogged</u> is your nose TODAY? 0: Not blocked at all ... 10: completely blocked
Q24	How <u>congested or clogged</u> was your nose when you answered our first survey? 0: Not blocked at all ... 10: completely blocked Don't remember
Q25	Rate how <u>congested or clogged</u> your nose is COMPARED to the time before your infection. Much more blocked A bit more blocked The same A bit less blocked Much less blocked
D6	The following questions are related to your sense of taste. For example, sweetness, sourness, saltiness, bitterness experienced in the mouth.
Q26	Rate your ability to <u>taste</u> BEFORE the COVID-19 pandemic. 0: No sense of taste ... 10: Excellent sense of taste
Q27	Rate your ability to <u>taste</u> DURING your most recent COVID-19 infection or diagnosis.

	0: No sense of taste ... 10: Excellent sense of taste
Q28	Rate your ability to <u>taste</u> TODAY. 0: No sense of taste 10: excellent sense of taste
Q29	Rate your ability to <u>taste</u> when you answered our first questionnaire. 0: No sense of taste ... 10: Excellent sense of taste Don't remember
Q30	Rate your ability to <u>taste</u> COMPARED to the time before your infection. Much worse A bit worse The same A bit better Much better
Q31	Do you currently experience changes with your sense of taste? (Select all that apply) - Sweet (Sugar, caramel, candy, etc.) - Salty (Salt, sea water, smoked or cured meat, etc.) - Sour (Yellow lemon, plain yogurt, etc.) - Bitter (white skin on grapefruit, raw endives, coffee, etc.) - Savory/Umami (ripe tomatoes, soy sauce, parmesan, or cheddar cheese, etc.) - Other or details to answers selected above [text box] - No change noticed [Exclusive]
D7	The following questions are related to other sensations in your mouth, like <u>burning</u>, <u>cooling</u>, or <u>tingling</u>. For example, chili peppers, mint gum or candy, or carbonation.
Q32	Rate your <u>ability to feel these other sensations</u> (burning, cooling, or tingling) BEFORE the COVID-19 pandemic. 0: Not sensitive at all... 10: Very sensitive
Q33	Rate your <u>ability to feel these other sensations</u> (burning, cooling, or tingling) DURING your most recent COVID-19 infection or diagnosis. 0: Not sensitive at all... 10: Very sensitive

Q34	Rate your <u>ability to feel other sensations like burning, cooling, and tingling</u> AFTER acute symptoms. 0: No perception at all... 10: very sensitive
Q35	Rate your <u>ability to feel other sensations like burning, cooling, and tingling</u> TODAY. 0: No perception at all... 10: very sensitive
Q36	Rate your ability to <u>ability to feel other sensations like burning, cooling, and tingling</u> when you answered our first questionnaire. 0: No perception at all... 10: very sensitive
Q37	Rate your <u>ability to feel other sensations like burning, cooling, and tingling</u> COMPARED to the time before your infection. Much worse A bit worse The same A bit better Much better
Q38	Think about a food or beverage you consume regularly - for example, your morning coffee or tea or a piece of fruit you have each day. Has the taste, smell, or flavor changed and not recuperated since your COVID-19 infection or diagnosis? If so, please describe how and be sure to indicate which food or beverage you are describing. [text box] No change
D8	For the next section, please provide yourself these items from your kitchen: • Peanut butter • Fruit jam or jelly (Room temperature) • Vinegar • Coffee (beans, ground, instant, other) • Salt • Sugar 2 glasses of lukewarm water
Q39	Do you have peanut butter? Yes No/I'm allergic (Skip to Q43)

Q40	Please sniff the peanut butter How strong does the peanut butter smell? 0: Not at all 10: Very strong
Q41	Is the peanut butter smell the same as usual? Yes No, weaker No, different
Q42	Without knowing the substance you are going to smell, do you believe you would have recognized the smell of peanut butter? Yes No
Q43	Do you have fruit jam or jelly? Yes No (Skip to Q47)
Q44	Please sniff the fruit jam or jelly. How strong does the fruit jam or jelly smell? 0: Not at all 10: Very strong
Q45	Is the fruit jam or jelly smell the same as usual? Yes No, weaker No, different
Q46	Without knowing the substance you are going to smell, do you believe you would have recognized the smell of fruit jam or jelly? Yes No
Q47	Do you have vinegar? Yes No (Skip to Q51)
Q48	Please sniff the vinegar How strong does the vinegar smell? 0: Not at all 10: Very strong
Q49	Is the vinegar smell the same as usual?

	Yes No, weaker No, different
Q50	Without knowing the substance you are going to smell, do you believe you would have recognized the smell of vinegar? Yes No
Q51	Do you have coffee (beans, ground, instant, other)? Yes No (<u>skip to D9</u>)
Q52	Please sniff the coffee (beans, ground, instant, other) How strong does the coffee powder smell? 0: Not at all 10: Very strong
Q53	Is the coffee smell the same as usual? Yes No, weaker No, different
Q54	Without knowing the substance you are going to smell, do you believe you would have recognized the smell of coffee? Yes No
D9	Let's proceed to the tasting section of the test. (Exclude Q55-57 if no PB and exclude Q58-60 if no jam/jelly)
Q55	Please put a small amount of peanut butter in your mouth. How strong does the peanut butter taste ? 0: Not at all 10: Very strong
Q56	Does the peanut butter taste the same as usual? Yes No, weaker No, different
Q57	Without knowing the substance you are going to taste, do you believe you would have recognized the taste of peanut butter? Yes

	No
Q58	Please put a small amount of fruit jam or jelly in your mouth. How strong does the fruit jam or jelly taste? 0: Not at all 10: Very strong
Q59	Does the fruit jam or jelly taste the same as usual? Yes No, weaker No, different
Q60	Without knowing the substance you are going to taste, do you believe you would have recognized the taste of fruit jam or jelly? Yes No
Q61	Do you have salt? Yes No (Skip to Q65)
Q62	Please put a teaspoon of salt into a glass filled with 1 cup of lukewarm water. Stir. Then please take a spoonful of water into your mouth. How strong does the salty water taste? 0: Not at all 10: Very strong
Q63	Is the salty taste the same as usual? Yes No, weaker No, different
Q64	Without knowing the substance you are going to taste, do you believe you would have recognized the salty taste? Yes No
Q65	Do you have sugar? Yes No (Skip to Q69)
Q66	Please put 3 teaspoons of sugar into the other glass with 1 cup of lukewarm water. Stir. Then please take a spoonful of water into your mouth. How strong does the sweet water taste?

	0: Not at all 10: Very strong
Q67	Is the sweet taste the same as usual? Yes No, weaker No, different
Q68	Without knowing the substance you are going to taste, do you believe you would have recognized the sweet taste? Yes No
Q69	Would you like to mention anything else regarding your medical condition, the evolution of your chemical senses (smell, taste, other sensations) or any other relevant information? Yes [text box] No
D10	Thank you for answering this second-and last online questionnaire! Your contribution to our understanding of this new virus is greatly appreciated. Cordially, Dr Nicolas Dupré Dr Johannes Frasnelli