

CAVITÉ NASALE ET INFECTION PAR LE SARS-COV-2 : APPOINT DU MODÈLE HAMSTER

NASAL CAVITY AND SARS-COV-2 INFECTION STUDY USING A HAMSTER MODEL

Nicolas MEUNIER¹ 

Manuscrit reçu le 25 juin 2025 et accepté le 23 juillet 2025, révision éditoriale le 27 juillet 2025
Communication présentée le 6 mars 2025 lors de la séance thématique de l'Académie vétérinaire de France « Apport des modèles hamster et primate non humain dans l'étude de la COVID-19 »

Mots-clés : olfaction, odorat, SARS-CoV-2, inflammation

Keywords: olfaction, smell, SARS-CoV-2, inflammation

La capacité de détecter des molécules dans l'environnement, regroupée sous le terme des sens chimiques, est essentielle à la survie de tous les êtres vivants. On pourra même arguer que les virus ont cette capacité afin de reconnaître une cellule hôte et d'enclencher des mécanismes d'entrée permettant à leur cycle de se réaliser. Chez les mammifères, ces sens chimiques sont essentiellement assurés par les bourgeons gustatifs, répartis sur la langue pour la gustation, et par l'épithélium olfactif, situé dans la cavité nasale pour l'olfaction (Figure 1A). Au sein de la cavité nasale, l'épithélium olfactif n'est présent que sur une petite surface chez l'Homme, alors qu'il représente 50 % de l'épithélium nasal chez les rongeurs. L'olfaction est essentielle pour la plupart des mammifères car elle assure une part prépondérante non seulement dans les relations sociales, mais aussi dans la recherche de nourriture, l'orientation et l'évitement de danger (prédateur, feu, nourriture avariée...). La première étape est assurée par des neurones olfactifs qui sont les seuls de l'organisme en contact direct avec l'environnement. Ces neurones projettent directement vers le système nerveux central, offrant une voie de contournement de la barrière hématoencéphalique pour des agents pathogènes pouvant s'y développer. Les neurones olfactifs sont soutenus par les cellules sustentaculaires en forme de colonne et l'ensemble est renouvelé à partir de cellules basales (Figure 1B). Chez l'Homme, l'importance de ce sens a été mise en avant lors de sa disparition soudaine liée à la pandémie de SARS-CoV-2. En effet, la période précédant l'apparition du variant « Omicron » a été caractérisée par une prévalence d'environ 50 % de perte complète de l'odorat (anosmie). Une étude clef a pu montrer chez 32 volontaires infectés avec 10 particules virales que, parmi les 16 infectés de manière productive, 15 sont devenus anosmiques (Killingley *et al.* 2022). Le temps de récupération moyen a été de 1 mois avec un minimum de 1 semaine, et l'un des volontaires n'a malheureusement pas retrouvé l'odorat 6 mois après l'infection expérimentale.

1- PhD, DR2-INRAE, Université Paris-Saclay, INRAE, UVSQ, VIM, 78350, Jouy-en-Josas, France.
E-mail : nicolas.Meunier@inrae.fr



Les troubles de l'odorat liés à une infection virale étaient bien décrits avant 2020, mais la prévalence était d'environ 10 %, avec surtout des diminutions des capacités olfactives (hyposmie). Comment expliquer la forte prévalence de ce symptôme très atypique lié à l'infection par le SARS-CoV-2 ? Parmi les différents modèles animaux disponibles, le hamster est apparu rapidement comme le meilleur candidat pour l'étudier. Déjà utilisé pour l'étude du SARS-CoV-1, qui a émergé en 2003, ce petit rongeur très social développe une forme de COVID non sévère avec une forte hyposmie (de Melo *et al.* 2021 ; Figure 1C). Cet animal est sensible à l'infection par le SARS-CoV-2 car il possède un gène ACE2 proche de l'Homme (Brann *et al.* 2020).

