

Université de Montréal

Altération du système trigéminal intranasal dans l'obstruction nasale chronique

Par

Chloé Migneault-Bouchard

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

Thèse présentée
en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.)
en sciences biomédicales

Novembre, 2024

© Chloé Migneault-Bouchard, 2024

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

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

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, cette thèse ou cet essai. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire, de cette thèse et de son essai requiert son autorisation.

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

Cette thèse intitulée

Altération du système trigéminal intranasal dans l'obstruction nasale chronique

Présenté par

Chloé Migneault-Bouchard

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Denis Boire

Président-rapporteur

Johannes Frasnelli

Directeur de recherche

Martin Desrosiers

Membre du jury

Alan Carleton

Examineur externe

Résumé

L'obstruction nasale chronique (ONC) est l'une des plaintes les plus courantes dans la pratique d'otorhinolaryngologie (ORL). Elle s'explique souvent par des déformations structurelles telles qu'une déviation du septum, une polypose nasale ou une muqueuse nasale œdémateuse et enflammée. Néanmoins, dans certains cas, seule une petite déformation anatomique ou une discrète inflammation obstructive de la muqueuse est présente, bien que les patients se plaignent d'une obstruction nasale (ON) sévère. C'est notamment le cas chez certains patients atteints d'une rhinosinusite chronique (RSC).

Des études récentes suggèrent que cette sensation d'ON pourrait, au moins en partie, être causée par une altération de la perception du flux d'air nasal. Ce dernier est perçu par l'activation des récepteurs du nerf trijumeau situés sur l'épithélium de la cavité nasale. Ils répondent à un changement de température (p. ex. une augmentation du flux d'air est associée à un refroidissement), mais aussi à une stimulation chimique (p. ex. menthol ou eucalyptol). Sur le plan perceptif, l'exposition aux substances chimiques provoque la même sensation de refroidissement qu'une augmentation du flux d'air. La perception de sensations, comme la fraîcheur évoquée par le menthol, est possible par une interaction spécifique des molécules odorantes avec les chimiorécepteurs du nerf trijumeau. Ce système chimiosensoriel se nomme le système trigéminal. D'ailleurs, une étude montre que les patients atteints de RSC présentent une diminution de la sensibilité trigéminal. Néanmoins, il n'est pas clair comment et pourquoi la sensibilité trigéminal est réduite dans cette pathologie.

L'objectif général de cette thèse doctorale est d'apporter une meilleure compréhension de l'atteinte du système trigéminal dans l'ONC.

Une première étude a été réalisée afin d'évaluer les répercussions d'une dysfonction olfactive aux étiologies variées (post-traumatique, idiopathique, post-infectieuse et RSC) sur le système trigéminal intranasal (et le système gustatif). Cette étude a permis d'identifier l'interaction entre le système trigéminal et olfactif, en cas de pathologie, devant être prise en considération dans les études subséquentes.

Une seconde étude a été réalisée pour évaluer si la sensibilité trigéminale intranasale est corrélée à la plainte d'ON rapportée chez les patients souffrant d'une ONC anatomiquement inexplicquée et réfractaire aux traitements médicaux. Cette étude a mis en évidence que l'ON rapportée chez ces patients peut être liée à une diminution de la perception du flux d'air nasal par le système trigéminal plutôt qu'à une obstruction physique.

Une troisième étude a été réalisée afin de déterminer si des manipulations au niveau de la cavité nasale peuvent entraîner des conséquences au niveau de la sensibilité trigéminale, provoquant ainsi une sensation subjective d'ON. Les résultats suggèrent un lien de cause à effet entre une perception altérée du flux d'air et une chirurgie nasale.

Une quatrième étude a été réalisée afin d'évaluer le rôle du système trigéminal intranasal dans la sensation d'ON chez les patients avec une RSC, présentant peu de déformations anatomiques et/ou seulement une discrète inflammation obstructive, en réalisant une évaluation chimiosensorielle nasale complète et en analysant la relation entre la perception de la perméabilité nasale et l'expression des récepteurs trigéminaux et des marqueurs inflammatoires spécifiques. Les résultats mettent en évidence une diminution de la sensibilité trigéminale possiblement liée à une surexpression des isoformes courts du récepteur trigéminal TRPM8.

Finalement, une cinquième étude a été réalisée afin de caractériser les effets d'une anesthésie intranasale topique sur la sensibilité trigéminale intranasale et, par conséquent, sur la sensation d'ON dans l'objectif d'éventuellement développer un modèle de dysfonctionnement du système trigéminal chez des individus sains. Cette étude permet d'observer une diminution de la sensibilité trigéminale après une anesthésie intranasale topique associée à une sensation d'ON.

En conclusion, les études présentées dans cette thèse permettent une meilleure compréhension de l'atteinte du système trigéminal dans l'ONC et des mécanismes sous-adjacents. Les résultats présentés pourront mener à améliorer la prise en charge et les soins aux patients souffrant d'une ONC et, éventuellement, le développement de traitement.

Mots-clés : obstruction nasale chronique, rhinosinusite chronique, système trigéminal, récepteurs trigéminaux, TRPM8, marqueurs inflammatoires, tâche de latéralisation trigéminale, rhinomanométrie, *Peak Nasal Inspiratory Flow*, western blot.

Abstract

Chronic nasal obstruction (CNO) is one of the most common complaints in otorhinolaryngology (ENT) practice. It is often explained by structural deformities such as septal deviation, nasal polyposis, or edematous and inflamed nasal mucosa. However, in some cases, only a small anatomical deformity or discrete obstructive mucosal inflammation is present although patients complain of severe nasal obstruction (NO). This is the case in some patients with chronic rhinosinusitis (CRS).

Recent studies suggest that this sensation of NO could be, at least in part, caused by an alteration of the perception of nasal airflow. The airflow is perceived by the activation of receptors on the trigeminal nerve located on the epithelium of the nasal cavity. They respond to temperature changes (e.g., increased airflow is associated with cooling), but also to chemical stimulation (e.g., menthol or eucalyptol). Perceptually, exposure to chemicals causes the same cooling sensation as an increased airflow. The perception of sensations, such as the freshness evoked by menthol, is possible through a specific interaction of odorant molecules with chemoreceptors, such as TRPM8, of the trigeminal nerve. This chemosensory system is called the trigeminal system. In fact, a study shows that patients with CRS have a decrease in trigeminal sensitivity. However, it is not clear how and why trigeminal sensitivity is reduced in this pathology.

The general objective of this doctoral thesis is to provide a better understanding of trigeminal system involvement in CNO.

A first study was conducted to assess the impact of olfactory dysfunction with various aetiologies (post-traumatic, idiopathic, post-infectious and CRS) on the intranasal trigeminal system (and gustatory system). This study identified the interaction between the trigeminal and olfactory system in the event of pathology which should be taken into consideration in subsequent studies.

A second study was conducted to assess whether intranasal trigeminal sensitivity correlates with the reported complaint of NO in patients with CNO anatomically unexplained and refractory to medical treatment. This study demonstrated that the reported NO in these subsets of patients

may be linked to a decreased perception of nasal airflow by the trigeminal system rather than physical obstruction.

A third study was conducted to determine whether surgical manipulation of the nasal cavity can have consequences on the intranasal trigeminal sensitivity, thereby causing a subjective sensation of NO. The results suggest a causal relationship between nasal surgery and altered airflow perception through decreased trigeminal sensitivity.

A fourth study was conducted to evaluate the role of the intranasal trigeminal system in the sensation of NO in patients with CRS, with little anatomical deformation or only a discrete obstructive inflammation, by performing a complete nasal chemosensory assessment and analyzing the relationship between the perception of nasal patency and the expression of trigeminal receptors and specific inflammatory markers. The results highlight a decrease of trigeminal sensitivity possibly related to an overexpression of short isoforms of the trigeminal receptor TRPM8.

Finally, a fifth study was conducted to characterize the effects of topical intranasal anesthesia on the intranasal trigeminal sensitivity and, consequently, on the sensation of NO with the aim of eventually developing a model of intranasal trigeminal system dysfunction in healthy individuals. This study observed a decrease of intranasal trigeminal sensitivity following topical intranasal anesthesia associated with a sensation of NO.

In conclusion, the studies presented in this thesis allow a better understanding of trigeminal system involvement in CNO and the underlying mechanisms. The results presented may lead to improved management and care of patients with CNO and, eventually, treatment development.

Keywords: chronic nasal obstruction, chronic rhinosinusitis, trigeminal system, trigeminal receptors, TRPM8, inflammatory markers, trigeminal lateralization task, rhinomanometry, peak nasal inspiratory flow, western blot.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract	iii
Table des matières	v
Liste des tableaux.....	xi
Liste des figures.....	xiii
Liste des sigles	xv
Liste des abréviations.....	xix
Remerciements	xxiii
Chapitre 1 – Introduction et contexte théorique.....	1
1.1 L’obstruction nasale chronique.....	1
1.1.1 Le flux d’air nasal.....	1
1.1.1.1 Anatomie du nez	2
1.1.1.2 Physiologie du flux d’air nasal	4
Résistance du flux d’air et valve nasale.....	4
Contrôle autonome	5
Cycle nasal	6
Autres facteurs	6
1.1.1.3 Perception du flux d’air nasal.....	7
Récepteurs impliqués.....	7
1.1.1.4 Évaluation du flux d’air nasal	8
1.1.2 Pathologies associées à une obstruction nasale chronique	8
1.1.2.1 La rhino-sinusite chronique.....	8

Définition et épidémiologie.....	8
Classification.....	9
Réponse inflammatoire.....	10
Diagnostic de la maladie	10
Traitement de la maladie	13
1.1.2.2 Les déformations structurelles.....	14
A - La déviation du septum nasal	14
Définition et épidémiologie.....	14
Classification.....	14
Diagnostic de la maladie	14
Traitement de la maladie	15
B - La polypose nasale	15
Définition et épidémiologie.....	15
Classification.....	16
Diagnostic de la maladie	16
Traitement de la maladie	16
C - La muqueuse nasale œdémateuse et inflammée.....	16
Définition et épidémiologie.....	16
Diagnostic de la maladie	18
Traitement de la maladie	18
1.1.2.3 Une insuffisance/obstruction de la valve nasale	18
Définition et épidémiologie.....	18
Classification.....	19
Diagnostic de la maladie	20

Traitement de la maladie	21
1.1.2.4 L'obstruction nasale chronique inexplicable	21
1.2 Le système trigéminal	22
1.2.1 Anatomie et traitement de l'information	23
1.2.1.1 Les fibres du nerf trijumeau	24
1.2.1.2 Récepteurs trigéminaux et leurs sensations associées	24
Les canaux ioniques TRP	25
Les autres récepteurs trigéminaux.....	27
1.2.2 La perception du flux d'air nasal par le système trigéminal intranasal	28
1.2.3 Évaluation du système trigéminal.....	28
1.2.4 Principaux modulateurs de la sensibilité trigéminal	30
1.2.4.1 Genre (sexe)	30
1.2.4.2 Âge.....	30
1.2.4.3 Anatomie intranasale	31
1.2.4.4 Troubles de l'odorat	31
1.3 Le système olfactif.....	32
1.3.1 Anatomie et traitement de l'information	32
1.3.2 Évaluation du système olfactif	34
1.4 Interactions entre le système trigéminal et le système olfactif	35
1.4.1 Interactions au niveau du stimulus	35
1.4.2 Interactions au niveau périphérique.....	36
1.4.3 Interactions au niveau central	37
1.5 Objectifs et hypothèses.....	37
1.5.1 Objectifs et hypothèses spécifiques.....	37

1.6 Approches méthodologiques	39
1.6.1 Tests psychophysiques	39
1.6.1.1 Systèmes chimiosensoriels.....	39
Système trigéminal.....	39
Système olfactif	39
Système gustatif	40
1.6.1.2 Flux d'air nasal.....	40
Objectivement.....	40
Subjectivement.....	41
1.6.2 Analyses moléculaires	42
Chapitre 2 – Article 1: Chemosensory decrease in different forms of olfactory dysfunction	43
Chapitre 3 – Article 2: Trigeminal impairment in treatment-refractory chronic nasal obstruction	61
Chapitre 4 – Article 3: Intranasal trigeminal sensitivity may be impaired after functional nasal surgery.....	81
Chapitre 5 – Article 4: Trigeminal cold receptors and airflow perception are altered in chronic rhinosinusitis	87
Chapitre 6 – Article 5: Topical intranasal anesthesia impairs trigeminal function and airflow perception	109
Chapitre 7 – Discussion	127
7.1 Résumé et contribution des résultats	127
7.2 L'interaction entre les systèmes trigéminal, olfactif et gustatif	128
7.3 L'atteinte système trigéminal intranasal dans l'obstruction nasale	129
7.3.1 Sensibilité trigéminale intranasale.....	129
7.3.2 Chirurgies nasales.....	132

