

Plaintes ORL liées au COVID-19

Caroline Huart^{1,2}, Karl Le Bras¹, Caroline de Toeuf¹, Naima Deggouj^{1,2}, Philippe Rombaux^{1,2}

ENT complaints associated with COVID-19 infection

Although fever, respiratory symptoms, cough, and fatigue were initially considered as the leading symptoms of COVID-19 infection, it has now become evident that patients often report ear, nose, and throat (ENT) symptoms. Notably, we are currently facing an outbreak of olfactory dysfunction along with the COVID-19 pandemic. Although the World Health Organization states that this symptom is less common, several studies have demonstrated that this symptom is often observed, and that anosmia may even constitute the only complaint of SARS-CoV-2 carriers in some cases. Consequently, it is now admitted that patients with isolated sudden anosmia and no nasal obstruction should be considered as potential COVID-19 patients. Hence, this symptom should motivate the initiation of quarantine and use of appropriate personal protective equipment for attending medical teams.

As SARS-CoV-2 has a tropism for ENT mucosa and given that ENT procedures may generate aerosolization, ENT examination is a procedure with a particularly high risk of transmission for medical doctors. Therefore, adequate personal protective equipment should be employed when performing ENT examination. Moreover, it is advised to limit procedures leading to aerosolization as much as possible, as well as to adapt ENT surgical techniques during the pandemic.

This paper has reviewed the ENT symptoms possibly related to COVID-19 infection, with a particular focus on anosmia. We have also provided a reminder concerning good clinical practice recommendations in the ENT setting.

KEY WORDS

COVID-19, smell, taste, ENT, anosmia

Si la fièvre, les symptômes respiratoires, la toux et la fatigue étaient considérés initialement comme les symptômes majeurs du COVID-19, force est de constater que les plaintes ORL sont également très fréquentes chez les patients affectés par le SARS-CoV-2. En particulier, en parallèle au développement de la pandémie de COVID-19, une véritable explosion des plaintes d'anosmie a eu lieu. Bien que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) décrive ce symptôme comme étant peu fréquent, les études actuelles suggèrent le contraire et montrent même que l'anosmie pourrait parfois constituer l'unique plainte de patients porteurs du SARS-CoV-2. En Belgique, Sciensano a désormais repris ce symptôme comme un symptôme majeur du COVID-19; qui justifie à lui seul la réalisation d'un test de dépistage. En outre, toute anosmie brutale isolée doit motiver un respect strict des mesures de quarantaine et de protection.

Par ailleurs, l'examen de la sphère ORL expose les médecins à un risque important d'infection par le SARS-CoV-2 étant donné le tropisme du virus pour la sphère ORL et le risque d'aérosolisation lié aux actes ORL. Il est donc recommandé d'utiliser pour tout patient un matériel de protection adéquat et de limiter autant que possible les procédures potentiellement aérosolisantes ainsi que d'adapter la chirurgie ORL en période pandémique.

Le but de cet article est de décrire les différentes manifestations ORL liées à l'infection par le SARS-CoV-2, en portant une attention particulière aux plaintes d'anosmie ; ainsi que de rappeler les règles de bonne pratique ORL en cette période pandémique.

INTRODUCTION

Fin décembre 2019, un nouveau coronavirus responsable de nombreuses infections des voies respiratoires inférieures est apparu à Wuhan, en Chine. Ce virus, nommé SARS-CoV-2, s'est depuis propagé dans le monde entier, étant responsable d'une pandémie mondiale. Les rapports initiaux concernant la symptomatologie liée à ce virus mettaient à l'avant plan les plaintes respiratoires, la toux, la fièvre et la fatigue.

Progressivement, des plaintes ORL spécifiques telles que des maux de gorge, de la rhinorrhée, des éphalées ou de la congestion nasale ont également été rapportées. Toutefois, la plainte ORL majeure du COVID-19 semble être l'anosmie. En effet, en parallèle au développement de cette pandémie, la communauté ORL internationale a noté une recrudescence anormale des plaintes d'anosmie. C'est ainsi que début mars 2020, plusieurs sociétés savantes ORL ont souhaité alerter les autorités publiques quant à une possible association entre ces plaintes et le COVID-19. Depuis, plusieurs études ont confirmé la fréquence élevée d'anosmie chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Néanmoins, l'OMS considère encore actuellement qu'il s'agit d'un symptôme peu commun du COVID-19.