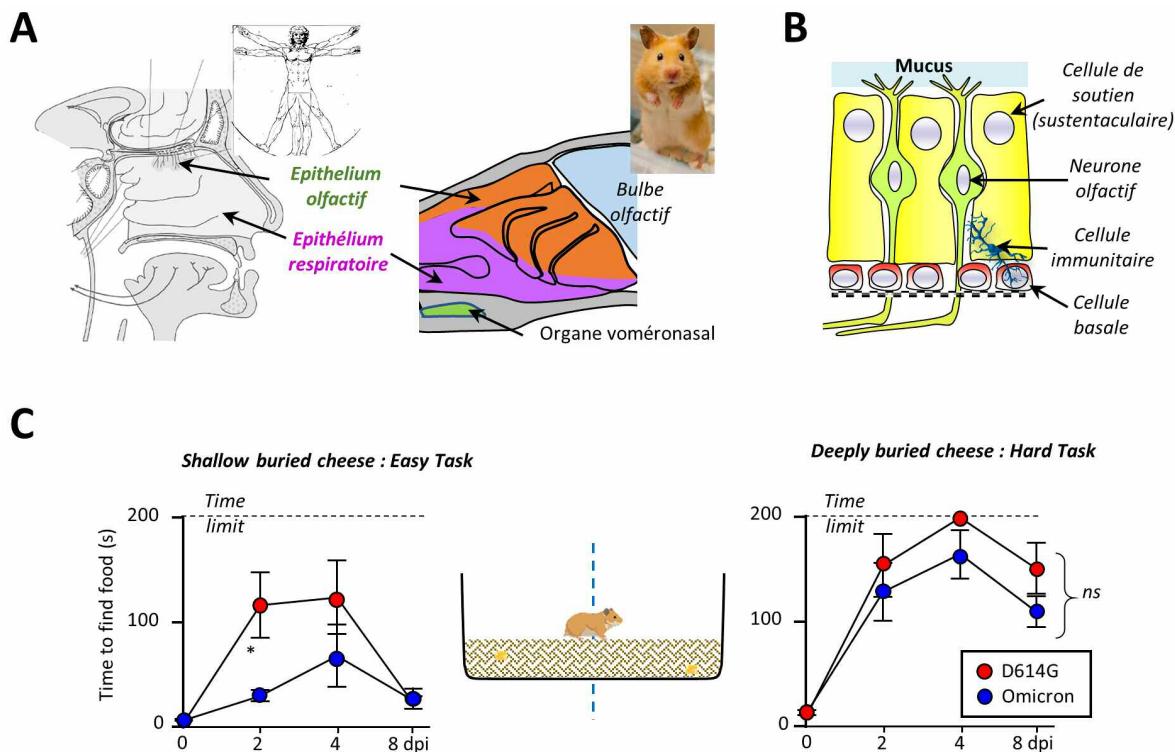


Figure 1. Perte d'odorat liée à l'infection par le SARS-CoV-2 et modèle hamster.

(A) Structure comparée des cavités nasales chez l'Homme et le hamster. On retrouve des épithéliums similaires avec une proportion plus importante de l'épithélium olfactif chez le hamster. (B) L'épithélium olfactif est essentiellement constitué de neurones entourés de cellules sustentaculaires. Il se régénère à partir de cellules basales et est sous la surveillance de cellules immunitaires. (C) Un test olfactif de recherche de nourriture enfouie à différents niveaux dans la litière permet de mesurer les capacités des hamsters. Elles sont rapidement impactées suite à l'infection avec, pour la tâche simple (nourriture enfouie peu profondément, graphique de gauche), une récupération rapide, en 8 jours (dpi: days post-infection), et, pour la tâche plus complexe (nourriture enfouie profondément, graphique de droite), une récupération seulement partielle au bout de 8 jours. Le variant BA.1 (Omicron) est moins impactant que la souche originale (D614G), reflétant ce qui se passe chez l'Homme (adapté de Guérin *et al.* 2025).

En 2020, il y avait plusieurs hypothèses pour expliquer la perte d'odorat suivant l'infection par le SARS-CoV-2.

