



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## COVID-19, sens chimiques et pathologies métaboliques

Luc Pénicaud

Disponible sur internet le :  
1 septembre 2022

Université de Toulouse, Institut de recherche en gérosience et réjuvenation (RESTORE), CNRS U-5070, EFS, ENVT, Inserm U1301, Bâtiment INCERE, 4, bis Avenue Hubert Curien, 31432 Toulouse Cedex 4, France  
[luc.penicaud@inserm.fr](mailto:luc.penicaud@inserm.fr)

### Mots clés

COVID-19  
Goût  
Olfaction  
Diabète  
Obésité  
Cellule  $\beta$ -pancréatique

### ■ Résumé

Une réduction importante de l'odorat, indépendamment de l'obstruction nasale, et du goût, a été signalée comme un des symptômes majeurs suite à l'infection par la COVID-19. Cette réduction est si fréquente qu'elle a été proposée comme un des prédicteurs le plus relevant pour diagnostiquer l'infection. Différents mécanismes par lesquels les virus affectent l'odorat et le goût ont été proposés. L'ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) a été caractérisé comme le principal récepteur d'entrée du virus SARS-CoV-2 qui interagit avec les protéines « spikes » du virus, ce qui permet à ce dernier d'entrer dans la cellule hôte par un domaine de fusion. Il est principalement exprimé dans la partie supérieure des voies respiratoires, et la plus forte densité de ces protéines se trouve dans les épithéliums olfactif et gustatif. Les données actuellement disponibles indiquent que la cause la plus probable de l'anosmie pendant la COVID-19 est une altération de la fonction des neurones sensoriels olfactifs, associée à l'infection et à la mort des cellules microvillaires, et des péricytes vasculaires. Les mécanismes généraux sont les mêmes en ce qui concerne le goût. La pathogenèse des troubles olfactifs et gustatifs dans la COVID-19 peut entraîner des altérations diverses, dont des modifications de la prise alimentaire et du métabolisme énergétique. Les individus porteurs de pathologies métaboliques ayant une plus forte susceptibilité à la COVID-19 sont, de ce fait, plus exposés aux perturbations des sens chimiques et à leurs conséquences. De plus, des études récentes montrent que la COVID-19 augmenterait la susceptibilité au diabète en s'attaquant directement aux cellules  $\beta$ -pancréatiques.

### Keywords

COVID-19  
Taste  
Smell  
Diabetes  
Obesity  
Pancreatic  $\beta$ -cell

### ■ Summary

#### COVID-19, chemical senses and metabolic pathologies

*A significant reduction in smell and taste has been reported as one of the major symptoms following COVID-19 infection. This is so common that it has been proposed as the most relevant predictor for diagnosing infection. Different mechanisms by which viruses affect smell and taste have been proposed. ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) has been characterized as the main input receptor for the SARS-CoV-2 virus that interacts with its spikes, allowing it to enter the host cell through a fusion domain. It is mainly expressed in the upper respiratory tract, and the*

*highest density of these proteins is found in the olfactory and gustatory epithelia. Currently, available data indicate that the most likely cause of anosmia during COVID-19 is an impaired function of olfactory sensory neurons, associated with infection and death of microvillar cells, and vascular pericytes. For taste, in the same way as for olfactory disorders, the pathogenesis of taste disorders in COVID-19 can cause indirect damage to the taste receptors through infection. Individuals with metabolic pathologies are susceptible to COVID-19 and are therefore, more vulnerable to disturbances in chemical senses and their consequences. In addition, recent studies show that COVID-19 may increase susceptibility to diabetes by directly acting on pancreatic  $\beta$ -cells.*

## Introduction

Dans la liste des symptômes cliniques de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), il a été rapporté une altération soudaine des sens chimiques : odorat (hyposmie et anosmie), goût (hypoguesie et aguesie) et chimesthésie (phantosmie : sentir une odeur non présente, et parosmie : la distorsion de l'odorat) [1-4]. Les communautés médicales et scientifiques s'accordent pour reconnaître qu'il s'agit d'un symptôme courant lors de l'infection, et qui peut être même présent en l'absence des symptômes habituels, comme la fièvre, la toux, l'insuffisance respiratoire. Une étude réalisée en 2020 portant sur environ 4000 participants de plus de 40 pays confirme que la COVID-19 a une incidence générale sur les fonctions chimio-sensorielles [5]. Une réduction importante de l'odorat,

indépendamment de l'obstruction nasale, et du goût, a été signalée, sans différence significative entre les participants testés en laboratoire ou par une évaluation clinique au moyen d'un questionnaire [5]. Ces symptômes semblent si fréquents qu'ils sont proposés comme les prédicteurs les plus relevant pour diagnostiquer l'infection [6,7]. Il faut noter, par ailleurs, une persistance dans certains cas de ces symptômes. Ainsi, dans une étude publiée récemment sur 605 patients avec des troubles de l'odorat et/ou du goût, 154 (25,5 %) ont signalé une persistance des symptômes pendant plus de 6 mois [8].