Par ailleurs, les données actuelles indiquent que le SARS-CoV-2 se transmettrait, entre autres, par voie aéroportée via l'émission de gouttelettes. Etant donné la charge virale élevée au niveau des voies respiratoires supérieures et présence de virus infectieux (démontré par les cultures virales), en particulier au niveau du naso-pharynx, l'examen et les actes ORL divers constituent donc des gestes à risque pour le personnel médical. Le bienfondé de ces actes doit donc être scrupuleusement pesé et le matériel de protection adéquat doit être utilisé.

Cet article a pour but de résumer les différentes données actuelles quant à la symptomatologie ORL liée au COVID-19. Ainsi, nous passerons en revue les différentes plaintes ORL, avec un focus particulier sur les plaintes d'odorat qui sont de loin les plus fréquentes. Par ailleurs, nous rappellerons les règles de bonne conduite à tenir lors d'actes divers au niveau de la sphère ORL.

LES PLAINTES ORL NON SPÉCIFIQUES

Comme toute affection virale, le SARS-CoV-2 peut s'associer de manifestations ORL diverses et non spécifiques. Les plaintes les plus fréquemment rapportées sont la toux (17,9 à 82% des cas), le mal de gorge (5-32,1%), la rhinorrhée (4-6,4%), la congestion nasale (7,7%) (1). Des vertiges (16%) ont également été rapportés (1). Néanmoins, les vertiges étant un symptôme très aspécifique, il n'est pas possible de dire à l'heure actuelle si cette plainte reflète une atteinte spécifique du système

FRÉQUENCE

Les plaintes de loin les plus fréquentes au niveau de la sphère ORL sont les troubles de l'odorat et du goût. Bien que, ces plaintes aient été peu rapportées chez les patients infectés à Wuhan (3), nous assistons depuis mars 2020, à une explosion de ces plaintes en différents endroits du globe.

TROUBLES DE L'ODORAT ET DU GOÛT

Les plaintes de loin les plus fréquentes au niveau de la sphère ORL sont les troubles de l'odorat et du goût. Bien que, ces plaintes aient été peu rapportées chez les patients infectés à Wuhan (3), nous assistons depuis mars 2020, à une explosion de ces plaintes en différents endroits du globe.

Par ailleurs, dans notre pays, plusieurs confrères généralistes ont également rapporté une recrudescence des plaintes de paresthésies pharyngées et de glosso-dynie avec un examen clinique par ailleurs normal, laissant suggérer de potentielles névralgies. Nous avons également observé au sein de nos consultations ces dernières semaines plusieurs cas de glosso-dynie, névralgies du glosso-pharygien et du nerf d'Arnold. Néanmoins, pour les raisons exposées ci-dessus et en l'absence de preuve scientifique tangible, il convient de rester prudent quant à l'interprétation de ces données.

Par ailleurs, dans notre pays, plusieurs confrères généralistes ont également rapporté une recrudescence des plaintes de paresthésies pharyngées et de glosso-dynie avec un examen clinique par ailleurs normal, laissant suggérer de potentielles névralgies. Nous avons également observé au sein de nos consultations ces dernières semaines plusieurs cas de glosso-dynie, névralgies du glosso-pharygien et du nerf d'Arnold. Néanmoins, pour les raisons exposées ci-dessus et en l'absence de preuve scientifique tangible, il convient de rester prudent quant à l'interprétation de ces données.

Par ailleurs, certains confrères ont également rapporté que les paralysies faciales périphériques pourraient également survenir en cas de COVID-19 (2). Notamment, aux Royaume-Unis, le *Facial Palsy UK Medical Advisory Board* signale avoir reçu de nombreuses alertes concernant une association potentielle entre les paralysies faciales et le COVID-19. Néanmoins, à l'heure actuelle, aucune donnée robuste n'est disponible dans la littérature.

Au sein de notre institution, nous notons également une majoration des plaintes de surdité brusque et de névrite vestibulaire, signifiant des atteintes neuropathiques cochléo-vestibulaires. Toutefois, il ne nous est pas possible dans l'état actuel des choses d'établir une causalité avec le COVID-19 étant donné l'absence de test de dépistage systématique et un biais de recrutement potentiel, lié à la réduction des activités de consultation chez certains de nos confrères.

vestibulaire ou s'il s'agit d'instabilité d'autre origine, par exemple liée à une atteinte neuropathique ou neurologique.