- 1) Les neurones olfactifs sont infectés, limitant directement la détection des odeurs ;
- 2) Le virus se propage vers le cerveau, perturbant le traitement du signal au niveau des bulbes olfactifs ;
- 3) Une infection des cellules non neuronales, comme les cellules de soutien impliquées dans la composition du mucus qui a un rôle dans la détection des odeurs ;
- 4) Une infection des cellules non neuronales, comme celles de l'épithélium respiratoire ou olfactif, pourrait provoquer une inflammation qui perturbe la détection des odeurs :
 - 4.1) en induisant une destruction de l'épithélium par les cellules immunitaires,
 - 4.2) en perturbant la régénération de l'épithélium sensible à un contexte inflammatoire,
 - 4.3) en modifiant le fonctionnement des neurones dans un contexte inflammatoire,
 - 4.4) en remplissant la lumière de la cavité nasale de débris cellulaires, perturbant le flux d'air.

Bénéficiant de recherches sur l'impact d'autres virus respiratoires sur la cavité nasale (Bryche *et al.* 2020a), nous avons pu montrer peu de temps après le début de la pandémie que le SARS-CoV-2 infecte massivement les cellules de soutien (Bryche *et al.* 2020b). Nous avons également observé une absence de marquage dans les neurones olfactifs et dans les bulbes, excluant les deux premières hypothèses (Figure 2A).

Nous avons par contre observé une infiltration massive de cellules immunitaires innées dans les régions infectées, et cette infiltration était accompagnée d'une destruction massive des tissus (Figure 2B). Nous avons ensuite pu montrer que cette destruction était liée à l'activité neutrophilaire en utilisant des approches de déplétion de cette population ainsi que des antiprotéases neutrophilaires (Bourgon *et al.* 2022 ; Figure 2C). La destruction des tissus s'accompagnant d'une perte des neurones olfactifs dans la lumière de la cavité nasale, nous avons initialement pensé que la perte d'odorat pouvait être directement liée à cette destruction. Pour le montrer, nous avons réalisé une étude exhaustive de l'épithélium olfactif au cours de l'infection et dans les différentes zones de la cavité nasale. De manière inattendue, nos résultats montrent que, lors des premiers stades où la perte d'odorat survient (2 et 4 jpi ; jours post-infection), une partie non négligeable de l'épithélium olfactif reste épargnée. Des expériences précédentes effectuées sur des rats ayant montré que seuls 10 % de l'épithélium olfactif est nécessaire pour réaliser correctement des tâches faciles de comportement basées sur l'olfaction (Harding *et al.* 1978), la destruction de l'épithélium ne peut donc expliquer à elle seule la perte précoce des capacités olfactives. Ce résultat est aussi en accord avec l'observation que, dans certains cas, la récupération des capacités olfactives peut être très rapide (~1 semaine), ce qui n'est pas compatible avec une anosmie liée seulement à une destruction massive des neurones qui mettent plus d'une semaine pour se régénérer (Liberia *et al.* 2019).

Une autre possibilité serait que les cellules de soutien soient massivement atteintes lors de l'infection, ce qui pourrait perturber le fonctionnement des neurones. Cette hypothèse a été avancée car les cellules sustentaculaires sont impliquées dans la régulation des concentrations ioniques du mucus et dans la sécrétion de glucose nécessaire au métabolisme des neurones olfactifs (Butowt *et al.* 2023). Cependant, ces cellules se renouvellent en quelques jours, ce qui n'est pas compatible avec une perte d'odorat prolongée. De plus, nous avons observé que les cellules de soutien perdent leur intégrité et se régénèrent dans les mêmes zones que les neurones, ce qui exclut un impact sur l'olfaction uniquement lié à la perturbation du fonctionnement de ces cellules.