Nous verrons dans cette revue successivement les mécanismes pouvant expliquer le tropisme du virus vers les cellules des systèmes sensoriels dits chimiques, ainsi que ceux mis en jeu dans les perturbations du goût et de l'odorat. Ces troubles associés à la COVID-19 sont indépendants de l'âge, des pathologies telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires et les cancers. Cependant, les individus porteurs de pathologies métaboliques ayant une plus forte susceptibilité à la COVID-19, sont, de ce fait, plus exposés aux perturbations des sens chimiques et leurs conséquences (cf. article de Spanjaard et al. de ce Dossier thématique [9]). Par ailleurs, nous évoquerons un phénomène parallèle montrant des effets directs du virus sur les cellules pancréatiques.

## Les points essentiels

- L'entrée du virus dans les cellules des systèmes sensoriels (goût et odorat) se fait comme dans les autres tissus infectés via l'enzyme de conversion à l'angiotensine 2 (ACE2).
- Bien que le type de cellules infectées ne soit pas totalement établi, il apparaît que ce soient majoritairement les cellules sus-tentaculaires du système olfactif et que les cellules de l'inflammation soient également infectées dans les deux systèmes.
- La destruction des cellules de soutien et l'inflammation généralisée se traduisent par une atteinte directe ou indirecte des neurones sensoriels, et donc du fonctionnement des neurones sensoriels se traduisant par l'anosmie et/ou l'aguesie.
- La plus grande susceptibilité des personnes ayant des pathologies métaboliques à la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), les expose à ces troubles sensoriels et à leur conséquence sur la prise alimentaire.
- Il faut enfin signaler les données récentes montrant que les cellules  $\beta$  sont permissives à l'infection par le virus SARS-CoV-2, ce qui induit une inflammation locale au niveau de l'îlot de Langerhans et est associé à l'apoptose et la nécrose de ces cellules dans les îlots.

## SARS-CoV-2 : tropisme cellulaire dans l'épithélium olfactif et les bourgeons du goût

### Expression cellulaire du récepteur du virus

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) a été caractérisé comme le principal récepteur d'entrée du « severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 » (SARS-CoV-2) interagissant avec les protéines portées par les « spikes » du virus [10] (figure 1). Ces protéines permettent l'entrée dans la cellule hôte via un domaine de fusion [11,12]. Ce domaine de fusion est découvert après maturation de la protéine par l'ACE2 et la protéase transmembranaire 2 (TMPRSS2). Ces deux protéines dirigent principalement la sensibilité cellulaire au SARS-CoV-2. Elles sont exprimées dans la partie supérieure des voies respiratoires et la densité la plus élevée de ces protéines se trouve

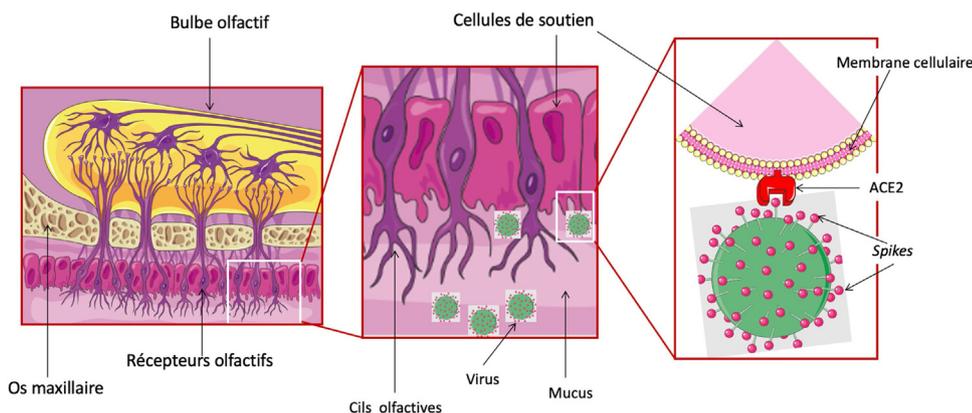


FIGURE 1  
Infection de l'appareil olfactif par le virus SARS-CoV-2

dans l'épithélium olfactif [13]. Les différents types de cellules présentes expriment la plupart des ACE2 et TMPRSS2; cependant, les cellules sus-tentaculaires ou cellules de soutien semblent être la principale cible du SARS-CoV-2 dans l'épithélium olfactif [14-16].