L'association possible entre le COVID-19 et les troubles de l'odorat et du goût a tout d'abord été relevée par les médecins italiens, qui ont constaté une véritable épidémie de troubles de l'odorat en parallèle au développement de la pandémie de COVID-19 ; avec une corrélation significative entre le nombre de patients rapportant des plaintes olfactives et le nombre de cas COVID-19 confirmés en Italie, où 34% des patients COVID-19 hospitalisés rapportaient des plaintes d'odorat ou de goût (5). Puis, aux Royaume-Unis où 59% des patients formellement identifiés comme étant atteints du

COVID-19 rapportaient des plaintes similaires (6), avec également dans ce pays un parallélisme entre le timing de l'apparition des plaintes d'anosmie et l'augmentation du nombre de cas de COVID-19 (7). Une étude européenne a montré que près de 80% des patients COVID-19, diagnostiqués sur base d'une PCR, décrivaient également des plaintes d'odorat.

Toutes ces études s'accordent donc quant au fait que parmi les patients formellement identifiés comme étant atteints par le COVID-19, une proportion significative présentait des plaintes d'odorat et/ou de goût (34 à 80%). Ces troubles pourraient donc constituer une des plaintes les plus fréquentes liées au COVID-19. Néanmoins, cela doit être tempéré par le fait qu'il s'agit pour la plupart d'études faites sur base de questionnaires diffusés en ligne. Il est donc possible qu'il existe un biais de sélection, avec les patients ayant des plaintes olfactives plus motivés à participer au questionnaire que les patients n'en ayant pas.

D'autres études, faites chez des patients atteints d'une forme sévère de COVID et hospitalisés montrent une fréquence moindre, de l'ordre de 10% de troubles de l'odorat et/ou du goût (3).

Ainsi, bien que les troubles olfactifs semblent très fréquents chez les patients COVID, en particulier non-hospitalisés, la fréquence exacte des anosmies liée au COVID reste encore indéterminée à l'heure actuelle, notamment compte tenu du manque de dépistage systématique.

LES TROUBLES DE L'ODORAT SONT-ILS SPÉCIFIQUES AU COVID-19 ?

Les virus tels que les rhinovirus, adénovirus, influenza et parainfluenza constituent les pathogènes majeurs du rhume, et il est bien connu que la plupart des infections des voies respiratoires supérieures (IVRS) s'assortissent fréquemment d'une diminution aiguë de l'odorat. Dès lors, il est légitime de se demander dans quelle mesure la perte d'odorat est un symptôme spécifique du COVID-19. Ou encore, si l'augmentation de l'incidence de l'anosmie ne refléterait pas un biais lié à une médiatisation importante des troubles de l'odorat liés au COVID-19.

Il semble que l'anosmie liée au COVID-19 présente des différences notables par rapport aux anosmies survenant dans un contexte de rhume.

En cas de rhume commun, les plaintes rhinologiques telles que l'obstruction nasale et la rhinorrhée sont à l'avant plan. À l'inverse, il ressort de plusieurs études que l'anosmie liée au COVID-19 est rarement associée à des plaintes rhinologiques autres (8). La rhinorrhée est décrite dans 41% des cas (9). Les études rapportent également des taux relativement faibles d'obstruction nasale concomitante de l'ordre de 13% (10). De plus, les troubles de l'odorat semblent survenir de manière plus précoce chez les patients COVID, que chez les patients non-COVID (9).

Dans une étude évaluant des patients ayant une

symptomatologie compatible avec le COVID-19 et ayant tous bénéficié d'un test par PCR, Haehner *et al.* ont montré que parmi les patients ayant été testés positifs pour le SARS-CoV-2, 64.7% signalaient une perte brutale de l'odorat et/ou du goût (9). En revanche, parmi les patients pour lesquels la PCR était négative, seuls 10% se plaignaient de leur odorat. De plus, la diminution d'odorat était plus sévère chez les patients COVID. Par ailleurs, comme mentionné ci-dessus, les plaintes de rhinorrhée et d'obstruction nasale étaient relativement peu fréquentes chez ces patients, tandis que les patients non-COVID présentant une perte d'odorat avaient également une obstruction nasale prononcée et une rhinorrhée, présente dans plus de 80% des cas. Ainsi, ces auteurs ont calculé que le seul symptôme « perte de l'odorat » avait une sensibilité de 65%, une spécificité de 90%, une valeur prédictive positive de 32% et une valeur prédictive négative (VPN) de 97%. Si toutefois les auteurs considéraient la combinaison « absence d'obstruction nasale + perte de l'odorat », ils obtenaient alors une VPP de 63% et une spécificité de 97%.