Des données obtenues sur les modulations du fonctionnement de l'épithélium olfactif ont montré qu'il était sensible aux médiateurs de l'inflammation. Ainsi, l'IL17C module les réponses aux odeurs (Bryche *et al.* 2019) et le TNF limite la régénération de l'épithélium (Chen *et al.* 2019). Il est donc tout à fait possible que l'inflammation seule puisse affecter le fonctionnement des neurones et expliquer en partie la perturbation de la détection des odeurs. Par ailleurs, de nombreuses études ont montré que l'infection par le SARS-CoV-2 induisait une inflammation prolongée de l'épithélium. Or une inflammation chronique est bien décrite comme perturbant la régénération de l'épithélium olfactif (Chen *et al.* 2019). Il est donc très probable, suite à la destruction plus ou moins avancée de l'épithélium, que ce dernier puisse avoir une régénération perturbée, voire totalement déficiente, ce qui pourrait expliquer les anosmies prolongées et variables d'un individu à l'autre. Nos données sur le hamster montrent qu'en effet, alors que l'infection est résolue à 5 jpi, certaines zones restent très inflammées et se régénèrent très mal. De plus, un traitement anti-inflammatoire corticoïde limite cette inflammation et améliore la régénération neuronale et les capacités olfactives chez le hamster traité deux jours après le début de l'infection (Merle-Nguyen *et al.* 2024).

Cependant, dans certains cas, l'anosmie peut ne durer que quelques jours, ce qui est peu compatible avec une guérison de l'anosmie dépendante de la régénération des neurones. Les anosmies liées à la COVID-19 doivent donc en partie dépendre d'autres mécanismes. Comme nous l'avons vu, l'infection de l'épithélium dans la cavité nasale s'accompagne de sa desquamation et de la libération de débris cellulaires dans la lumière (Bourgon *et al.* 2022). Ainsi, même si certaines zones de l'épithélium ne sont pas encore touchées par l'infection, elles vont être beaucoup moins accessibles au flux d'air en lien avec la présence de ces débris cellulaires. Cela va limiter l'arrivée des odeurs au niveau des neurones olfactifs et donc perturber leur détection (Figure 2D). Très tôt durant la pandémie, ce phénomène a été rapporté chez l'Homme, avec une fente olfactive obstruée durant la phase de perte d'odorat (Eliezer *et al.* 2020). Cette obstruction est très différente de celle observée lors d'inflammation générale de la cavité nasale (« nez bouché ») observée dans de nombreuses rhinites, car elle laisse librement passer l'air, sauf au niveau de la fente olfactive qui est située tout en haut de la cavité nasale. Là encore, même si cette hypothèse est séduisante, elle ne peut expliquer à elle seule les pertes d'odorat, puisque certains patients ne retrouvent pas l'odorat même avec une fente olfactive libre. En bilan, les données obtenues sur le modèle hamster permettent de proposer que les perturbations de l'odorat liées à la COVID-19 sont liées à au moins deux phénomènes impactant l'épithélium olfactif.

Dans un premier temps, la destruction par les cellules immunitaires innées de l'épithélium infecté libère suffisamment de débris cellulaires dans la lumière de la cavité nasale pour perturber l'arrivée d'air. Les neurones olfactifs situés dans des zones de l'épithélium non infectées ne reçoivent plus l'information odorante et l'anosmie démarre. Ces débris apparaissent dès 1 jpi chez le hamster. Si les dégâts ne sont pas massifs, les patients retrouvent l'odorat quand les débris sont éliminés (dès 5 jpi chez le hamster), ce qui correspond alors à une anosmie de courte durée et, probablement, à une hyposmie liée aux dégâts, qui passe inaperçue car les capacités olfactives sont très mal quantifiées. Si, par contre, les dégâts sont massifs au niveau de l'épithélium, alors il n'y a plus assez d'épithélium olfactif pour assurer la détection des odeurs quand les débris cellulaires sont éliminés et l'anosmie se prolonge. Comme la régénération est perturbée par une inflammation plus ou moins persistante, la durée de l'anosmie devient variable et, dans le pire des cas, devient permanente en cas de remplacement de l'épithélium olfactif par de l'épithélium respiratoire ou des zones fibrosées, comme cela est bien décrit chez des personnes plus âgées (Doty 2021).