La présence de l'ACE2 dans le système gustatif a été montrée par des études du profil d'expression de l'ACE2 dans la langue de la souris. L'ACE2 est principalement exprimé dans les cellules épithéliales qui contiennent les papilles gustatives [17,18].

Il faut signaler que les désordres sensoriels associés avec la COVID-19 semblent liés à l'ethnicité. La multi-analyse, déjà mentionnée plus haut, montre que la prévalence de l'anosmie et l'agueusie est plus importante chez les caucasiens que chez les asiatiques (54,8 % versus 17,7 %, respectivement) [5]. De telles différences de susceptibilité pourraient être expliquées par des différences dans les souches virales et/ou par des variations dans la séquence de ACE2 et/ou TMPRSS2 menant à une plus grande affinité du virus [19].

### Présence du virus dans les systèmes olfactif et gustatif

Les premières données *in vivo* sur la cible cellulaire du SARS-CoV-2 proviennent d'études antérieures sur l'impact du SARS-CoV-1 sur le système nerveux central. Ces études sont intéressantes parce que le SARS-CoV-1 et le SARS-CoV-2 partagent le même récepteur et que le SARS-CoV-1 s'est révélé neurotrope dans des études sur des souris humanisées ACE2, ce qui indiquerait une possibilité d'infection des neurones olfactifs [20]. Une telle infection permettrait au SARS-CoV-2 de pénétrer dans le cerveau par la « voie olfactive » [21,22]. Cependant, toutes les cellules des cellules épithéliales des souris humanisées expriment de manière ectopique ACE2 car, dans la construction utilisée, le gène étant placé sous le contrôle de la kératine 18, promoteur ubiquitaire de ce type de cellules. Le SARS-CoV-1 peut donc infecter les cellules neuronales olfactives qui n'expriment pas physiologiquement l'ACE2, et l'observation de

la présence du virus dans le cerveau peut ne pas être pertinente pour un modèle plus physiologique.

Dans ce sens, le profil d'expression et la séquence de l'ACE2 étant très semblables chez l'homme et le hamster syrien, cette espèce a été utilisée comme modèle pour mieux comprendre l'infection [23,24]. Il a été montré que le virus infecte principalement l'épithélium de la cavité nasale, et les premiers résultats suggéraient une infection des neurones olfactifs sensitifs (Olfactory Sensory Neurons [OSN]) [25]. Ulérieurement, sur le même modèle animal, une étude réalisée en microscopie confocale, a révélé une infection massive par le SARS-CoV-2 des cellules sus-tentaculaires, 2 jours après l'infection [26]. L'infection était accompagnée par une infiltration de cellules immunitaires et une desquamation générale de l'épithélium olfactif. Au 4<sup>e</sup> jour post-infection, une réduction de l'épaisseur de l'épithélium olfactif, allant jusqu'à 80 %, était observée. De plus, les neurones olfactifs restant ont perdu la majorité des cils impliqués dans la détection des odeurs. Ceci pourrait expliquer les symptômes d'anosmie, si des événements similaires arrivent chez l'homme. Ces résultats ont été confirmés [27]. Jusqu'à présent, il n'a pas été mis en évidence la présence de virus dans le bulbe olfactif, excluant une infection directe du cerveau [25-27].