Une autre étude comparant la fréquence des troubles olfactifs chez les patients COVID et les patients atteints de la grippe a également montré une fréquence significativement plus élevée de troubles de l'odorat chez les patients COVID (39% vs. 12%), avec un *odds ratio* de 21.4 (10).

Un questionnaire réalisé à grande échelle aux Royaume-Unis a également montré que 59% des patients COVID signalent une altération de leur odorat ou de leur goût, contre 18% des patients non-COVID (6).

Enfin, il est important de mentionner qu'à l'heure actuelle, une seule étude a mesuré l'odorat de patients COVID à l'aide de tests objectifs validés (11). Ceci est particulièrement important compte tenu du fait que l'auto-évaluation de l'odorat n'est pas corrélée à la fonction olfactive mesurée. Cette étude a montré que 98% des patients COVID présentent une dysfonction olfactive, avec 58% des patients anosmiques. En revanche, d'après les questionnaires, seuls 35% des patients décrivaient une perte de l'odorat ou du goût (11). Cette différence entre l'évaluation subjective et objective reflète probablement la sous-estimation bien connue des troubles de l'odorat au sein de la population générale.

CARACTÉRISTIQUES DES TROUBLES OLFACTIFS LIÉS AU COVID-19

Comme décrit plus haut, l'apparition d'une anosmie brutale isolée, sans plainte d'obstruction nasale associée est fortement évocatrice d'une infection par le SARS-CoV-2 (9).

Par ailleurs, il s'agit souvent de perte sévère, puisqu'une majorité des patients décrit une anosmie (9,11).

De plus, les plaintes d'anosmie surviennent assez

tôt dans le décours de la maladie, précédant ou survenant de manière concomitante aux autres symptômes (9). L'anosmie a ainsi été décrite comme étant la plainte initiale dans 35% des cas (10). La récupération semble assez rapide, puisqu'après en moyenne une semaine, 40% signalaient avoir une récupération complète (10). Toutefois, étant donné le peu de recul à l'heure actuelle, il n'est pas possible de prédire le taux d'anosmie persistante.

Par ailleurs il semble que les plaintes d'odorat soient plus fréquentes chez les patients les plus jeunes (9,10). Néanmoins, il est important de rappeler que l'odorat diminue progressivement avec l'âge et que cette perte n'est souvent pas notée par les patients. Il est donc possible que les patients les plus âgés n'aient pas noté une perte olfactive étant donné leur odorat déjà défaillant.

Il est également suggéré par plusieurs études que les troubles olfactifs seraient liés à une sévérité moindre de la maladie (9,11) et seraient plus fréquents chez les patients non hospitalisés (12). Néanmoins, il faut à l'heure actuelle rester prudent quant à l'interprétation de ces résultats, puisqu'il est bien connu que l'odorat est affecté en cas de maladies chroniques telles que le diabète, ou l'insuffisance rénale. Ces pathologies constituent également des comorbidités incriminées dans les formes les plus sévères du COVID. Il est donc possible que les patients présentant des comorbidités n'aient pas noté une altération de leur odorat si celui-ci était déjà altéré au préalable. Par ailleurs, plusieurs études ont évalué la fréquence des troubles olfactifs sur base d'une revue rétrospective des dossiers médicaux (3,13). S'agissant de patients atteints d'une forme sévère du COVID-19, il est hautement probable et compréhensible que les plaintes respiratoires étaient telles que l'anosmie constituait une préoccupation moindre et n'a donc pas été investiguée.

De plus, quelques auteurs suggèrent que le COVID-19 pourrait se manifester avec pour seul et unique symptôme une anosmie isolée (14). Les patients anosmiques pourraient donc être des porteurs asymptomatiques du SARS-CoV-2 et contribuer ainsi à sa propagation rapide. C'est pourquoi certains recommandent que toute anosmie isolée, d'apparition brutale, sans obstruction nasale et sans autre cause évidente soit, presque preuve du contraire, considérée comme suspecte de COVID-19 et justifier une mise en quarantaine. Scienzano considère désormais l'anosmie comme symptôme majeur du COVID-19, justifiant à lui seul la réalisation d'un test de dépistage.

ODORAT OU GOUT ?