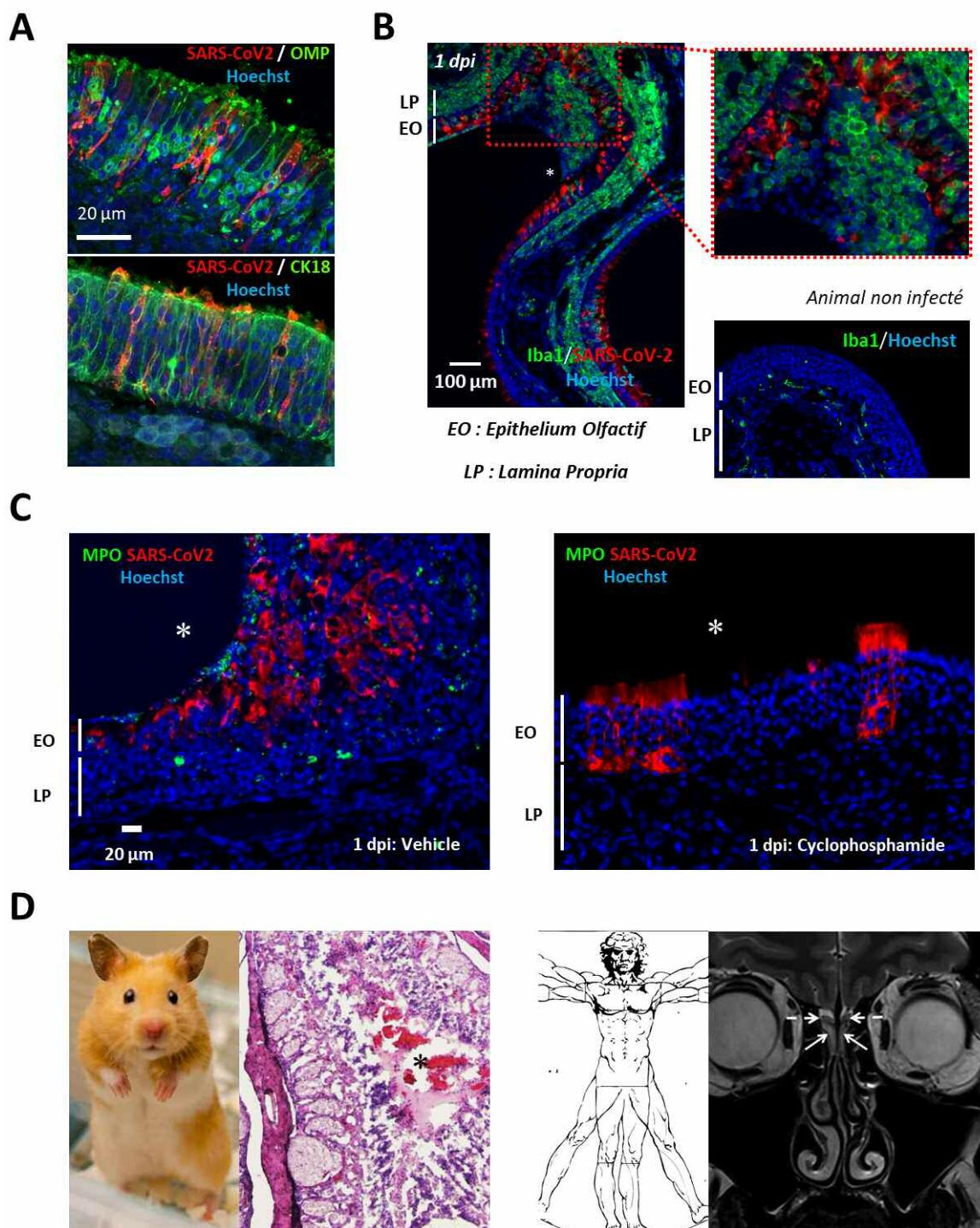


Figure 2. Apport du modèle hamster dans l'étude de la pathophysiologie du SARS-CoV-2 dans la cavité nasale. (A) Mise en évidence de l'infection majeure par le SARS-CoV-2 des cellules de soutien (sustentaculaires), qui expriment CK18, mais pas des neurones olfactifs, qui expriment OMP, au sein de l'épithélium olfactif (adapté de Bryche et al. 2020b). (B) Mise en évidence de l'arrivée massive de cellules immunitaires dans l'épithélium infecté dès 1 jour post-infection (dpi: days post infection), avec relargage de débris cellulaires dans la lumière de la cavité nasale (astérisque blanc). (C) Mise en évidence du rôle prépondérant des neutrophiles dans la destruction de l'épithélium chez le hamster 1 jour post-infection. À gauche, une zone infectée de l'épithélium olfactif en désquamation chez un animal traité par une solution témoin (vehicle), à droite chez un animal traité par un immunosuppresseur affectant principalement les neutrophiles (MPO marqueur de neutrophiles ; adapté de Bourgon et al. 2022). (D) Mise en évidence d'une obstruction de la lumière de la cavité nasale : chez le hamster à 2 jours post-infection (adapté de Bryche et al. 2020b) et chez l'Homme (cliché de scanner des fentes olfactives ; adapté de Eliezer et al. 2020).

CONFLITS D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts.



Bull. Acad. Vét. France — 2025

<http://www.academie-veterinaire-defrance.org/>



Cet article est publié sous licence creative commons CC-BY-NC-ND 4.0

RÉFÉRENCES

- Bourgon C, Audrey SA, Ophélie AG, Bruno DC, Roxane D, Brice K *et al.* Neutrophils initiate the destruction of the olfactory epithelium during SARS-CoV-2 infection in hamsters. *Cell Mol Life Sci.* 2022; 79(12): 616.
<https://doi.org/10.1007/s00018-022-04643-1>
- Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B *et al.* Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020; 6(31): eabc5801. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>
- Bryche B, Dewaele A, Saint-Albin A, Le Poupon Schlegel C, Congar P, Meunier N. IL-17c is involved in olfactory mucosa responses to Poly(I:C) mimicking virus presence. *Brain Behav Immun.* 2019; 79: 274-283.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.02.012>
- Bryche B, Fretaud M, Saint-Albin Deliot A, Galloux M, Sedano L, Langevin C *et al.* Respiratory syncytial virus tropism for olfactory sensory neurons in mice. *J Neurochem.* 2020a; 155(2): e14936. <https://doi.org/10.1111/jnc.14936>