7.3.3 Récepteurs trigéminaux et marqueurs inflammatoires.....	133
7.3.4 Intervention reproduisant la sensation d'obstruction nasale subjective	135
7.4 Limitations des études	137
Chapitre 8 – Conclusion.....	139
Références bibliographiques.....	141
Annexe 1 – Chapitre 5 : Le système trigéminal intranasal / interactions avec les autres systèmes sensoriels.....	159

Liste des tableaux

Table 2-1. Descriptive statistics, average scores and standard deviation for the three modalities for the four groups.	50
Table 2-2. Correlation between olfactory, trigeminal and gustatory scores, with age as covariate	52
Table 3-1. Average scores (standard deviation) for rhinomanometry (RM) and the trigeminal lateralization (TLT) in healthy controls and CNO patients, as well as cut off scores (90 th percentile of healthy controls).	70
Table 3-2. Number of pathological and non pathological cases for control group and CNO group	71
Table 5-1. Descriptive statistics, mean scores and standard deviation for the psychophysical tests for the three groups.	96
Table 5-2. Descriptive statistics, mean scores and standard error of mean (SEM) for the proteins of trigeminal receptors for the two groups.	100
Table 6-1. Descriptive statistics, mean scores and standard deviation for intranasal trigeminal function and nasal patency before and after each intervention (anesthetic or placebo).....	117

Liste des figures

Figure 2-1. Psychophysical test results (mean and standard deviation) according to the underlying OD causes for (A) olfaction, (B) trigeminal, and (C) taste function: A) Means of TDI scores for posttraumatic OD, idiopathic OD, postinfectious OD and CRS OD. B) Means of lateralisation scores for posttraumatic OD, idiopathic OD, postinfectious OD and CRS OD. C) Means of taste scores for posttraumatic OD, idiopathic OD, postinfectious OD and CRS OD.	51
Figure 3-1. Details of the surgical procedures performed on CNO group	69
Figure 3-2. Chemosensory tests results of tests according to the groups: A) Means of trigeminal lateralization task for control group and CNO group; and B) Means of rhinomanometry for control group and CNO group.	71
Figure 3-3. Receiver Operating Characteristics curve for the trigeminal lateralization task compared to rhinomanometry	72
Figure 5-1. Trigeminal Lateralization Task (TLT) according to the groups (chronic rhinosinusitis - CRS, deviation of the nasal septum - DNS and controls): A) Means of TLT for eucalyptol and B) Means of TLT for cinnamaldehyde. Error bars represent standard deviation (SD)	97
Figure 5-2. Nasal patency results according to the groups (CRS, DNS and controls): A) Means of Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF) and B) Means of Visual Analog Scale (VAS) for nasal patency. Error bars represent standard deviation (SD)	98
Figure 5-3. Olfactory results according to the groups (CRS, DNS and controls): A) Mean of Threshold, Discrimination, and Identification (TDI) and B) Means of Visual Analog Scale (VAS) for olfactory function. Error bars represent standard deviation (SD)	99
Figure 5-4. Protein expression of trigeminal receptors according to the groups (CRS and DNS): A) TRPV1 (95 kDa), B) TRPA1 (127.5kDa), C) sTRPM8-18 (5.9kDa) and D) sTRPM8-6 (18.7kDa). Error bars represent standard error of mean (SEM)	101
Figure 6-1. Trigeminal Lateralization Task (TLT) according to the time (before treatment and after treatment) for anesthetic and placebo condition. Error bars represent standard deviation (SD).	118

Figure 6-2. Empty Nose Syndrome 6-Item Questionnaire (ENS6Q) score according to the time (before treatment and after treatment) for anesthetic and placebo condition. Error bars represent standard deviation (SD).....119

Liste des sigles

ARN : Acide ribonucléique

ASIC3 ou ACCN3 : *Acid-sensitive ion channel*

AUC : *Area under the curve*

B-actin : *Beta-actin*

BSA : *Bovine serum albumin*

bsf : *Between subject factors*

CGRP : Peptide lié au gène de la calcitonine

CNO : *Chronic nasal obstruction*

CO₂ : Dioxyde de carbone

CRS : *Chronic rhinosinusitis*

DNA : *Deoxyribonucleic acid*

DNS : *Deviated nasal septum*

EDTA : *Ethylenediaminetetraacetic acid*

ENT : *Otorhinolaryngology / Ear, nose and throat*

ENS6Q : *Empty nose syndrome 6-item questionnaire*

EPOS : *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*

FESS : *Functional endoscopic sinus surgery*

HCl : Acide chlorhydrique

HRP : *Horseradish peroxidase*

H₂S : Sulfure d'hydrogène

HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève

IL-4 : Interleukine 4

IL-5 : Interleukine 5

IL-13 : Interleukine 13

INF- γ : Interféron gamma

IRM : Imagerie par résonance magnétique

NaCl : Chlorure de sodium ou *sodium chloride*

NO : *Nasal obstruction*

NOSE : *Nasal obstruction symptom evaluation*

OD : *Olfactory dysfunction*

ON : Obstruction nasale

ONC : Obstruction nasale chronique

ORL : Otorhinolaryngologie

PNEF : *Peak nasal expiratory flow*

PNIF : *Peak nasal inspiratory flow*

PROMS : *Validates patient reporting outcome measures*

RIPA : *Radio-immunoprecipitation assay*

RM : *Rhinomanometry*

rm : *Repeated measures*

RNA : *Ribonucleic acid*

RNAse : *Ribonuclease*

ROC : *Receiver operating characteristics*

RSC : Rhinosinusite chronique

SCCs : *Solitary chemosensory cells*

SDS-PAGE : *Sodium dodecyl sulfate–polyacrylamide gel electrophoresis*

SEM : *Standard error of mean*

SNC : Système nerveux central

SNOT-22 : *Sino-nasal outcome test-22*

TBS : *Tris buffered saline*

TDI : *Threshold, discrimination, identification (olfactory score)*

TDM: Tomodensitométrie

TLT : Tâche de latéralisation trigéminal ou *trigeminal lateralization task*

Tris : *Trisaminomethan*

TRP : *Transient Receptor Potential (cation channel subfamily)*

TRPA1 : *Transient Receptor Potential (cation channel subfamily) Ankyrin (member) 1*

TRPM8 : *Transient Receptor Potential (cation channel subfamily) Melastin (member) 8*

TRPV1 : *Transient Receptor Potential (cation channel subfamily) Vanilloid (member) 1*

TRPV3 : *Transient Receptor Potential (cation channel subfamily) Vanilloid (member) 3*

UPSIT : *University of Pennsylvania smell identification test*

UQTR : Université du Québec à Trois-Rivières

VAS : *Visual analog scale*

wsf : *Within subject factors*

Liste des abréviations

°C : Celsius

kDa : kilodalton

ml : millilitre

min : minute

mM : millimole/millimolaire

Pa : pascal

Sec : seconde

µg : microgramme

µL : microlitre

Tout est possible à qui rêve, ose, travaille et n'abandonne jamais.

(Xavier Dolan)

Remerciements

Je remercie mon directeur de thèse, Johannes Frasnelli, pour avoir été un directeur de recherche avenant. Merci pour ta confiance, ton soutien, ta compréhension, la liberté que tu m’as accordée tout au long de ma maîtrise et de mon doctorat et les notions en recherche que tu m’as apprises.

Je remercie tous mes collaborateurs, sans qui ces travaux n’auraient pas pu être possibles. Un grand merci à l’équipe du département d’otorhinolaryngologie – chirurgie cervico-faciale des Hôpitaux Universitaires de Genève (Suisse), particulièrement à Basile Landis et Julien Hsieh. Merci également à toute l’équipe du département d’otorhinolaryngologie du Centre Hospitalier du Luxembourg, particulièrement à Eugène Panosetti. Merci au laboratoire de neuropharmacologie moléculaire de l’UQTR, particulièrement à Michel Cyr et Karen Lagueux. Je vous remercie tous de m’avoir accueillie dans vos départements et vos laboratoires, les expériences menées ont été inspirantes et m’ont permis de réaliser mon doctorat.

Je remercie les organismes subventionnaires qui ont supporté ces travaux, notamment les Fonds de recherche du Québec – Santé, le Conseil de recherche en sciences naturelles et en génie du Canada, Mitacs et le laboratoire de recherche en neuroanatomie chimiosensorielle.

Je remercie tous mes participants ayant contribué à la réalisation de ces études. Merci pour votre temps et votre gentillesse dans la réalisation de ces travaux.

Je remercie tous mes collègues pour avoir constitué une équipe et apporté un soutien inébranlable. Merci à Cécilia, Émilie, Salomé, Daphnée, Benoit, Olivier et Shalini. Merci particulièrement à Cindy pour ton écoute, tes mots, ton soutien et ta grande sagesse. Merci à Karen, collègue, collaboratrice et maintenant amie, pour ton soutien, tes idées incroyables et ta présence. Merci à Frank, *lab manager* hors pair, sans qui mes analyses moléculaires n’auraient pu être réalisées. Merci à tous pour vos précieux conseils, votre générosité et votre présence.

Enfin, je remercie ma famille. Mes parents qui ont été d’un soutien inébranlable, et des grands-parents extraordinaires en veillant sur ma princesse pendant que je rédigeais ma thèse. Mon frère, qui me change les idées, et qui a uniquement hâte que sa sœur finisse enfin ses études. Mon mari, pour sa présence, même à distance, et son support constant malgré l’océan qui nous

sépare régulièrement. Ma princesse, pour ta grande capacité à t'adapter à la situation, ton sourire et ta bonne humeur. Je vous remercie de votre patience, votre compréhension, vos encouragements et votre appui à travers mes études.

Merci d'être présent à mes côtés.

Chapitre 1 – Introduction et contexte théorique

1.1 L’obstruction nasale chronique

L’obstruction nasale chronique (ONC) est l’une des plaintes les plus courantes dans la pratique d’otorhinolaryngologie (ORL) avec une prévalence de 25% dans la population canadienne (Macdonald et al., 2009) et des dépenses de 6 milliards de dollars annuellement aux États-Unis seulement (Sozansky et Houser, 2014). Il existe plusieurs étiologies pour l’ONC, incluant les déformations structurales du nez, les infections et l’inflammation. La rhinite aiguë, la rhinite allergique et la rhinite chronique sont les maladies les plus répandues pouvant engendrer une ONC (Corey et al., 2000). Dépendamment de la cause, l’ONC implique différentes stratégies diagnostiques et thérapeutiques, telles que la prise de médicaments et la réalisation de chirurgies. Néanmoins, ces tentatives de traitements ne parviennent pas toujours à résoudre l’ONC avec un taux d’échec entre 23 et 37% (Sozansky et Houser, 2014). Dans ces cas, nous parlons d’une ONC anatomiquement inexpliquée et réfractaire aux traitements médicaux. En conséquence, les patients continuent de souffrir entraînant des visites répétées chez les cliniciens, une augmentation des coûts liés à la prise des médicaments et aux interventions chirurgicales multiples inefficaces, une diminution de la qualité de vie et une augmentation du risque de dépression et de troubles du sommeil (Huart et al., 2012). Cela se traduit par 3,9 millions de journées de travail perdues et 4,2 millions de journées de productivité perdues chaque année aux États-Unis (Stewart et al., 2010), seul pays pour lequel ces données sont disponibles.

1.1.1 Le flux d’air nasal

Le flux d’air nasal désigne la quantité d’air circulant par le nez en fonction du temps. L’anatomie du nez ainsi que les composantes de la physiologie du flux d’air tels que le système nerveux autonome et le cycle nasal, influenceront la perception de l’écoulement de l’air dans le nez. Une altération de l’un de ces éléments peut mener à une diminution objective du flux d’air. La perception du flux d’air peut également être influencée par les récepteurs trigéminaux. Il est suggéré qu’une atteinte de ces récepteurs peut mener à une sensation de diminution du flux d’air

nasal sans modification objective. L'ensemble de ces éléments est abordé dans le présent chapitre de cette thèse.

1.1.1.1 Anatomie du nez

L'anatomie interne du nez est divisée en deux le long de la ligne médiane par une structure osseuse et cartilagineuse, le septum nasal. Le septum cartilagineux est situé rostralement et s'articule avec le cartilage des narines alors que la partie osseuse est située caudalement et s'attache au vomer ventralement, à l'os ethmoïde caudalement ainsi qu'aux os frontaux et nasaux dorsalement (Isaacs et Sykes, 2002).