Dans la quasi-totalité des études, il est rapporté que les patients décrivent des plaintes olfactives et/ou gustatives. Il est ici important de rappeler qu'il existe au sein de la population une confusion fréquente

entre l'odorat et le goût. En effet, il est fréquemment observé lors des consultations spécialisées d'odorat que la plupart des patients décrivent une perte d'odorat et de goût. Néanmoins, après évaluation objective, il apparaît qu'une grande majorité des patients présente un trouble olfactif isolé, sans atteinte associée du goût. Cela s'explique par le fait que l'arôme et la flaveur des aliments sont déterminés en grande partie par l'odorat rétronasal, c'est-à-dire que les molécules aromatiques ou odorantes provenant de la cavité buccale remontent vers le naso-pharynx puis vers la fente olfactive, où elles stimulent les récepteurs olfactifs. Le goût quant à lui consiste uniquement en la perception des saveurs fondamentales : le sucré, le salé, l'acide, l'amer et l'umami.

Dans le cadre du COVID, il semble que la majorité des cas décrits comme troubles de l'odorat et du goût, soient essentiellement des troubles de l'odorat puisque la plupart des patients restent capables de différencier les saveurs fondamentales (sucré, salé, acide, amer) (7). Mécanismes

Différents mécanismes peuvent potentiellement expliquer l'anosmie liée au COVID. Contrairement aux autres anosmies infectieuses, l'anosmie liée au COVID est indépendante de la congestion nasale. Par analogie à ce qui est connu pour les troubles olfactifs d'origine post-infectieuse, les mécanismes possibles sont (1) une atteinte périphérique des voies olfactives ou (2) une atteinte des structures olfactives centrales. L'atteinte périphérique est supportée par le fait qu'une majorité des patients présente une récupération rapide de l'odorat. Par ailleurs, il a été démontré que certaines cellules de la muqueuse nasale et des cellules spécifiques du neuroépithélium olfactif (les cellules sustentaculaires et les cellules basales), expriment les molécules ACE2 et TMPRSS2, qui sont considérées comme les portes d'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules (15). Le virus semble donc avoir un tropisme pour la muqueuse nasale et la muqueuse olfactive en particulier.

Il est également possible que les structures olfactives centrales soient atteintes par le SARS-CoV-2 puisque ce virus est également associé à des atteintes neurologiques. De plus, il a été démontré que le SARS-CoV, un coronavirus précédent et dont le SARS-CoV-2 est très proche, est capable de migrer, à partir des fosses nasales vers le bulbe olfactif via les neurones olfactifs sensoriels (16).

QUELLE PRISE EN CHARGE ?

À l'heure actuelle, nous disposons de peu de recul quant au taux d'anosmie persistante liée au COVID-19. Bien qu'il semble que la majorité des patients récupère rapidement l'odorat, il est possible

que d'autres gardent une anosmie persistante.

L'odorat est souvent considéré comme un sens peu important. Néanmoins, il remplit des fonctions essentielles et influence notre comportement alimentaire et social et permet de détecter les dangers potentiels dans notre environnement. Il est clairement établi que l'anosmie est associée à une diminution de la qualité de vie, parfois même à de la dépression, à des troubles alimentaires et à un risque accru d'accidents domestiques. Etant donné l'impact important de l'anosmie sur la qualité de vie et l'incertitude pronostique de l'anosmie liée au COVID-19, nous estimons qu'une prise en charge adéquate doit être proposée aux patients.

Si les corticoïdes par voie orale ont démontré leur efficacité chez les patients atteints d'anosmie post-infectieuse, ceux-ci sont actuellement à proscrire chez les patients COVID-19 en phase aiguë étant donné le manque de donnée actuelle quant à leur innocuité, comme le recommande l'OMS. Toutefois, la question se pose de leur utilité à distance de l'infection.

Le traitement qui doit être recommandé aux patients est le *training olfactif*. Ce traitement consiste en un entraînement régulier et structuré de l'odorat. Il est demandé aux patients de sentir 4 odeurs différentes, 2x/j durant plusieurs semaines. Ce traitement n'a aucun effet secondaire et améliore significativement les chances de récupération des patients atteints d'anosmie post-infectieuse, comme démontré dans une méta-analyse (17). Il est également conseillé d'administrer aux patients de la Vitamine A intranasale. Des suppléments alimentaires tels que l'acide alpha-lipoïque et les Omega-3 peuvent également être proposés, même si les preuves d'efficacité sont plus limitées.

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

Etant donné la charge virale élevée au niveau des voies respiratoires supérieures et en particulier au niveau du nez, les ORL sont particulièrement exposés au risque de transmission lié au SARS-CoV2. Ceci est d'autant plus vrai que de nombreux

actes ORL (nasofibroscopie, trachéotomie, chirurgie endoscopique des sinus...) peuvent générer une aérosolisation des particules virale.