- Bryche B, St Albin A, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Ar Gouilh M *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.* 2020b; 89: 579-586. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.032>
- Butowt R, Bilinska K, von Bartheld CS. Olfactory dysfunction in COVID-19: new insights into the underlying mechanisms. *Trends Neurosci.* 2023; 46(1): 75-90.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.11.003>
- 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(4): 501-513.e5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.08.011>
- de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F *et al.* COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med.* 2021; 13(596): eabf8396. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf8396>
- Doty RL. The mechanisms of smell loss after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Neurol.* 2021; 20(9): 693-695.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00202-7)
- Eliezer M, Hamel AL, Houdart E, Herman P, Housset J, Jourdain C *et al.* Loss of smell in COVID-19 patients: MRI data reveals a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology.* 2020; 95(23): e3145-e3152.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010806>
- Guérin V, Khan M, Bourgon C, Boujedli Y, Jacquelin J, Von Bartheld CS *et al.* Omicron Impacts Olfaction in Hamsters. *FASEB J.* 2025; 39(14):70879.
<https://doi.org/10.1096/fj.202501431RR>
- Harding JW, Getchell TV, Margolis FL. Denervation of the primary olfactory pathway in mice. V. Long-term effect of intranasal ZnSO₄ irrigation on behavior, biochemistry and morphology. *Brain Res.* 1978; 140(2): 271-285.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90460-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90460-2).
- Killingley B, Mann AJ, Kalinova M, Boyers A, Goonawardane N, Zhou J *et al.* Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults. *Nat Med.* 2022; 28(5):1031-41.
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01780-9>
- Liberia T, Martin-Lopez E, Meller SJ, Greer CA. Sequential maturation of olfactory sensory neurons in the mature olfactory epithelium. *eNeuro.* 2019; 6(5): ENEURO.0266-19.2019.
<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0266-19.2019>
- Merle-Nguyen L, Ando-Grard O, Bourgon C, St Albin A, Jacquelin J, Klonjkowski B *et al.* Early corticosteroid treatment enhances recovery from SARS-CoV-2 induced loss of smell in hamster. *Brain Behav Immun.* 2024; 118: 78-89.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2024.02.020>