Les parois nasales latérales présentent une surface irrégulière, caractérisée par les cornets inférieur, moyen et supérieur. Les cornets sont couverts d'une muqueuse richement vascularisée et innervée (Lane, 2004). L'apport vasculaire riche des cavités nasales provient des systèmes carotidiens internes et externes (Zacharek, 2011). Un épithélium pavimenteux stratifié se trouve sur la pointe antérieure du cornet inférieur, tandis qu'un épithélium respiratoire cylindrique cilié pseudostratifié recouvre toutes les autres surfaces. La muqueuse ciliée bat continuellement, assurant un mouvement constant de la couche de mucus dans le nez, agissant comme un système de nettoyage et de filtrage pour les voies respiratoires supérieures et aidant également à maintenir la teneur en humidité dans le nez. Les cornets nasaux maximisent la surface intranasale en plus d'humidifier et de réchauffer rapidement l'air inspiré (Zacharek, 2011). Ce sont les os conchaux qui soutiennent la composante érectile des tissus mous des cornets. La projection de chaque conque dans la cavité nasale crée un espace sous le cornet, le méat. Le méat inférieur se situe entre le cornet inférieur et le plancher du nez. Il contient l'orifice du canal nasolacrymal. Le méat moyen se situe entre le cornet moyen et le cornet inférieur. Il est essentiel au fonctionnement des sinus paranasaux antérieurs. Les sinus frontaux, maxillaires et ethmoïdaux ont leur sortie à travers cette zone. Le méat supérieur se situe entre le cornet moyen et cornet supérieur. Les sinus ethmoïdaux postérieurs se drainent dans cette zone. L'ostium du sinus sphénoïdal s'ouvre directement dans la cavité nasale entre le cornet supérieur et le septum nasal (Lane, 2004).

La muqueuse nasale est innervée par des fibres parasympathiques et sympathiques ainsi que par des fibres somatosensorielles du nerf trijumeau (nerf crânien V). Les fibres parasympathiques présynaptiques, provenant du noyau salivaire supérieur du tronc cérébral (Tayebi Meybodi et al., 2023) voyagent le long du nerf facial et continuent comme nerf pétreux superficiel jusqu'au ganglion géniculé. Ces fibres rejoignent ensuite le nerf pétreux profond pour former le nerf vidien. Dans le nerf vidien (nerf ptérygoïdien), les fibres voyagent jusqu'au ganglion sphéno palatin et font synapse avec les neurones postganglionnaires avant d'innover la muqueuse nasale. L'influx sympathique de la muqueuse nasale provient des fibres préganglionnaires de la région thoracolombaire de la moelle épinière qui se déplacent vers le tronc vago sympathique et se dirigent ensuite vers le ganglion cervical supérieur. Les fibres sympathiques postsynaptiques, qui forment avec les fibres parasympathiques le nerf vidien, traversent le ganglion sphéno palatin et se terminent dans la muqueuse nasale (Sarin et al., 2006; Zacharek, 2011). Ce sont la première (nerf ophtalmique; V1) et la deuxième (nerf maxillaire; V2) division du nerf trijumeau qui fournissent une innervation sensorielle à la muqueuse nasale (Zacharek, 2011). Les branches du nerf ophtalmique (nerf ethmoïde et nerf infraorbital) innervent la partie antérieure de la cavité nasale tandis que les fibres de la branche maxillaire (nerf nasal médial postéro-supérieur et nerf nasopalatine) sont responsables de l'innervation de la partie postérieure (Hummel et Frasnelli, 2019). Le nerf ophtalmique est la plus petite division du nerf trijumeau (Rea, 2014). Il se divise en trois branches, soit le nerf lacrymal, le nerf frontal se subdivisant en nerf supratrochléaire et sous-orbitaire ainsi que le nerf nasociliaire. Ce dernier est lié au ganglion ciliaire, point de départ pour les nerfs ciliaires courts, les nerfs ciliaires longs et les nerfs ethmoïdaux postérieur et antérieur. Le nerf ophtalmique est responsable de l'innervation de la peau du cuir chevelu, du front, des paupières supérieures, des yeux (cornée, conjonctive) et de la cavité nasale antérieure. Il innerve les muqueuses des sinus frontaux, des sinus sphénoïdaux et du septum nasal (Leston, 2009). Le nerf maxillaire est la branche moyenne du nerf trijumeau (Rea, 2014). Il se divise en nerf zygomatique, puis en rameaux zygomatocotemporal et zygomatofacial ainsi qu'en nerf infraorbitaire se subdivisant afin de former les nerfs alvéolaires supérieurs postérieur, moyen et antérieur. Le nerf maxillaire est responsable de l'innervation des paupières inférieures, des joues, de la lèvre supérieure, de la cavité nasale postérieure, des muqueuses de la voûte et du voile du

palais, de la partie supérieure du pharynx, des dents et des gencives supérieures, des sinus maxillaires ainsi que de la muqueuse nasale (Leston, 2009; Shankland, 2001). L'anatomie et la description du fonctionnement du nerf trijumeau sont présentées à la section 1.2.1 de cette thèse doctorale.

La cavité nasale comprend également la région de la valve nasale, composée d'éléments souples et mobiles, ainsi que d'éléments rigides. L'ensemble des composants donne à la région valvulaire un caractère dynamique (Zacharek, 2011). Anatomiquement, elle est bordée par le septum nasal, le cornet inférieur et la paroi latérale nasale (Ishii et Rhee, 2013). Elle est constituée de composants externes et de composants internes. La valve nasale externe est la zone du vestibule située sous l'aile nasale. Elle est formée par le septum caudal, les branches médianes des cartilages alaires, le bord alaire et le seuil nasal. Quant à la valve nasale interne, elle se situe à environ 1,3 centimètres de l'ouverture de la narine (Gelardi et Ciprandi, 2019; Rhee et al., 2010). Elle correspond à la région sous les cartilages latéraux supérieurs. Elle est délimitée médialement par le septum dorsal, inférieurement par la tête du cornet nasal inférieur et latéralement par le cartilage latéral supérieur (Rhee et al., 2010) formant une jonction avec une configuration en trapézoïde. L'angle de la valve nasale interne varie normalement de 10 à 15 degrés, s'élargissant avec la contraction musculaire et diminuant avec la pression négative lors de l'inspiration. L'angle varie selon l'ethnicité, c'est-à-dire qu'un angle plus grand est observé chez les individus non caucasiens (Gelardi et Ciprandi, 2019; Zacharek, 2011). La valve nasale interne est la partie la plus étroite de la cavité nasale (Bloching, 2007).

1.1.1.2 Physiologie du flux d'air nasal

Le flux d'air nasal est conditionné par la résistance du flux d'air, le système nerveux autonome contrôlant le degré du tonus vasculaire, la congestion des cornets nasaux et les sécrétions nasales, mais également par le cycle nasal et certains autres facteurs tels que la position et les agents environnementaux (Yan et al., 2023).

Résistance du flux d'air et valve nasale

La résistance du flux d'air fait référence aux forces entravant le flux d'air à travers un conduit. Les dimensions et la forme de la lumière des voies respiratoires ainsi que la vitesse du flux d'air

déterminent l'ampleur de la résistance au flux d'air. Un flux d'air turbulent crée une perception de résistance accrue et empêche une évacuation correcte du volume d'air, c'est notamment le cas lors d'une déviation du septum nasal ou de perforations du septum (Zacharek, 2011). Cette pathologie est présentée à la section 1.1.2.2 de cette thèse. La résistance nasale est modifiée et contrôlée physiologiquement par les tissus érectiles de la muqueuse nasale.

Lors de l'inspiration nasale, le flux d'air s'écoule par le vestibule du nez, passe à travers la valve nasale et se disperse dans la cavité nasale. La valve nasale occupe un rôle déterminant lors de l'inspiration (Ishii et Rhee, 2013; Rhee et al., 2010). Elle est un régulateur majeur du débit d'air nasal. Elle limite le débit d'air de la cavité nasale afin qu'il n'excède pas la capacité à réchauffer et à humidifier l'air inspiré (Lekakis et al., 2016). La région de la valve nasale constitue le segment nasal avec la plus grande résistance globale au flux d'air en raison de son caractère étroit (Ishii et Rhee, 2013; Rhee et al., 2010). Lorsque l'air pénètre par ce segment resserré des voies respiratoires, une accélération du flux d'air se produit. Il en résulte une diminution brusque de la pression intraluminaire par le principe de Bernoulli (Ishii et Rhee, 2013). La diminution rapide de la pression peut entraîner un collapsus, soit un effondrement de ce segment des voies respiratoires lors de l'inspiration. La présence ou non de cet effondrement est influencée par la rigidité et la stabilité intrinsèque des structures ainsi que les changements de pressions lors de l'inspiration (inspiration calme versus inspiration forcée) (Lekakis et al., 2016). Les déviations septales (mineures ou majeures), la présence de tissus mous affaiblis au niveau des cornets inférieurs ou des parois latérales malformées peuvent avoir un impact sur la perception du flux d'air nasal (Ishii et Rhee, 2013). Ces éléments peuvent prédisposer la valve à s'effondrer ou à se rétrécir ayant pour conséquence d'influencer la sensation d'obstruction nasale (ON) (Zacharek, 2011). L'insuffisance et l'obstruction de la valve nasale sont présentées à la section 1.1.2.3 de cette thèse.

Contrôle autonome

L'innervation de la muqueuse nasale comprend des composantes autonomes et sensorielles. Le système nerveux autonome régule le degré du tonus vasculaire, la congestion des cornets nasaux et les sécrétions nasales présentes dans le nez. Il est considéré que les sécrétions nasales sont contrôlées par le parasympathique alors que le flux d'air est contrôlé par le sympathique

(Zacharek, 2011). Plus précisément, les fibres parasympathiques contrôlent la congestion en augmentant les sécrétions nasales par vasodilatation des sinusoides et des capillaires de la muqueuse. Le neurotransmetteur parasympathique est l'acétylcholine accompagnée du polypeptide intestinal vasoactif, soit un vasodilatateur. La stimulation du nerf parasympathique provoque une sécrétion nasale aqueuse rapidement éliminée des voies nasales sans effet sur la résistance nasale. Cependant, un mucus visqueux et épais avec l'exsudat plasmique peut influencer la résistance nasale en bloquant les voies respiratoires. C'est notamment le cas lors d'une infection des voies respiratoires supérieures (Eccles, 2000). Les fibres sympathiques fournissent quant à elles un tonus vasoconstricteur constant et une diminution marquée du volume de sang retenu dans la muqueuse. Le neurotransmetteur sympathique principal est la noradrénaline accompagnée du neuropeptide Y et de vasoconstricteurs (Eccles, 2000). Les fibres nerveuses trigéminales innervent également la muqueuse nasale. Elles transmettent, en outre, les sensations de douleur, de toucher et de la température (Zacharek, 2011).

Cycle nasal

Le cycle nasal est un phénomène de congestion cyclique unilatérale de la cavité nasale en raison d'une asymétrie du flux sanguin et à un engorgement du tissu érectile dans la partie antérieure de la cloison nasale et du cornet inférieur (Hsu et Suh, 2018; Sozansky et Houser, 2014; Zacharek, 2011). Le cycle nasal semble être contrôlé principalement par l'innervation sympathique du nez sous la direction du système nerveux central (SNC). Chez la plupart des personnes, les cycles ont une durée de 2 à 4 heures, mais pour certaines personnes, le cycle peut être irrégulier, raccourci, allongé ou absent (Zacharek, 2011). Pendant la période d'éveil, l'intervalle moyen est entre 1,5 et 4 heures. Cette congestion périodique peut provoquer des sensations fluctuantes d'obstruction nasale asymétrique chez les personnes sensibles tout au long de la journée. L'effort physique, l'âge et les changements de positions peuvent affecter le cycle nasal (Hsu et Suh, 2018).

Autres facteurs

La position peut également affecter le flux d'air. Par exemple, le flux d'air nasal du côté allongé est normalement réduit lorsqu'on est au lit. Les modifications du débit d'air nasal liées aux changements de la position peuvent s'expliquer par deux mécanismes : (1) une augmentation de

la pression veineuse centrale lors du passage de la position debout à la position couchée et (2) un changement réflexe de l'activité vasomotrice nasale lors de l'adoption de la position couchée latérale (Eccles, 2000; Zacharek, 2011). L'exercice peut également influencer le flux d'air nasal. Il provoque une diminution de la congestion de la muqueuse nasale. La réduction de la résistance nasale pendant l'exercice peut être expliquée par de nombreux facteurs tels que l'augmentation de l'activité du muscle alaire nasal, la redistribution sanguine pour les muscles éloignés de la muqueuse nasale, l'augmentation du débit d'air nasal, l'hyperventilation et la vasoconstriction active de la muqueuse nasale. Il est suggéré que la vasoconstriction est une conséquence des changements de la pression artérielle et est médiée par l'innervation autonome de la vascularisation nasale (Zacharek, 2011).