Les données issues des biopsies chez l'humain sont rares, et ne fournissent pas de lien clair entre la présence du SARS-CoV-2 et l'anosmie observée. Certaines études ont exploré l'épithélium olfactif obtenu chez des patients autopsiés atteints de la COVID-19. Les résultats sont, pour le moins, contradictoires. Une étude réalisée sur quatre échantillons n'a pas trouvé le virus dans l'épithélium olfactif par immunohistochimie [28]. Une étude basée sur 33 échantillons de patients autopsiés a exploré spécifiquement la présence du virus par un test Reverse Transcriptase-PCR (RT-qPCR) [29]. La présence du virus est rapportée chez 20 patients dans l'épithélium olfactif (~60 %), et chez trois patients dans le bulbe olfactif (~10 %). Bien que les auteurs concluent que le SARS-CoV-2 doit donc infecter le neurone

olfactif en lui permettant d'entrer dans le cerveau par invasion olfactive, l'étude ne présente aucune preuve de la présence de neurones infectés par immunohistochimie dans le bulbe olfactif. Une autre étude portait sur les biopsies à partir de l'épithélium olfactif de patients vivant avec la COVID-19 [30]. Dans ce travail, les auteurs n'ont observé la présence que de quelques macrophages infectés par le SARS-CoV-2 dans l'épithélium olfactif, mais aucune autre cellule n'a été trouvée positive au SARS-CoV-2. Toutefois, le délai entre les biopsies et la détection de l'infection par le SARS-CoV-2 n'a pas été présenté dans cette étude. L'infection et le virus pourraient alors être éliminés de la cavité nasale si une cinétique similaire de la clairance du virus de la cavité nasale se produit chez le hamster et chez l'homme. Enfin, une étude publiée cette année, utilisant des neurones périphériques dérivés de cellules souches embryonnaires humaines, montre que le SARS-CoV-2 infecte directement les neurones sensoriels périphériques humains. Ces neurones périphériques, directement infectés par le SARS-CoV-2 via ACE2, présentaient des caractéristiques moléculaires altérées de la fonction chimio-sensorielle [31]. D'autres études semblent nécessaires pour mieux appréhender les événements dans l'espèce humaine. Le fait que très peu d'études ait observé la présence du SARS-CoV-2 dans les neurones olfactifs bulbaires humains indique qu'il peut s'agir d'une occurrence rare [32,33]. Une revue exhaustive des différentes publications récentes conclue au fait que l'accès du SARS-CoV-2 au bulbe olfactif le long des axones nerveux olfactifs et donc qu'une infection cérébrale par cette route, sont fortement improbables [34]. En ce qui concerne le système gustatif, les données sont encore plus éparpillées. Une étude sur l'impact du virus chez l'homme a révélé par RT-PCR que les papilles gustatives étaient infectées [35]. La RT-PCR en temps réel a révélé la présence d'ARN du SARS-CoV-2 dans différentes papilles gustatives chez six sujets sur huit atteints de la COVID-19+, tandis que tous les échantillons de COVID-19 étaient négatifs. L'histologie a montré une inflammation grave des papilles de sujet atteints de la COVID-19+ avec destruction des papilles gustatives. Le virus était détectable dans la plupart des langues de la COVID-19+. On a observé une lésion inflammatoire des papilles linguales, supposément provoquée par l'ACE2 et l'interféron (IFN)- $\gamma$  dans les langues des cadavres atteints de COVID-19+. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats et approfondir l'association entre les troubles du goût et l'inflammation dans l'infection au SARS-CoV-2 [36].

### Mécanismes impliqués dans l'Hyposmie et l'Anosmie

Dans l'ensemble, la plupart des données indiquent que les principales cibles du SARS-CoV-2 dans l'épithélium olfactif sont les cellules sus-tentaculaires (figure 1). Suite à leur infection, la majeure partie de l'épithélium olfactif semble être perdue par desquamation comme indiqué par la présence de débris

cellulaires dans la lumière de la cavité nasale. Cette desquamation élimine une partie de la population d'OSN, mais elle pourrait aussi s'accompagner d'une perte de la couche dendritique d'OSN, là où se produit la transduction olfactive. Ces deux conséquences de l'infection par le SARS-CoV-2 pourraient expliquer les troubles olfactifs observés chez les patients atteints de la COVID-19.

Chez les individus sains, la récupération est relativement rapide en raison des cellules basales régénérant l'épithélium olfactif. Mais la récupération peut être affectée par l'état physiopathologique, en particulier le statut inflammatoire des personnes infectées, ainsi que de la charge virale initiale.