Lors de la consultation ORL, alors que la nasofibroscopie souple est un examen réalisé en routine, il est actuellement recommandé de ne réaliser cet examen que lorsqu'il s'avère indispensable. Par ailleurs, l'examen ORL doit être réalisé avec l'équipement de protection adéquat : masque FFP2, gants, visière, surblouse. De plus, après tout acte aérosolisant dans une pièce close, il est recommandé de laisser un temps minimal de 3h entre deux patients ou d'avoir recours à un décontaminateur d'air de type *plasma air* afin de réduire ce délai.

En salle d'opération, outre le dépistage pré-opératoire systématique et l'utilisation de matériel de protection adéquat, les techniques les plus aérosolisantes (i.e. utilisation du microdébrideur) sont actuellement déconseillées.

CONCLUSION

Le tableau ORL du COVID-19 semble dominé par les plaintes d'anosmie, rapportées chez de nombreux patients. Même si l'anosmie est un symptôme fréquent des IVRS, l'apparition d'une anosmie isolée brutale et sans obstruction nasale associée est hautement évocatrice de COVID-19 en cette période pandémique. Les experts dans le domaine de l'olfaction estiment donc que ce symptôme devrait être inclus dans la liste de symptômes fréquents repris par l'OMS. En Belgique, l'anosmie aiguë est désormais considérée comme symptôme majeur du COVID-19 et justifie la réalisation d'un test de dépistage. Par ailleurs, l'apparition d'une anosmie brutale isolée doit justifier l'utilisation d'équipements de protection adéquats et un respect strict des mesures de distanciation sociale et de quarantaine.

Enfin, les procédures ORL constituant des gestes à risque, il est important de les limiter et de prendre les mesures de protection adéquates, tant pour la sécurité des patients que celle des médecins.

AFFILIATIONS

¹ Service d'Otorhinolaryngologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
² Institute of Neuroscience, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Pr. CAROLINE HUART
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Service d'Otorhinolaryngologie
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

REFERENCES

- Krajewska J, Krajewski W, Zub K, Zatonski T. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; Apr 18;1-13. doi: 10.1007/s00405-020-05968-y
- Wan Y, Cao S, Fang Q, Wang M, Huang Y. Coronavirus disease 2019 complicated with Bell's palsy: a case report. preprint available at Research Square 2020.
- Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv*. 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>.
- Bagheri SHR, Asghari AM, Farhadi M, Shamsi AR, Kabir A, Kamrava SK, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. *medRxiv*. 2020; 03.23.20041889; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20041889>.
- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2020; Mar 26;ciaa330. doi: 10.1093/cid/ciaa330
- Available from <https://COVID.joinzoe.com/post/research-update-april-1-2020>.
- Hopkins C, Sunda P, Kumar N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology*. 2020; Apr 11. doi: 10.4193/Rhin20.116.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati RD, al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild to moderate forms of the Coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European Study. *Eur Ann Otorhinolaryngol*. 2020; Apr 6;1-11. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
- Haehner A, Drafi J, Draeger S, K. dW, Hummel T. Predictive value of sudden olfactory loss in the diagnosis of COVID-19. Preprint available at medRxiv. 2020 ;
- Sorokowska A, Drechsler E, Karowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*. 2017; 55:17-26.
- Beltran-Corbellini A, Chicho-Garcia JL, Martinez-Poles J, Rodriguez-Jorge F, Natera-Villalba E, Gomez-Corral J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicenter PCR-based case-control study. *Eur J Neurol*. 2020; Apr 22. doi: 10.1111/ene.14273.
- Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL, Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020; Apr 17. doi: 10.1002/alr.22587.
- Van CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020; Apr 24. doi: 10.1002/alr.22592.
- Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lipi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis (Berl)*. 2020; 7:91-6.
- Heidari F, Karimi E, Firoozfar M, Khamushian P, Ansari R, Mohammadi Ardehal M, et al. Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. *Rhinology*. 2020; Apr 22. doi: 10.4193/Rhin20.140.
- Fodoulis L, Tuberosa J, Rossier D, Landis BN, Carleton A, I. R. SARS-CoV-2 receptor and entry genes are expressed by sustentacular cells in the human olfactory neuroepithelium. Preprint available at BioRxiv. 2020;
- Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008; 82:7264-75.
- Sorokowska A, Drechsler E, Karowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*. 2017; 55:17-26.