Les changements environnementaux, les déformations anatomiques (p. ex. la déviation septale et les insuffisances valvulaires) et les autres pathologies comme la rhinite allergique et non allergique, les polypes nasaux ou les tumeurs peuvent altérer le flux d'air nasal (Zacharek, 2011). Certaines pathologies sont présentées au chapitre 1.1.2 de cette thèse.

1.1.1.3 Perception du flux d'air nasal

Récepteurs impliqués

La sensation du flux d'air nasal est un phénomène complexe pouvant être influencée également par les récepteurs du système trigéminal intranasal. Il est possible de produire une sensation d'augmentation de la perméabilité nasale sans diminution de la résistance par une exposition à des substances volatiles tels que le menthol et l'eucalyptol. Ces substances volatiles stimulent les récepteurs trigéminaux du froid. Ce phénomène est expliqué à la section 1.2.2 de cette thèse. Inversement, l'anesthésie locale semble produire une sensation d'obstruction nasale sans modification de la résistance des voies aériennes nasales (Zacharek, 2011). Il est suggéré que cette sensation serait liée à une inhibition de l'activation des récepteurs trigéminaux (Sozansky et Houser, 2014).

Les mécanorécepteurs occupent aussi un rôle au niveau du flux d'air nasal. Des études antérieures ont d'ailleurs mis en évidence l'innervation de la muqueuse nasale par un type de récepteur, l'arborisation terminale des fibres nerveuses cholinergique non myélinisées. La distribution des

mécanorécepteurs serait plus concentrée au niveau du vestibule nasal rendant cette zone prédominante pour la détection du flux d'air nasal (Shen et al., 2017). Néanmoins, les mécanorécepteurs ne semblent pas occuper un rôle prédominant dans la perception du flux d'air comparativement aux chimiorécepteurs (Sozansky et Houser, 2014).

1.1.1.4 Évaluation du flux d'air nasal

Des travaux de recherche ont été réalisés en employant des techniques de la dynamique des fluides computationnelle (CFD – *computational fluid dynamics*) afin de mieux comprendre les propriétés, les caractéristiques et les variations normales du flux d'air nasal.

La CFD exploite les techniques d'ingénierie pour réaliser une modélisation numérique du flux d'air nasal à partir de tomodensitométries. Elle permet de faire progresser la compréhension de la fonction nasale, notamment par la réalisation de schémas du flux d'air nasal, du refroidissement des muqueuses, du dépôt des particules et des aérosols dans le nez humain, et par sa capacité à fournir de l'informations quantitatives précieuse sur le flux d'air (Zhao et Dalton, 2007). Cette technique est prometteuse pour l'étude des liens entre les perturbations du flux d'air nasal, les écarts anatomiques ou les conditions cliniques à un symptôme nasal généralisé ou sélectif.

La CFD a notamment permis de déterminer qu'au sein de la population en bonne santé, il existe des variations importantes dans les schémas et les propriétés du flux d'air nasal. Par exemple, chez certains individus, le trajet d'écoulement principal se situe au niveau du plancher nasal tandis que chez d'autres, c'est au niveau du méat moyen. Par conséquent, il ne semble pas être possible d'identifier un modèle universel pour un flux d'air normal (Zhao et Jiang, 2014).

1.1.2 Pathologies associées à une obstruction nasale chronique

1.1.2.1 La rhino-sinusite chronique

Définition et épidémiologie

La rhinosinusite chronique (RSC) est une inflammation chronique de la muqueuse nasale et des sinus paranasaux. La RSC est associée à un large éventail de symptômes dans les domaines nasosinusiens, auditifs, du sommeil et généraux. Cette pathologie est définie, chez l'adulte,

comme étant la présence d'au moins deux des symptômes suivants où l'un doit être un blocage nasal, une obstruction, une congestion ou un écoulement nasal antérieur/postérieur et l'autre une douleur/pression faciale ou une réduction/perte de l'odorat pendant au moins 12 semaines (Fokkens, Lund, et al., 2020).

La maladie est typiquement caractérisée par quatre symptômes cardinaux dont l'obstruction nasale, l'écoulement nasal, les douleurs et la lourdeur faciale ainsi qu'une réduction de l'odorat (hyposmie) (Fokkens, Lund, et al., 2020). La RSC a pour conséquences des visites à répétitions chez les médecins de famille et les otorhinolaryngologistes, en plus d'être un fardeau au niveau économique en raison des coûts associés aux soins de santé, mais également au niveau de la qualité de vie des patients (diminution de la qualité de vie) (Fokkens, Lund, et al., 2020).

La RSC est un problème de santé majeur affectant entre 5 et 12% de la population générale (Fokkens, Lund, et al., 2020). Des estimations prudentes suggèrent que pour la RSC les coûts totaux dépassent 30 milliards de dollars par an aux États-Unis, dont 20 milliards en coûts indirects (Fokkens, Lund, et al., 2020). Annuellement, il est estimé que 2,89 millions de prescriptions sont réalisées seulement au Canada pour son traitement (Desrosiers et al., 2011).

Classification

Selon les recommandations de l'*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS), la RSC peut être classée en termes de maladies primaires et secondaires. Ces dernières se subdivisent chacune en maladie localisée (unilatérale) et diffuse (bilatérale) en fonction de la distribution anatomique (Fokkens, Lund, et al., 2020).

Dans la RSC primaire, chacune des distributions anatomiques (localisée ou diffuse) est divisée selon la dominance de l'endotype, soit de type 2 ou de non-type 2. La RSC cliniquement localisée est alors subdivisée en deux phénotypes : la rhinosinusite fongique allergique (AFRS; type 2) ou la sinusite isolée (non-type 2). Pour la RSC cliniquement diffuse, les phénotypes cliniques sont principalement la RSC éosinophilique (type 2) et la RSC non éosinophilique (non-type 2) déterminées par la quantification histologique du nombre d'éosinophiles (Fokkens, Lund, et al., 2020).

Dans la RSC secondaire, la maladie est divisée en quatre catégories selon la dominance de l'endotype. La RSC cliniquement localisée possède un endotype caractérisé selon la pathologie locale (exemples de phénotype : tumeur, boule fongique, etc.). La RSC cliniquement diffuse quant à elle se divise en des endotypes caractérisés par les facteurs mécaniques, inflammatoires et immunologiques (Fokkens, Lund, et al., 2020).

Réponse inflammatoire

La RSC est caractérisée par une inflammation symptomatique persistante de la muqueuse nasale et des sinus paranasaux, en raison de la pénétration de la barrière, pendant une durée de plus de 12 semaines. Les facteurs génétiques de l'hôte de la maladie et les facteurs environnementaux (c.à.d. les agents exogènes inhalés par le nez) interagissent au fil du temps pour déclencher un ou plusieurs mécanismes d'inflammation tissulaire chronique, de type 1, 2 ou 3, conduisant à la présentation clinique de la maladie et un remodelage tissulaire (Fokkens, Lund, et al., 2020). L'inflammation de type 1 est caractérisée par l'augmentation, en outre, de l'interféron gamma (INF- γ), soit un médiateur responsable du déclenchement d'une inflammation excessive et des lésions tissulaires (Ikeda et al., 2013; Kato et al., 2022). L'inflammation de type 2 est caractérisée par les interleukines 4, 5 et 13 (IL-4, IL-5 et IL-13), soit des médiateurs de la réaction T_H2 impliqués dans la réponse inflammatoire lors des allergies, ainsi que par l'activation et le recrutement des éosinophiles et des mastocytes (Fokkens, Lund, et al., 2020). L'inflammation de type 3 est quant à elle caractérisée par la présence de neutrophiles et l'augmentation de l'IL-17 (Kato et al., 2022).

Diagnostic de la maladie

Les maladies des voies respiratoires supérieures présentent un ensemble variable de symptômes courants tels que l'obstruction et l'écoulement nasal, rendant le diagnostic épidémiologique de la RSC difficile à différencier de la rhinite allergique et non allergique sur uniquement la base des critères symptomatiques tels que la perte olfactive et les douleurs faciales (Fokkens, Lund, et al., 2020). De ce fait, le diagnostic de la RSC repose sur les symptômes cliniques corroborés par des résultats d'imagerie et endoscopiques, en outre (Hopkins et al., 2022).

Imagerie médicale : L'imagerie (radiographie conventionnelle, tomодensitométrie (TDM), tomодensitométrie à faisceau conique et imagerie par résonance magnétique (IRM)) permet de

corroborer les symptômes cliniques et les résultats endoscopiques, d'évaluer l'anatomie nasale, la pathologie, le diagnostic et l'étendue de la maladie. Dans la RSC, la tomodensitométrie reste la référence en matière d'évaluation radiologique. Les changements observés sur le scanner peuvent être semi-quantifiés en utilisant des systèmes de notation et de stadification de complexité variable. Le plus couramment utilisé et validé est le score Lund-Mackay (SLM). Ce dernier est basé sur le degré d'opacification des ethmoïdes maxillaires, antérieurs et postérieurs, des sinus frontaux et sphénoïdaux (0-aucun ; 1-partiel ; 2-complet) et du complexe ostéoméatique (0 ou 2), à partir des images obtenues par tomodensitométrie. Ce système de notation permet de donner un résultat maximal de 24 ou de 12 par côté de la cavité nasale (Fokkens, Lund, et al., 2020).

Endoscopie nasale : L'endoscopie nasale est une partie essentielle de l'examen rhinologique. Il permet d'identifier les œdèmes, la présence de polypes, l'évaluation des cavités sinusales après une intervention chirurgicale et facilite le débridement postopératoire ou l'échantillonnage microbiologique si nécessaire (Fokkens, Lund, et al., 2020).

Évaluation de la qualité de vie : La RSC a un impact significatif sur la qualité de vie des patients. Elle peut affecter différents domaines tels que la fatigue, la qualité du sommeil, la douleur, la productivité et le côté émotionnel (anxiété, dépression, productivité et fonctionnement social). Il existe un large éventail d'instruments de mesures pouvant évaluer la qualité de vie des patients (PROMS – *validated patient reporting outcome measures*). Néanmoins, aucun des PROMS établis ne permet d'évaluer tous les aspects affectés par la RSC. C'est notamment le cas avec le SNOT-22 (*Sino-Nasal Outcome Test-22*) ne permettant pas, en outre, d'évaluer la durée de la maladie ou l'utilisation des médicaments. Les recommandations actuelles proposent tout de même une utilisation de ce questionnaire, mais de façon répétée au fil du temps, accompagnée d'évaluation endoscopique de Lund Kennedy et de questions supplémentaires afin d'évaluer le besoin de médicaments systémiques ou la progression vers la chirurgie, les effets secondaires du traitement, la fréquence des symptômes et l'impact sur la capacité à effectuer des activités quotidiennes (Fokkens, Lund, et al., 2020).

Évaluation du flux d'air nasal : La RSC se caractérise par une ONC. En revanche, ce symptôme n'est pas spécifique à la RSC et d'autres troubles des voies respiratoires supérieures peuvent le présenter tels que l'hypertrophie des végétations adénoïdes (obstruction nasale et troubles de l'odorat) et le reflux laryngopharyngé (toux chronique et écoulement post-nasal). Il est donc nécessaire, dans ces cas, d'investiguer les voies respiratoires supérieures afin de distinguer chaque trouble. La réalisation d'un test objectif pour l'évaluation du flux d'air est importante pour un meilleur succès dans le traitement du patient. Les méthodes utilisées pour évaluer objectivement le flux d'air nasal et la perméabilité nasale se concentrent sur la détermination du degré d'obstruction nasale attribuable à des facteurs anatomiques. Il y a notamment la mesure du débit expiratoire nasal de pointe (PNEF – *Peak Nasal Expiratory Flow*), la mesure du débit inspiratoire nasal de pointe (PNIF – *Peak Nasal Inspiratory Flow*), la rhinomanométrie et la rhinométrie acoustique en plus de la spirométrie nasale (Eccles, 2011; Fokkens, Lund, et al., 2020; Tsounis et al., 2014; Wexler et Davidson, 2004; Zacharek, 2011).

Le flux d'air nasal peut également être évalué subjectivement par l'entremise de questionnaires tels que les auto-évaluations (p. ex. échelles visuelles analogiques) et les questionnaires validés (PROMS). Les PROMS les plus couramment utilisés sont le questionnaire d'évaluation des symptômes d'obstruction nasale (NOSE – *Nasal Obstruction Symptom Evaluation*) et le questionnaire d'évaluation des symptômes sino-nasal (SNOT-22). Ces questionnaires ont été validés dans de nombreux pays.