Un état inflammatoire de l'épithélium olfactif faciliterait l'efficacité de l'infection virale. Le récepteur ACE2 est en effet surexprimé pendant l'inflammation [37]. Les personnes âgées ou en surpoids sont de ce fait plus vulnérables à la COVID-19 [38]. L'intégrité de l'épithélium olfactif diminue avec l'âge [39] et l'individu en surpoids présente souvent une inflammation basale accrue dans ses tissus [37,40]. Les cellules immunitaires pourraient aussi participer activement à la desquamation de l'épithélium olfactif ou envahir l'épithélium olfactif à la suite de signaux chimio-attractants après infection et destruction des cellules sus-tentaculaires. En effet, les signaux inflammatoires sont augmentés dans l'épithélium olfactif suite à l'infection par le SARS-CoV-2 [41].

En ce qui concerne la charge virale initiale, les neurones olfactifs semblent être infectés seulement avec des charges virales élevées.

Deux autres facteurs peuvent être également impliqués. Une partie de l'épithélium olfactif peut être remplacée par un épithélium respiratoire, comme on l'observe habituellement dans les troubles olfactifs post-viraux. Cela diminuerait la récupération de l'anosmie. Enfin, la destruction des cellules sus-tentaculaires à la suite de l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait jouer un rôle crucial. En effet, ces cellules jouent un rôle essentiel dans l'intégrité de l'épithélium olfactif et sont étroitement accolées aux OSN [42]. Leur disparition de l'épithélium olfactif a certainement un impact sur l'intégrité des OSN ; au moins la couche dendritique, si ce n'est du corps cellulaire.

### Mécanismes impliqués dans l'Hypoguesie ou l'Aguesie

Afin d'améliorer la compréhension de la base cellulaire des troubles du goût, des études sur l'impact de la cavité buccale du SARS-CoV-2 chez les animaux modèles sont nécessaires. En leur absence, seul un scénario hypothétique basé sur d'autres aguesies pathologiques peut être proposé.

Une explication pourrait être que les nerfs gustatifs soient endommagés suite à une infection du système nerveux central par le SARS-CoV-2. Toutefois, cela semble peu probable, car la prévalence des dommages au système nerveux central causés

par le SARS-CoV-2 demeure limitée [33], alors que la prévalence de l'agueusie est élevée.

Les papilles gustatives étant renouvelées environ tous les 10 jours, une autre explication pourrait donc être qu'après une infection des cellules épithéliales de la langue et du palais, les cytokines inflammatoires pourraient atteindre les papilles, empêchant ou diminuant leur renouvellement. En effet, les récepteurs de type Toll (TLR) et à l'interféron (IFN) sont fortement exprimés dans les papilles gustatives et leur activation peut limiter leur régénération [43]. Ainsi, l'agueusie pourrait être le résultat d'une altération du renouvellement des papilles après la tempête cytokinique induite par le SARS-CoV-2 dans les cellules. La tempête de cytokines pourrait aussi rendre les papilles gustatives permissives au SARS-CoV-2. En effet, il a été démontré que l'ACE2 était surexprimé en présence d'IFN [37]. Ainsi, une production distante d'IFN à partir de kératinocytes infectés pourrait mener à l'expression d'ACE2 dans les cellules des bourgeons gustatifs qui pourraient, à leur tour, être infectées par le SARS-CoV-2.

### COVID-19, et cellules $\beta$ du pancréas

Non seulement les patients diabétiques ont une plus grande susceptibilité à l'infection, mais plusieurs études suggèrent que l'une des complications de l'infection par le virus SARS-CoV-2 pourrait-être le diabète de type 2. Comme nous l'avons dit plus haut, la plus grande susceptibilité des patients diabétiques est due à une plus grande facilité d'entrée du virus via l'ACE2 et à l'état basal élevé d'inflammation des patients. Un lien a été également suggéré entre le niveau élevé d'IL-6 et de la signalisation AMPK/mTor (adenosine monophosphate-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin) et le rôle connu qu'ils jouent dans l'insulino-résistance [44,45]. Enfin, l'implication des micro-ARN, en particulier du miR-146a, est suspectée comme un facteur pouvant expliquer la différence de susceptibilité entre patients diabétiques [46].

Les travaux de Steenblock et al., utilisant des îlots humains et des tissus d'autopsie de patients décédés de la COVID-19, ont montré que les cellules  $\beta$  sont permissives à l'infection par le SARS-CoV-2 [47]. Le mécanisme d'entrée du virus n'est pas complètement clair à ce stade, mais l'ACE2 est exprimée dans les cellules  $\beta$  [48]. Le SARS-CoV-2 induit une inflammation locale au niveau de l'îlot de Langerhans et est associé à l'apoptose et la nécrose des cellules dans les îlots [49]. Même si d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats, il est important que les cliniciens soient conscients du fait que le SARS-CoV-2 puisse entraîner une altération directe ou indirecte de la fonction des îlots.