Tests olfactifs : La perte olfactive est l'un des symptômes cardinaux de la RSC. Néanmoins, son diagnostic différentiel est large en raison de sa prévalence dans la population générale (jusqu'à 22%) (Hummel et al., 2017; Whitcroft et al., 2023). La perte olfactive affecte entre 60 et 80 % des patients atteints de RSC. Cette atteinte olfactive peut être liée à l'inflammation et à l'obstruction de la fente olfactive (cause mécanique). C'est d'ailleurs pour cette raison que seule l'ablation chirurgicale des polypes ne parvient pas à un bénéfice olfactif et que des traitements inflammatoires sont régulièrement nécessaires (Fokkens, Lund, et al., 2020). La passation d'un test olfactif comme le UPSIT (*University of Pennsylvania smell identification test*) ou le *Sniffin' Sticks test* est recommandé pour évaluer objectivement la perte de l'odorat (Fokkens, Lund, et al., 2020).

Histopathologie, test sanguin et prélèvement microbiologique : L'histopathologie permet de confirmer le diagnostic et d'aider à l'endotypage des maladies inflammatoires notamment dans les cas de RSC à éosinophiles. Les éosinophiles occupent un rôle dans la phagocytose et la défense contre les parasites. L'évaluation de l'infiltration tissulaire des éosinophiles permet de déterminer la sévérité de la maladie. Les analyses de sang visent à diagnostiquer des immunodéficiences et des vascularites avec des manifestations sinonasales, mais également déterminer des options de traitements avec des marqueurs de la maladie de type 2. Le prélèvement microbiologique sinonasal permet une identification des microbes dans l'étiologie de la rhinosinusite bactérienne (Fokkens, Lund, et al., 2020).

Traitement de la maladie

Le traitement de la RSC est basé sur sa localisation (localisée (unilatérale) ou diffuse (bilatérale)) et son endotype (type 2 ou non-type 2). Dans le cas de la RSC localisée de type 2 ou non-type-2, le traitement médical ne répond pas et la chirurgie est nécessaire. Pour la RSC diffuse, les corticoïdes locaux et le sérum physiologique demeurent les traitements priorités. Si le traitement s'avère insuffisant, un bilan complémentaire est pertinent afin de l'adapter à un profil plus spécifique. Les lignes directrices internationales diffèrent sur la prise des antibiotiques et des stéroïdes oraux à long terme dans le cadre d'un traitement médical adéquat en raison des preuves contradictoires dans la littérature actuelle et les effets secondaires (Fokkens et al., 2012; Orlandi et al., 2016; Rudmik et al., 2016). Par conséquent, il y a des débats sur le moment approprié pour opérer la RSC. Néanmoins, il est important de souligner que la RSC est une maladie chronique et la chirurgie représente une étape de la prise en charge visant principalement à créer de meilleures conditions pour le traitement local. De ce fait, après une intervention chirurgicale, un traitement médical continu et approprié est obligatoire. Dans le cas où la chirurgie associée à un traitement médical approprié échoue, un traitement supplémentaire peut être envisagé (Fokkens, Lund, et al., 2020).

1.1.2.2 Les déformations structurelles

A - La déviation du septum nasal

Définition et épidémiologie

La déviation du septum nasal est une courbure asymétrique de la cloison nasale pouvant comprimer latéralement le cornet moyen et rétrécir le méat moyen, ayant pour conséquence de perturber la respiration d'une ou des deux narines. La déviation septale peut entraîner une obstruction des voies respiratoires nasales et une déformation esthétique, en plus d'affecter l'olfaction, l'humidification, la filtration de l'air et l'apport en oxygène. Cette atteinte est généralement congénitale, mais elle peut également survenir secondairement à un traumatisme mineur ou en raison de la croissance naturelle du nez (Zacharek, 2011). La déviation de la cloison nasale est une affection fréquente dans la population avec une prévalence d'approximativement 90% chez les adultes (Mladina et al., 2008).

Classification

Il n'existe pas de système de classification largement accepté pour les déviations septales pouvant mesurer et caractériser quantitativement la nature de la déviation (Lin et al., 2014). Plusieurs tentatives ont été réalisées afin de développer une méthode fiable et cohérente permettant aux otorhinolaryngologistes de caractériser les déviations septales en vue d'une évaluation, mais aucun consensus n'a été établi (Van Egmond et al., 2018).

Diagnostic de la maladie

Le diagnostic de la maladie se base sur une inspection visuelle et un examen approfondi. Une évaluation externe et interne du nez est réalisée. L'évaluation visuelle externe du nez se concentre d'abord sur la taille, la forme, la symétrie et la rectitude du nez. La taille des ouvertures des narines, l'épaisseur des ailes du nez et la largeur de la columelle seront également évalués afin de s'assurer que l'air rentre correctement dans le nez. Avant d'examiner l'intérieur du nez, le nez du patient sera observé pendant la respiration nasale normale et exagérée, en surveillant les parois latérales pour déceler tout signe d'affaissement interne ou externe. Une évaluation de la valve nasale sera également réalisée. L'évaluation visuelle interne du nez par rhinoscopie

antérieure se concentre sur le septum, les cornets et la valve nasale. L'entièreté de la cavité nasale est évaluée afin de ne pas manquer les déviations septales élevées pouvant empiéter sur la valve nasale interne. L'examen est effectué avant et après l'utilisation d'un décongestionnant nasal afin d'évaluer pleinement les facteurs contribuant à l'obstruction nasale et de permettre un examen nasal complet, car un cornet hypertrophié peut souvent masquer un éperon nasal postérieur (Zacharek, 2011).

Il est également important de recueillir les antécédents médicaux du patient, car certains médicaments (p. ex. les hormones exogènes, les contraceptifs oraux) peuvent altérer l'apport nerveux à la muqueuse et entraîner une hypertrophie de la muqueuse et une obstruction nasale (Zacharek, 2011).

Traitement de la maladie

La déviation septale est généralement traitée par une intervention chirurgicale, soit la septoplastie. L'intervention vise à corriger les déformations structurelles de la cloison nasale afin de soulager l'obstruction nasale. La procédure est régulièrement associée à manipulation du cartilage, des cornets et de la valve nasale (Zacharek, 2011).

B - La polypose nasale

Définition et épidémiologie

La polypose nasale est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires supérieures (Bilodeau et al., 2010) caractérisée par une croissance tissulaire anormale de la muqueuse formant des masses œdémateuses et bénignes (Pezato et al., 2014; Zuckerman et al., 2008). La polypose nasale est caractérisée par des symptômes d'obstruction nasale, de diminution de l'odorat et de sécrétion nasale (Bohman et al., 2015). Cette affection chronique est associée à différentes maladies systémiques et respiratoires telles que la fibrose kystique, la rhinite et l'asthme (Alobid et al., 2006). Certains facteurs comme l'inflammation et les infections contribueraient à son développement (Zuckerman et al., 2008). La polypose nasale est une maladie chronique ayant une prévalence estimée entre 20 et 30% des patients atteints d'une RSC (Djupestrand et al., 2022).

Classification

Plusieurs systèmes de classement de la polypose nasale ont été développés au fil du temps. Néanmoins, il n'existe pas de consensus concernant l'utilisation standardisée de l'une d'entre elles dans la pratique clinique. Généralement, les échelles utilisées sont gradées de 0 à 4. Le grade zéro correspond à l'absence de polype. Le grade 1 fait référence à la présence de petits polypes n'atteignant pas le bord supérieur du cornet inférieur. Le grade 2 se rapporte à des polypes de taille moyenne atteignant entre le bord supérieur et le bord inférieur du cornet inférieur. Le grade 3 correspond à la présence de gros polypes atteignant le bord inférieur du cornet inférieur. Finalement, le grade 4 fait référence à une obstruction complète du méat inférieur causée par des polypes de grande taille (Djupestrand et al., 2022).

Diagnostic de la maladie

Le diagnostic de la polypose nasale repose sur la réalisation d'une endoscopie nasale, une évaluation des symptômes, d'une tomodensitométrie (*CT scan*) et d'une évaluation de la qualité de vie par l'entremise de questionnaires (Alobid et al., 2006).

Traitement de la maladie

La prise en charge de la polypose nasale est principalement basée sur une approche médicale (prise de médicaments tels que les stéroïdes), complétée par des interventions chirurgicales si le traitement a échoué. La prise de stéroïdes oraux ou intranasaux permettrait de réduire la taille des polypes, de soulager les symptômes associés et de réduire les taux de récurrence après la chirurgie (Alobid et al., 2006).

C - La muqueuse nasale œdémateuse et inflammée

Définition et épidémiologie

L'inflammation est caractérisée par de la rougeur, de l'enflure, une augmentation de la température, une perte des fonctions physiques normales et de la douleur. L'inflammation des muqueuses est un mécanisme physiopathologique central avec de nombreux facteurs spécifiques et interdépendants contribuant à une augmentation de l'engorgement veineux, une augmentation des sécrétions nasales et un œdème des tissus. La présence de nombreux

médiateurs inflammatoires et neurogènes comprenant des facteurs de croissance, des cytokines, le système du complément, des eicosanoïdes (prostaglandines, thromboxanes) et des peptides, contribue à l'exsudation plasmatique et à la vasodilatation, entraînant un œdème et un gonflement de la muqueuse nasale (Naclerio et al., 2010). Il résulte de cette inflammation des problèmes physiques affectant la structure du passage nasal et une modulation de la perception sensorielle (Eccles, 2000; Naclerio et al., 2010; Sozansky et Houser, 2014). Ce phénomène est observable, en outre, dans la rhinite allergique et la rhinosinusite où la taille des voies nasales est réduite en raison de l'augmentation du flux sanguin et de la perméabilité vasculaire par l'inflammation (Naclerio et al., 2010).

La muqueuse nasale sert de barrière mécanique pour protéger des facteurs environnementaux, des micro-organismes et des toxines, en plus de réguler les interactions environnementales avec le système immunitaire de l'hôte. Lorsque la barrière est endommagée, une réponse immunitaire innée ou adaptative est générée. L'immunité innée bloque l'entrée des microbes et élimine rapidement ceux pénétrant les tissus de l'hôte. Parmi les composants de l'immunité innée, on retrouve la barrière épithéliale, les cellules sentinelles de la muqueuse (macrophages, cellules dendritiques, mastocytes, etc.), les phagocytes circulants et recrutés (dont les monocytes et neutrophiles), les cellules lymphoïdes innées, les cellules *natural killer* (NK) et certains composants non cellulaires comme le système du complément. L'ensemble des éléments formant l'immunité innée permettent la phagocytose, le recrutement de cellules immunitaires sur les sites d'infection, l'activation de la cascade du complément pour identifier et éliminer les bactéries, les complexes d'anticorps ou les cellules mortes, l'identification et l'élimination des substances étrangères et l'activation du système immunitaire adaptatif lorsque la pénétration des défenses mécaniques et innées est suffisamment forte (Fokkens, Lund, et al., 2020; Zacharek, 2011). L'immunité adaptative est composée d'un petit nombre de cellules ayant une spécificité pour tout agent pathogène individuel. La réponse adaptative possède une mémoire immunitaire lui permettant de contribuer à une réponse plus efficace de l'hôte contre des agents pathogènes spécifiques lorsqu'ils sont rencontrés une deuxième fois puisque l'immunité adaptative produit des cellules à longue durée de vie qui persistent dans un état apparemment dormant mais qui peuvent réexprimer rapidement des fonctions effectrices après des rencontres répétées avec un

antigène (Zacharek, 2011). L'immunité adaptative est généralement divisée en une réponse des lymphocytes T et en une réponse des lymphocytes B. Cet aspect du système immunitaire ne sera pas abordé davantage dans le cadre de cette thèse, mais est nécessaire pour comprendre les causes et les mécanismes impliqués dans l'inflammation.

Diagnostic de la maladie

La muqueuse nasale œdémateuse et inflammée étant un symptôme présent dans différentes pathologies, un diagnostic différentiel est posé. Un examen ORL complet est réalisé, incluant un examen physique et une endoscopie nasale. Il est également important de recueillir les antécédents médicaux du patient, car certains médicaments (p. ex. les hormones exogènes, les contraceptifs oraux) peuvent altérer l'apport nerveux à la muqueuse et entraîner une hypertrophie de la muqueuse et une obstruction nasale (Zacharek, 2011). Lorsque le traitement empirique échoue ou si le diagnostic est incertain, des tests d'allergie tels que les tests cutanés, les tests in vitro pour les taux sériques d'anticorps IgE spécifiques, les tests de provocation allergénique et la biopsie de la muqueuse nasale peuvent être réalisés (Zacharek, 2011).

Traitement de la maladie

L'approche thérapeutique de la muqueuse nasale œdémateuse et inflammée est déterminée en fonction de la cause sous-jacente (p. ex. le type de rhinites : allergique, non-allergique, infectieuse, néoplasique, etc.). Les options thérapeutiques sont généralement la prise d'antihistaminique, de décongestionnants nasaux et de corticoïdes intranasaux. Dans certains cas, une approche combinée sera suggérée. L'immunothérapie peut également être envisagée lorsque la cause est allergène (Zacharek, 2011).

1.1.2.3 Une insuffisance/obstruction de la valve nasale

Définition et épidémiologie

L'obstruction de la valve nasale peut être causée par une anomalie de nature statique ou par une anomalie de nature dynamique. La nature statique de l'obstruction de la valve nasale réfère, en outre, à une anomalie structurale créant un resserrement de celle-ci en raison de diverses pathologies telles qu'une déviation septale nasale, une hypertrophie de la tête du cornet nasal

inférieur, une constriction osseuse de l'ouverture piriforme, une variation anatomique de la paroi nasale latérale cartilagineuse ou une sténose cicatricielle des valves nasales (Fattahi, 2008). Cette anomalie peut également résulter de causes neurogènes (p. ex. paralysie du nerf facial, accident vasculaire cérébral, etc.) affectant la paroi nasale latérale en raison d'une dénervation de la musculature nasale péri-nasale (Bloching, 2007). Lorsque l'obstruction de la valve nasale est de nature statique, au repos, lors d'inspirations calmes, le patient peut ressentir une altération de sa respiration. La nature dynamique de l'obstruction de la valve nasale réfère, en outre, à une anomalie causant un collapse de la valve nasale pendant l'inspiration en raison d'une faiblesse de l'intégrité du cartilage latéral supérieur ou de la paroi nasale latérale (Aksoy et al., 2010; Gelardi et Ciprandi, 2019). La congestion muqueuse est une autre composante dynamique de la perception du flux d'air. La vasoconstriction augmente la section transversale minimale et réduit la résistance nasale (Shaïda et Kenyon, 2000). Les troubles de la région valvulaire nasale, de nature statique et de nature dynamique, sont deux entités différentes. Néanmoins, ils peuvent survenir en même temps et/ou être interdépendants (Gelardi et Ciprandi, 2019).

L'obstruction de la valve nasale est responsable de plus de 80% des obstructions des voies respiratoires (San Nicoló et al., 2020), et elle affecte 13% de la population générale (Aksoy et al., 2010).

Classification

Les différentes pathologies affectant la valve nasale peuvent être classées en troubles primaires et secondaires. Les troubles primaires réfèrent à des anomalies congénitales ou acquises au cours de la vie sans changements chirurgicaux ou traumatiques, en voici deux exemples : [1] Il est possible d'observer chez les personnes âgées la pointe du nez tombante, et un affaiblissement de la paroi nasale cartilagineuse latérale. Ce phénomène est dû à une perte de la tonicité de la musculature nasale (perte des propriétés élastiques) avec l'âge. Un phénomène de collapsus, même lors d'une inspiration non forcée, est alors observé. [2] Il est possible d'observer chez les individus ayant un nez large ou en selle, une chute de la pointe du nez accompagnée d'un élargissement de la valve nasale. Ce phénomène, nommé ballonnement, crée des turbulences et une altération de la respiration nasale. Les troubles secondaires réfèrent à des anomalies occasionnées par une chirurgie nasale. Ces troubles résultent, en outre, d'une résection

inappropriée de la charpente cartilagineuse du nez et des résections extensives de la bosse du nez. D'ailleurs, il est estimé que 75 à 85% des patients présentent un rétrécissement de la région de la valve nasale après une rhinoplastie (Bloching, 2007).

Diagnostic de la maladie

L'*American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* a publié, en 2010, un consensus clinique pour le diagnostic et la prise en charge de l'atteinte de la valve nasale mettant de l'avant les connaissances synthétisées d'un groupe de 8 experts en chirurgie plastique faciale, en rhinologie, en médecine du sommeil et en otolaryngologie générale. Toutefois, ce consensus ne contient pas des lignes directrices sur la prise en charge des patients, mais plutôt des opinions et des suggestions (Rhee et al., 2010). Il n'existe pas de méthodes fiables pour le diagnostic d'obstruction de la valve nasale.

Afin d'établir un diagnostic et une planification du traitement adaptés, au-delà des antécédents du patient se plaignant d'une obstruction nasale, un examen visuel et un examen approfondi sont essentiels. Ces examens sont importants pour une prise en charge adéquate du patient. Ils incluent une évaluation de l'extérieur et de l'intérieur du nez, la réalisation de la manœuvre de Cottle (l'originale et la modifiée), la manœuvre de Bachmann, et l'utilisation d'outils diagnostiques comme la rhinométrie acoustique (Bloching, 2007; Rhee et al., 2010; San Nicoló et al., 2020; Zacharek, 2011).

La manœuvre de Cottle ainsi que celle de Bachmann permettent de valider la présence d'une obstruction de la valve nasale. La manœuvre de Cottle consiste à réaliser une tension latérale de la joue pour latéraliser la paroi latérale de la joue afin d'évaluer la perméabilité de la valve nasale interne tandis que la manœuvre de Cottle modifiée consiste à élargir la zone de la valve nasale avec un coton-tige, une curette à cérumen ou un instrument similaire en augmentant l'angle de la valve nasale interne par une traction de la paroi nasale latérale. Un résultat positif à la manœuvre de Cottle peut indiquer la possibilité que la paroi nasale latérale doit être renforcée alors qu'un résultat positif à la manœuvre de Cottle modifiée peut évoquer l'implication du cartilage latéral dans la sensation d'obstruction nasale (Aksoy et al., 2010; Bloching, 2007; Wang et Bonaparte, 2019; Zacharek, 2011). La manœuvre de Bachmann consiste, quant à elle, à pousser

le nez vers le haut en appliquant une pression sur le bout du nez dans le plan sagittal lui donnant une apparence d'un nez de cochon. Un résultat positif de la manœuvre, c'est-à-dire un résultat où le patient ressent une amélioration du flux d'air, confirme la responsabilité de la valve nasale dans la sensation d'obstruction nasale (Ricci et al., 2001; Wang et Bonaparte, 2019).

Traitement de la maladie

L'approche thérapeutique de l'obstruction de la valve nasale est déterminée en fonction du site conduisant à la pathologie (p. ex. déviation septale, parois nasales latérales affaiblies, etc.). Le traitement est essentiellement chirurgical. Il consiste généralement à l'augmentation de la section transversale de la valve (c.à.d. l'ouverture de la valve) dans le cas d'une obstruction de la valve nasale de nature statique ou au renforcement et/ou raidissement des parois nasales latérales pour empêcher un effondrement dans le cas d'une obstruction de la valve nasale dynamique (Khanwalkar et Welch, 2021; Yarlagadda et Dolan, 2011). Pour ce faire, une approche chirurgicale est réalisée au niveau septal ou turbinale. Néanmoins, il existe également des approches n'impliquant pas des chirurgies comme l'utilisation de bandelettes adhésives pour élargir la valve nasale et renforcer les parois nasales latérales ainsi que l'utilisation de dilateurs internes (p. ex. des cônes nasaux) pour supporter la valve interne et externe. Il est également possible d'avoir recours à la prise de médicaments (p. ex. corticoïdes et antihistaminiques) lorsque l'obstruction de la valve nasale est liée à une hypertrophie des cornets nasaux inférieurs associée à une rhinite. Cependant, leurs utilisations et leurs bénéfices sont limités (Khanwalkar et Welch, 2021).

1.1.2.4 L'obstruction nasale chronique inexplicable

L'obstruction nasale s'explique souvent par des déformations structurelles telles qu'une déviation du septum nasal, une polypose nasale ou une muqueuse nasale œdémateuse et inflammée. Néanmoins, dans certains cas, seule une légère déformation anatomique ou une inflammation discrète de la muqueuse est présente malgré une plainte d'obstruction nasale sévère. Les tentatives de traitements incluant la prise de médicaments et les chirurgies ne parviennent pas toujours de résoudre l'obstruction nasale. Dans ces cas, nous parlons d'une ONC

anatomiquement inexpliquée et réfractaire aux traitements médicaux. Cette ONC peut être observée chez certains patients atteints de la RSC.

Aux cours des deux dernières décennies, de nombreux auteurs ont identifié le statut de la fonction trigéminal intranasale comme un acteur clé possible de la perception du flux d'air nasal. Dans le même ordre d'idées, des études ont mis en évidence que la perception subjective du flux d'air nasal des patients peut être améliorée significativement par la stimulation du système trigéminal intranasal par des molécules odorantes (p.ex. l'eucalyptol et le menthol) (Lindemann et al., 2008). Il est ainsi suggéré que la sensation d'obstruction nasale pourrait être causée par une altération de la perception du flux d'air nasal par le système trigéminal (Saliba et al., 2016). Dans ces cas, une évaluation de la sensibilité trigéminal intranasale par la tâche de latéralisation trigéminal (TLT) peut être suggérée afin de vérifier s'il y a une atteinte. Ce test est présenté à la section 1.2.3 de cette thèse doctorale. De plus, l'entraînement du système trigéminal intranasal semble être prometteur dans le traitement des patients se plaignant d'une obstruction nasale. Néanmoins, son efficacité doit être approfondie (Oleszkiewicz et al., 2018).

1.2 Le système trigéminal

Le système trigéminal est responsable de la perception somatosensorielle de la peau et des muqueuses du visage (p. ex. la douleur et le toucher au niveau du visage) par la voie de la stimulation du nerf trijumeau (nerf crânien V). Des récepteurs trigéminaux spécifiques, localisés sur l'épithélium de la cavité nasale et de la cavité buccale, sont impliqués dans la médiation de ces sensations (Hummel et Frasnelli, 2019; Hummel et al., 2011; Hummel et Livermore, 2002). En réponse à des stimuli thermiques et/ou chimiosensoriels, les récepteurs trigéminaux médient des sensations trigéminales telles que la chaleur, la brûlure, la fraîcheur, le picotement, etc. de la muqueuse nasale, orale et des yeux (Al Aïn et Frasnelli, 2017; Hummel et Frasnelli, 2019).

La fonction primaire du système trigéminal est de protéger les individus des agents chimiques toxiques et dangereux présents dans l'air en déclenchant des mécanismes physiologiques et neuronaux ainsi que des réflexes protectifs des muqueuses. Il occupe également un rôle dans la perception des molécules volatiles ainsi que dans la perception des aliments dégageant des sensations trigéminales (Al Aïn et Frasnelli, 2017). En plus de fournir des informations

chimiosensorielles, le système trigéminal médie la sensibilité à la perception du flux d'air nasal (Hummel et Frasnelli, 2019).

Dans cette section, les principaux aspects du système trigéminal seront abordés. Un résumé se retrouve en annexe sous la forme d'un chapitre d'encyclopédie (Chapitre 5 : Le système trigéminal intranasal / interactions avec les autres systèmes sensoriels; Qualités sensorielles des aliments; Encyclopédie ISTE – SCIENCE; publication en cours).

1.2.1 Anatomie et traitement de l'information

Le nerf trijumeau (V) est le nerf crânien le plus large (Guclu et al., 2009). L'origine de son nom provient du fait qu'il est formé de trois branches principales, soit ophtalmique (V1), maxillaire (V2) et mandibulaire (V3). Les branches du nerf ophtalmique (nerf ethmoïde et nerf infraorbital) innervent la partie antérieure de la cavité nasale tandis que les fibres de la branche maxillaire (nerf nasal médial postéro-supérieur et nerf nasopalatine) sont responsables de l'innervation de la partie postérieure (Hummel et Frasnelli, 2019).

L'information provenant des trois branches du nerf trijumeau converge vers le ganglion trigéminal (ganglion de Gasser) dans la Grotte de Meckel, soit l'endroit où les corps cellulaires des neurones trigéminaux (neurones pseudo-unipolaires) sont localisés. Les fibres afférentes pénètrent dans le tronc cérébral à la hauteur du pont. Le premier relais synaptique a lieu au niveau du noyau spinal trigéminal, responsable des sensations protopathiques (douleur, température et toucher profond), et dans le noyau sensoriel trijumeau, correspondant au noyau gracile/cunéatus, responsable de la sensation épicrotique (toucher léger) dans le tronc cérébral. L'information est ensuite relayée aux neurones projetant vers le deuxième relais, soit dans le thalamus au niveau du noyau ventro-postéro-médial, responsable de la régulation de la conscience et de la vigilance. À partir de cette localisation, l'information se dirige au cortex somatosensoriel primaire dans l'opercule pariétal du gyrus post-central, soit une zone cérébrale responsable des sensations comme le toucher, la douleur ou la chaleur (Guclu et al., 2009; Leston, 2009).

1.2.1.1 Les fibres du nerf trijumeau

Le nerf trijumeau présente des fibres mécanosensorielles et chimiosensorielles. L'innervation de l'épithélium respiratoire nasal se compose de deux types de fibres principales, soient les fibres de grand calibre myélinisées A-delta et les fibres de petit calibre non myélinisées C. Ces fibres ont pour fonction de médier les sensations perçues par le système trigéminal (Savic et al., 2002).