### Conclusion

Les troubles du goût et de l'odorat sont un des symptômes majeurs de l'infection à la COVID-19. Il est maintenant admis que l'infections des cellules des épithéliums olfactif et gustatif se fait principalement par le récepteur à l'angiotensine 2 (ACE2), même s'il y a encore débat sur le type de cellules infectées, en particulier en ce qui concerne les neurones sensitifs eux-mêmes.

Les personnes atteintes de pathologies métaboliques (obésité, diabète), du fait de l'état inflammatoire qui les caractérise, présentent une susceptibilité accrue à l'infection et à ses conséquences (modification de la prise alimentaire, tant en quantité qu'en qualité), conséquences qui peuvent être de facteurs aggravants de ces pathologies [50] (cf. article de Luc Pénicaut et Laurent Brondel de ce Dossier thématique [51]). Enfin, il faut souligner le cercle vicieux entre diabète et infection du fait des articles récents montrant que le virus peut directement infecter les cellules  $\beta$  du pancréas.

**Déclaration de liens d'intérêts :** l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Références

- [1] Ibekwe TS, Fasunla AJ, Orimadegun AE. Systematic review and meta-analysis of smell and taste disorders in COVID-19. *OTO Open* 2020;4: 2473974X20957975. eCollection 2020.
- [2] Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, et al. More than smell-COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chem Senses* 2020;45:609-22 [Erratum in: *Chem Senses* 2020; 46: bjab050].
- [3] Mastrangelo A, Bonato M, Cinque P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neurosci Lett* 2021;748:135694.
- [4] Meunier N, Briand L, Jacquin-Piques A, et al. COVID-19-induced smell and taste impairments: putative impact on physiology. *Frontiers Physiol* 2021;11:625110.
- [5] von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. Prevalence of chemosensory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis reveals significant ethnic differences. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:2944-61.
- [6] Menni C, Valdes AM, Freydin MB, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1037-40.
- [7] Hannum ME, Ramirez VA, Lipson SJ, et al. Objective sensory testing methods reveal a higher prevalence of olfactory loss in COVID-19-positive patients compared to subjective methods: a systematic review and meta-analysis. *Chem Senses* 2020;45:865-74.
- [8] Nguyen NN, Hoang VT, Dao TL, et al. Long-term persistence of olfactory and gustatory disorders in COVID-19 patients *Front Med (Lausanne)* 2022;9:794550. eCollection 2022.
- [9] Spanjaard P, Mouillot T, Legris P, et al. Sens chimiques et maladies métaboliques chez l'Homme. *Med Mal Metab* 2022;16 (Dossier de ce n°; *Pagination à ajouter*).
- [10] Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2021;5:562-9.
- [11] Delmas B, Laude H. Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. *J Virol* 1990;64:5367-75.
- [12] Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, et al. Efficient activation of the severe acute

- respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol* 2010;84:12658–64.
- [13] Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell* 2020;182:429–46. e14.
- [14] Bilinska K, Jakubowska P, Von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: Identification of cell types and trends with age. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:1555–62.
- [15] Fodoulan L, Tuberosa J, Rossier D, et al. SARS-CoV-2 receptor and entry genes are expressed by sustentacular cells in the human olfactory neuroepithelium and brain. *iScience* 2020;23:101839.
- [16] Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv* 2020;6:eabc5801.
- [17] Wang Z, Zhou J, Marshall B, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is enriched in a subpopulation of mouse tongue epithelial cells in nongustatory papillae but not in taste buds or embryonic oral epithelium. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2020;3:749–58.
- [18] Nouchi A, Chastang J, Miyara M, et al. Prevalence of hyposmia and hypogeusia in 390 COVID-19 hospitalized patients and outpatients: a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:691–7.
- [19] Butowt R, Bilinska K, Von Bartheld CS. Chemosensory dysfunction in COVID-19: Integration of genetic and epidemiological data points to D614G spike protein variant as a contributing factor. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:3180–4.
- [20] Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. 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.
- [21] Forrester JV, McMenamin PG, Dando SJ. CNS infection and immune privilege. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:655–71.
- [22] Bryche B, Frétaud M, Saint-Albin Deliot A, et al. Respiratory syncytial virus tropism for olfactory sensory neurons in mice. *J Neurochem* 2020;155:137–53.
- [23] Roberts A, Vogel L, Guarner J, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of golden Syrian hamsters. *J Virol* 2005;79:503–11.
- [24] Luan J, Lu Y, Jin X, Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;526:165–9.
- [25] Sia SF, Yan LM, Chin AW, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature* 2020;583:834–8.
- [26] Bryche B, St Albin A, Murri S, et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun* 2020;89:579–86.
- [27] Zhang AJ, Lee AC, Chu H, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infects and damages the mature and immature olfactory sensory neurons of hamsters. *Clin Infect Dis* 2021;73:e503–12.
- [28] Kantonen J, Mahzabin S, Mäyränpää M, et al. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathol* 2020;30:1012–6.
- [29] Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-COV-2 invasion as port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* 2021;24:168–75.
- [30] Chung TW, Sridhar S, Zhang AJ, et al. Olfactory dysfunction in coronavirus disease 2019 patients: Observational cohort study and systematic review. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa199. eCollection 1999.
- [31] Lyoo KS, Kim HM, Lee B, et al. Direct neuronal infection of SARS-CoV-2 reveals cellular and molecular pathology of chemosensory impairment of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2022;11:406–11.
- [32] Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19:767–83.
- [33] Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol* 2020;19:919–29.
- [34] Butowt R, Meunier N, Bryche B, von Bartheld CS. The olfactory nerve is not a likely route to brain infection in COVID-19: a critical review of data from humans and animal models. *Acta Neuropathol* 2021;141:809–22.
- [35] Shiwa N, Kimitsuki K, Manalo DL, et al. A pathological study of the tongues of rabid dogs in the Philippines. *Arch Virol* 2018;163:1615–21.
- [36] Henin D, Pellegrini G, Carmagnola D, et al. Morphological and immunopathological aspects of lingual tissues in COVID-19. *Cells* 2022;11:1248.
- [37] Ziegler CG, Allon SJ, Nyquist SK, et al. HCA Lung Biological Network, SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* 2020;181:1016–35.
- [38] Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1195–9 [Erratum in: *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28:1994].
- [39] Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol* 2014;5:20.
- [40] Chen M, Reed RR, Lane AP. Chronic inflammation directs an olfactory stem cell functional switch from neuroregeneration to immune defense. *Cell Stem Cell* 2019;25:501–13. e5.
- [41] Lee AC, Zhang AJ, Chan JF, et al. Oral SARS-CoV-2 inoculation establishes subclinical respiratory infection with virus shedding in golden Syrian hamsters. *Cell Rep Med* 2020;1:100121.
- [42] Liang F. Sustentacular cell enwrapment of olfactory receptor neuronal dendrites: an update. *Genes (Basel)* 2020;11:493.
- [43] Wang H, Zhou M, Brand J, Huang L. Inflammation and taste disorders: mechanisms in taste buds. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1170:596–603.
- [44] Azar WS, Njeim R, Fares AH, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. *Rev Endocr Metab Dis* 2020;21:451–63.
- [45] Scherer P, Kirwan JP, Rosen CJ. Post-acute sequelae of COVID-19: A metabolic perspective. *eLife* 2022;11:e78200.
- [46] Mormile R. Diabetes and susceptibility to COVID-19: may miR-146a make the difference between life and death? *Minerva Endocrinol (Torino)* 2021;46:363–5.
- [47] Steenblock C, Richter S, Berger I, et al. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. *Nature Com* 2021;12:3534.
- [48] Liu F, Long X, Zhang B, et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2128–30. e2.
- [49] Hayden MR. An immediate and long-term complication of COVID-19 may be Type 2 diabetes mellitus: The central role of  $\beta$ -cell dysfunction, apoptosis and exploration of possible mechanisms. *Cells* 2020;9:2475.
- [50] Pénicaud L, Valentin D, Brondel L. Mechanisms involved in the control of feeding behaviour in relation to food flavor. In: *Étiévant P, Guichard E, Salles C, Voilley A, editors. Flavor: From Food to Behaviors, Wellbeing and Health (Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition)*, 1st edition. Cambridge, UK: Elsevier; 2016. p. 229–50.
- [51] Pénicaud L, Brondel L. Sens chimiques et comportement alimentaire. *Med Mal Metab* 2022;16 (Dossier de ce n°; *Pagination à ajouter*).