L'activation des fibres A-delta, ayant une conduction rapide, permet la perception d'une douleur rapide, dite primaire. Les sensations produites sont celles de picotement et de douleur aiguë. Les sensations sont produites presque immédiatement après la stimulation de ces fibres. Les fibres A-delta s'adaptent promptement à une stimulation soutenue, c'est-à-dire qu'elles répondent rapidement au début de la stimulation et deviennent silencieuses lorsque la stimulation se prolonge (Hummel, 2000).

L'activation des fibres C, ayant une conduction lente, permet la perception d'une douleur lente, dite secondaire, ayant une latence et une durée plus longue. La douleur perçue est plus sourde et plus durable. Après la stimulation, elle est ressentie pendant plusieurs secondes. Les fibres C ont une adaptation lente. Elles donnent une réponse persistante à une stimulation durable (Hummel, 2000).

1.2.1.2 Récepteurs trigéminaux et leurs sensations associées

Les fibres trigéminales innervant les muqueuses nasale et buccale, en plus des yeux, sont directement activées par les substances chimiques en raison de l'absence d'épithélium pavimenteux les recouvrant contrairement aux fibres trigéminales innervant la peau. Ces derniers sont généralement liés aux récepteurs somatosensoriels et exposés à une stimulation par les substances chimiques, endogènes et exogènes, en cas de lésions cutanées (Hummel et Frasnelli, 2019). Les récepteurs somatosensoriels permettent de véhiculer de l'information en lien avec la température, la douleur, la proprioception et le tactile (p. ex. la pression) (Terrier et al., 2022).

Au niveau de la cavité nasale, les innervations nerveuses du nerf trijumeau se retrouvent dans l'épithélium respiratoire et olfactif. L'activation du système trigéminal intranasal est possible par l'interaction spécifique entre les stimuli chimiques volatiles (p. ex. le menthol, l'eucalyptus, la capsaïcine, etc.) et les récepteurs trigéminaux sur les terminaisons neuronales libres. Le niveau

de sensibilité au sein de la cavité nasale varie en fonction des différentes zones. Par exemple, la muqueuse de la cloison nasale ainsi que les parties antérieures et supérieures de la cavité nasale sont plus sensibles à la stimulation chimique que les parties postérieures. Par conséquent, les structures réceptrices sous-jacentes ne sont probablement pas réparties uniformément dans l'épithélium (Hummel et Frasnelli, 2019).

Les récepteurs trigéminaux appartenant à la famille des canaux ioniques TRP (*Transient Receptor Potential*) occupent un rôle clé dans la perception des stimuli trigéminaux, les principaux étant TRPA1, TRPM8, TRPV1 et TRPV3 (Hummel et Frasnelli, 2019). Les récepteurs de cette famille répondent chacun à des températures différentes. En plus des récepteurs appartenant à la famille des canaux ioniques, les récepteurs cholinergiques, les canaux ioniques sensibles aux acides (ASIC3 ou ACCN3; *Acid-Sensitive Ion Channel*) et les cellules chimiosensorielles solitaires participent à la perception des sensations trigéminales (Barham et al., 2013; Hummel et Frasnelli, 2019). Ces différents récepteurs sont activés par des stimuli chimiques spécifiques entraînant des sensations trigéminales variées (Friedland et Harteneck, 2017).

Les canaux ioniques TRP

Les canaux TRP ont six domaines transmembranaires putatifs avec une boucle P entre le cinquième domaine et le sixième domaine ainsi que des régions intracellulaires N- et C-terminales de longueurs variables (Bidaux et al., 2012). L'un des mécanismes importants de la régulation de l'activité des canaux repose sur les isoformes. En général, les isoformes des canaux TRP sont séparés en deux groupes, soit les isoformes longs et les isoformes courts. Les isoformes longs comprennent la plupart des parties structurelles et pourraient former elles-mêmes des canaux fonctionnels ou jouer le rôle d'une sous-unité dominante négative dans l'assemblage des canaux multimériques. Les isoformes courts se composent uniquement de la région N-terminale du canal et ne peuvent pas former une voie de perméation ionique. Néanmoins, elles sont capables d'interagir avec le canal complet et de moduler son activité (Bidaux et al., 2012).

Les récepteurs TRPA1 (*Transient Receptor Potential (Cation channel subfamily) Ankyrin (member) 1*) sont activés par des températures inférieures à 17° Celsius et par des stimuli chimiques volatiles tels que le cinnamaldehyde (ingrédient actif de la cannelle) et l'allyl isothiocyanate (ingrédient

actif de l'huile de moutarde). Les récepteurs TRPA1 sont présents dans les neurones sensoriels (Keh et al., 2011). Les récepteurs TRPA1 et les récepteurs TRPV1 jouent un rôle dans les sensations de douleur et l'inflammation neurogénique (Fernandes et al., 2012). L'activation des récepteurs TRPA1 provoque une sensation de chaleur (Filiou et al., 2015). Une stimulation prolongée de ces récepteurs peut occasionner une hypersensibilité aux stimuli thermaux et mécaniques (Bautista et al., 2006).

Les récepteurs TRPM8 (*Transient Receptor Potential (Cation channel subfamily) Melastatin (member) 8*) sont activés par le froid (température entre 8 et 25° Celsius) et les stimuli occasionnant une sensation du froid tels que le menthol (composé de la menthe) et l'eucalyptol (composé de l'eucalyptus) (Hummel et Frasnelli, 2019). Les récepteurs TRPM8 sont présents dans deux sous-ensembles de neurones, soit les neurones nociceptifs et les neurones non-nociceptifs. L'expression de ce type de récepteur trigéminal peut augmenter en présence d'inflammation chronique (Keh et al., 2011). La stimulation des récepteurs TRPM8 évoque une sensation de fraîcheur et provoquent une sensation d'augmentation de la perméabilité nasale lorsqu'ils sont stimulés chimiquement ou par l'air inhalé (Filiou et al., 2015; Saliba et al., 2016). Une exposition de quelques minutes provoque une désensibilisation des récepteurs TRPM8 (Hummel et Frasnelli, 2019).

Les récepteurs TRPV1 (*Transient Receptor Potential (Cation channel subfamily) Vanilloid (member) 1*) sont des canaux cationiques non sélectifs (Keh et al., 2011). Ils sont activés par des composés chimiques (p. ex. la capsaïcine (ingrédient actif du piment fort)), la chaleur (température supérieure à 43° Celsius) et les protons (Seki et al., 2006). Les récepteurs TRPV1 sont présents dans un sous-ensemble de neurones somatosensoriels primaires dans les ganglions sensoriels de la racine dorsale et trigéminal (Gerhold et Bautista, 2009). Une blessure du nerf ou la présence d'inflammation peut perturber l'activité de ces récepteurs trigéminaux (Gerhold et Bautista, 2009). L'activation des récepteurs TRPV1 provoque des sensations de picotement, de chatouillement et de brûlure (Filiou et al., 2015). C'est d'ailleurs l'activation de ces récepteurs qui occasionne la sensation de chaleur lors de la consommation de la nourriture épicée. Un phénomène d'habituation a lieu après une exposition de longue durée. Les récepteurs TRPV3, de la même famille, sont activés par des températures au-dessus de 39° Celsius (Peier et al., 2002).

et des stimuli chimiques tels que le camphre, le carvacrol (composé de l'origan), le thymol (composé du thym) et le menthol (composé de la menthe) (Vogt-Eisele et al., 2007). L'activation des récepteurs TRPV3 évoque une sensation de chaleur (Xu et al., 2006).

Les autres récepteurs trigéminaux

Les récepteurs cholinergiques sont présents dans la cavité nasale et la cavité buccale (Thüerauf et al., 1999; Walker et al., 1996). Ils peuvent être activés par la nicotine (Renner et Schreiber, 2012; Thüerauf et al., 1999; Walker et al., 1996). Ils provoquent des sensations de brûlure et de picotements lorsqu'ils sont stimulés. Une stimulation répétée de ces récepteurs provoque une diminution de ces sensations (Renner et Schreiber, 2012).

Les canaux ioniques sensibles aux acides (ASIC3 ou ACCN3; *Acid-Sensitive Ion Channel*) sont des canaux sodium voltage insensible activés par des protons extracellulaires lors d'une réduction du pH extracellulaire et des protons (Hummel et Frasnelli, 2019). Les ASIC3 sont présents dans la cavité nasale et la cavité buccale en plus d'être exprimés dans les ganglions de la racine dorsale et le cerveau. Les ASIC3 jouent un rôle dans la transduction du goût et la nociception en raison des acides et des substances au goût acide (Poletti et al., 2018; Waldmann et al., 1997). Une sensation de douleur causée par les acides est associée à leur activation (Waldmann et al., 1997).

Les cellules chimiosensorielles solitaires (SCCs; *Solitary Chemosensory Cells*) activent des nocicepteurs polymodaux du nerf trijumeau en réponse à divers irritants chimiques. Cette activation induit des réponses inflammatoires locales (Barham et al., 2013). Les SCCs sont présentes sur l'épithélium respiratoire de la cavité nasale (Braun et al., 2011; Finger et al., 2003). Elles occupent un rôle dans l'immunité des voies aériennes supérieures (Lee et Cohen, 2014) en plus de moduler des réflexes trigéminaux (p.ex. elles pourraient jouer un rôle dans l'hyperréactivité nasale, les éternuements, etc.) (Braun et al., 2011). Les SCCs utilisent des récepteurs du goût et leurs cascades de signalisation pour la détection des stimuli (Braun et al., 2011). Elles provoquent de l'irritation ou de la douleur (Braun et al., 2011).

1.2.2 La perception du flux d'air nasal par le système trigéminal intranasal

Le nerf trijumeau est impliqué dans divers processus chimiosensoriels tels que le signalement des sensations de brûlure ou de picotement, la latéralisation des odeurs et la détection du flux d'air nasal (Hummel et Frasnelli, 2019; Oleszkiewicz et al., 2018). Il régule un large éventail de réactions comme les changements de fréquence ou de profondeur respiratoire, les changements de sécrétion nasale, les changements de résistance au flux d'air nasal ou les éternuements (Oleszkiewicz et al., 2018).

La perméabilité nasale est perçue par l'activation des récepteurs présents sur les fibres neuronales du nerf trijumeau localisées sur l'épithélium de la cavité nasale. Ces récepteurs trigéminaux répondent à un changement de température intranasale causé par l'air inhalé (p. ex. les basses températures sont associées avec une augmentation du flux d'air nasal) ainsi qu'aux substances chimiques tels que le menthol ou l'eucalyptol (Eccles, 2003; Hummel et Frasnelli, 2019). En termes de perception, l'inhalation de ces substances chimiques volatiles provoque la même sensation que le refroidissement lorsqu'on s'expose à l'air frais. D'ailleurs, c'est pour cette raison que l'inhalation d'odorants tels que le menthol ou l'eucalyptus, présents dans certaines pastilles, donnent l'impression d'augmenter le flux d'air nasal, et donc, de réduire la congestion nasale dans le cas d'un rhume, même si objectivement il n'y a aucune modification du degré de la congestion nasale (Eccles, 2003).

Ce sont les récepteurs TRPM8 qui occupent un rôle clé dans la perception du flux d'air nasal. Il est intéressant de noter que les isoformes courts (sTRPM8-18 et sTRPM8-6) de ces récepteurs présentent un intérêt particulier dans la perception du flux d'air car elles régulent négativement l'activité des canaux induite par le menthol et le froid en stabilisant l'état fermé du canal (Bidaux et al., 2012).

1.2.3 Évaluation du système trigéminal

Il est difficile d'évaluer uniquement le système trigéminal puisqu'il est intimement lié au système olfactif. De ce fait, la plupart des stimuli trigéminaux activent le système olfactif en plus du système trigéminal, et ce, à des concentrations faibles (Frasnelli et Manescu, 2017). Ainsi, un individu détectera l'odorant avant de percevoir la sensation trigéminal. Il y a plusieurs méthodes

utilisées afin d'évaluer le système trigéminal, dont trois grandes catégories, soit les tests psychophysiques, la neuroimagerie et l'électrophysiologie. Néanmoins, les tests psychophysiques sont les plus couramment utilisés. Leur utilisation permet d'évaluer la sensibilité trigéminal intranasale des individus. Les résultats de ces évaluations comportementales sont étroitement liés aux réponses fournies par les participants, dépendant ainsi de leur collaboration.

Le test comportemental le plus utilisé afin d'évaluer la fonction trigéminal est la tâche de latéralisation trigéminal (TLT). Ce test repose sur le fait que l'humain est incapable de localiser une odeur (identifier la narine stimulée) sauf si elle stimule le système trigéminal (Kobal et al., 1989). La TLT n'est pas commercialisée. Elle présente donc quelques variantes selon les différentes études réalisées. Cependant, elle a été utilisée et validée à maintes reprises sur différentes populations, et ce, par divers laboratoires de recherche (Hummel, 2000; Kobal et al., 1989; Mai et al., 2025). Typiquement, deux bouteilles identiques sont présentées simultanément aux narines. Une bouteille contient le stimulus trigéminal (p. ex. eucalyptol; odeur d'eucalyptus) et l'autre bouteille contient un solvant inodore, ce qui fait qu'une seule narine est stimulée (stimulation monorhinale). L'air est délivré dans chacune des narines simultanément pour un total de 40 stimuli pseudo-randomisés, à un intervalle inter-stimulus de 30 à 40 secondes pour éviter l'habituation à l'odeur. Afin d'éviter les repères visuels, les yeux sont bandés. Après chaque stimulation, le participant doit identifier la narine stimulée (choix forcé). La somme des identifications correctes permet d'estimer la sensibilité trigéminal intranasale (résultats entre 0 et 40) (Hummel, 2000).

La neuroimagerie et l'électrophysiologie permettent d'obtenir des données objectives de la sensibilité trigéminal. Contrairement aux tests comportementaux tels que la TLT, ces méthodes dépendent moins de la collaboration et de la réponse des participants. La neuroimagerie permet d'étudier le niveau d'activation des différentes régions du cerveau pendant que le participant réalise des tâches ou reçoit des stimuli (Iannilli et al., 2008). Cette méthode est basée sur les changements dans l'oxygénation sanguine occasionnés par l'activité neuronale laquelle est reflétée par le ratio hémoglobine oxygénée / désoxygénée dans les différentes zones du cerveau (Bandettini et Cox, 2000; Iannilli et al., 2008; Ogawa et al., 1990). Le contraste permet d'évaluer et de localiser les changements cérébraux liés à l'activité neuronale (Hummel et Frasnelli, 2019).

Il est ainsi possible d'étudier la structure et la fonction cérébrale du cerveau *in vivo*. Parmi les mesures électrophysiologiques, il y a les potentiels liés aux événements et les potentiels négatifs liés à la muqueuse nasale. Les potentiels reliés aux événements trigéminaux permettent d'observer les activations au niveau du cerveau à la suite d'un stimulus trigéminal. Les potentiels évoqués enregistrés en réponse aux stimulations trigéminales sont en grande partie d'origine corticale et reflètent différentes étapes du traitement cognitif de la fonction trigéminal. Ils permettent d'obtenir une représentation du traitement du système nerveux en réponse à des stimulations trigéminales (Hummel, 2000). Les potentiels négatifs de la muqueuse mettent en évidence les changements périphériques au niveau de l'épithélium respiratoire de la cavité nasale en réponse aux stimuli trigéminaux (Frasnelli et Hummel, 2003; Hummel, 2000; Hummel, Schiessl, et al., 1996; Kobal, 1985). Cette méthode permet d'estimer le seuil d'irritation et de localiser les changements à la suite d'une stimulation trigéminal au niveau de la muqueuse nasale (Frasnelli et Hummel, 2003). Elle a été utilisée, en outre, afin d'étudier les différences topographiques dans la distribution et la réactivité de la sensibilité trigéminal au niveau de la muqueuse nasale (Meusel et al., 2010). Une description détaillée de ces techniques est présentée à la section 5.4 dans l'annexe de cette thèse doctorale.

1.2.4 Principaux modulateurs de la sensibilité trigéminal

1.2.4.1 Genre (sexe)

Des études ont mis en évidence des différences au niveau de la sensibilité trigéminal entre les femmes et les hommes. Les femmes sont plus sensibles aux stimuli trigéminaux comparativement aux hommes (Hummel et al., 1998; Hummel et Livermore, 2002). En fait, les différences observées au niveau du système trigéminal semblent être similaires à celles observées avec le système olfactif, dans lequel les femmes ont une meilleure capacité à identifier, discriminer et détecter les odeurs (Doty et Cameron, 2009).

1.2.4.2 Âge

Une perte de la sensibilité trigéminal intranasale liée à l'âge est observée. Les personnes plus âgées ont tendance à présenter une sensibilité inférieure aux individus plus jeunes (Hummel et al., 2003). La baisse de la sensibilité trigéminal due à l'âge peut s'expliquer par les fibres A-delta

et les fibres C, ainsi que par la condition de la muqueuse nasale. Les perceptions trigéminales peuvent être obtenues grâce à l'interaction entre les fibres A-delta et les fibres C. Cependant, en vieillissant, la réactivité des fibres A-delta diminue contrairement à celle des fibres C. Ce phénomène entraîne une diminution de la perception des éléments irritants par le système trigéminal. La différence au niveau de la sensibilité trigéminal peut différer entre les individus plus âgés et les individus plus jeunes en fonction des différentes conditions de la muqueuse nasale. Les personnes plus âgées ont tendance à affirmer qu'elles ont un nez plus sec que les personnes plus jeunes (Frasnelli et Hummel, 2003).

1.2.4.3 Anatomie intranasale

L'anatomie intranasale occupe un rôle dans la sensibilité trigéminal intranasale. La présence de diverses anomalies intranasales tels que l'inflammation de la muqueuse nasale ou la présence d'une déviation septale peut diminuer la sensibilité trigéminal en réduisant la fonction des récepteurs et/ou des fibres trigéminales (Sozansky et Houser, 2014). En revanche, la sensibilité trigéminal a tendance à croître en fonction de la taille de la cavité nasale (Konstantinidis et al., 2010).

Le site de stimulation et la nature du stimulant chimiosensoriel ont également une influence sur la sensibilité trigéminal (Meusel et al., 2010). Les régions anatomiques de la cavité nasale qui jouent un rôle dans la sensibilité trigéminal incluent les parties antérieures et postérieures ainsi que la partie supérieure sous la plaque criblée (Konstantinidis et al., 2010). La portion antérieure du nez a une plus grande sensibilité aux stimuli comme le CO₂, l'acétate d'éthyle et l'acide acétique (Poletti et al., 2018) tandis que la partie postérieure du nez a une plus grande sensibilité aux stimuli rafraichissants (p. ex. menthol) ou piquants (p. ex. capsaïcine, eugénol et éthanol) (Meusel et al., 2010).

1.2.4.4 Troubles de l'odorat

Les troubles de l'odorat sont fréquents et ils affectent jusqu'à 22% de la population (Whitcroft et al., 2023). Il est estimé que la perte totale de l'odorat, c'est-à-dire l'anosmie, peut affecter environ 5% de la population alors que la réduction de l'odorat, c'est-à-dire l'hyposmie, peut affecter 16% de la population (Landis et al., 2004). Des troubles qualitatifs peuvent également se manifester,

tels que la parosmie (perception déformée des odeurs) et la phantosmie (perception d'odeurs sans aucune source d'odeurs) (Whitcroft et al., 2023). Les causes communes d'un odorat absent ou réduit incluent des troubles sinusaux tels que la RSC, les troubles liés à une infection des voies respiratoires supérieures, les troubles idiopathiques et le traumatisme crânien cérébral (Zacharek, 2011).

En raison de l'étroite connexion entre le système trigéminal et le système olfactif, une réduction de la fonction olfactive entraîne typiquement une réduction de la sensibilité trigéminal. Ainsi, il est possible d'observer une atteinte de la fonction trigéminal chez les patients souffrants d'anosmie ou d'hyposmie lorsqu'ils sont comparés à des contrôles (Frasnelli et Hummel, 2007; Hummel et al., 2003).

Des preuves suggèrent que la perte olfactive entraîne une diminution de la sensibilité trigéminal en raison d'une absence d'interaction au niveau du système nerveux central. De ce fait, chez les patients atteints d'une perte olfactive, le cortex orbitofrontal et de l'insula rostrale, qui jouent tous les deux un rôle dans l'amplification de l'entrée trigéminal, n'accompliraient pas leur fonction (Frasnelli et Hummel, 2007).

1.3 Le système olfactif

Le système olfactif contribue à l'appréciation des aliments ingérés, aux avertissements sur les situations potentiellement dangereuses (p. ex. la détection de la fumée en cas d'incendie), à la détermination de la comestibilité de certains aliments (p. ex. aliments périmés, aliments toxiques, etc.) et à un certain niveau, aux interactions sociales (p. ex. la sélection de partenaires) (Zacharek, 2011).

1.3.1 Anatomie et traitement de l'information

La perception olfactive est basée sur l'interaction spécifique entre les odorants, c'est-à-dire des molécules volatiles présentes dans l'air, et les récepteurs des neurones olfactifs de l'épithélium olfactif. Cette perception se fait par voie orthonasale, soit une voie empruntée lorsque les molécules odorantes pénètrent par la cavité nasale et par voie rétronasale, soit un moyen par lequel les molécules chimiques de la bouche se dirigent vers l'épithélium olfactif via le

nasopharynx pour détecter les saveurs des aliments consommés (Hornung, 2006; Smith et Bhatnagar, 2019; Zacharek, 2011).

L'épithélium olfactif tapisse la partie supérieure de la cavité nasale. Il est composé de cellules basales, de neurones sensoriels olfactifs et de cellules de soutien. Des cellules microvillaires et des cellules canalaire peuvent être également trouvées en plus petits nombre (Chen et al., 2014; Zacharek, 2011).

Pour initier le traitement de l'information olfactive, les molécules volatiles atteignent l'épithélium olfactif où elles interagissent avec les récepteurs olfactifs présents sur les cils des neurones sensoriels olfactifs qui sont des neurones bipolaires spécialisés. Leurs corps cellulaires sont situés dans l'épithélium olfactif, et une seule dendrite s'étend vers la surface épithéliale, à partir de laquelle de multiples cils non mobiles passent dans la couche muqueuse nasale sus-jacente. Au pôle basal, les neurones sensoriels olfactifs étendent des axones uniques, non myélinisés traversant la membrane basale et pénétrant dans la lamina propria. Les axones se réunissent pour former le nerf olfactif (nerf crânien I). Les faisceaux du nerf olfactif traversent les forams de la plaque criblée, où ils projettent sur le bulbe olfactif ipsilatéral. Un premier relais est ensuite effectué à la hauteur du bulbe olfactif. Les axones des neurones sensoriels olfactifs font synapse avec les neurones de second ordre, appelés cellules mitrales et cellules tuftées, dans des régions spécialisées nommées glomérules. Les axones des neurones de second ordre s'étendent aux régions du réseau olfactif primaire. Les cellules tuftées s'étendent jusqu'au noyau olfactif antérieur et la substance perforée antérieure alors que les cellules mitrales s'étendent jusqu'au noyau antérieur, au cortex piriforme, au noyau cortical antérieur de l'amygdale et au cortex entorhinal rostral. L'ensemble de ces structures forme le réseau olfactif primaire. Des zones cérébrales secondaires et tertiaires sont également impliquées dans le traitement olfactif, notamment l'hippocampe, le gyrus parahippocampique, le cortex insulaire et le cortex orbitofrontal (Hornung, 2006; Smith et Bhatnagar, 2019; Zacharek, 2011). Plusieurs de ces structures sont des composantes importantes du système limbique régulant les émotions, la mémoire, l'apprentissage et la motivation. Par conséquent, un dysfonctionnement olfactif peut diminuer la qualité de vie, causer de l'anxiété et de la dépression (Zacharek, 2011).

1.3.2 Évaluation du système olfactif

Pendant plusieurs années, l'évaluation clinique de la fonction olfactive consistait uniquement à déterminer si le patient était en mesure de détecter ou non une odeur (Zacharek, 2011). Aujourd'hui, plusieurs outils standardisés et commercialisés ont été développés pour évaluer la fonction olfactive au niveau comportemental, c'est-à-dire des tests où les résultats sont basés sur la réponse du participant. Les deux outils les plus utilisés et connus sont le *Sniffin'Sticks test* et l'UPSIT (Doty et al., 1996; Hummel et al., 2007; Kondo et al., 1998).

Le *Sniffin'Sticks test*, un test psychophysique orthonasal (Hummel et al., 2007) est basé sur des dispositifs de distribution d'odeurs ressemblant à des feutres. Il se compose de trois tests de la fonction olfactive, à savoir le seuil de détection, la discrimination et l'identification des odeurs. Le seuil de détection évalue la sensibilité à une odeur en mesurant la plus petite concentration pouvant être détectée par le participant. Ce dernier doit identifier le feutre contenant une odeur parmi les trois feutres présentés, dont deux ne contenant pas d'odeur. Il y a seize dilutions préparées dans une série géométrique à partir d'une solution de *n*-butanol ou de 2-phényléthanol à 4% (rapport de dilution 1:2 dans de l'eau de conservation déionisée comme solvant) (Hummel et al., 2007). Le seuil est évalué par une procédure en escalier de 7 paliers dans laquelle la concentration est augmentée si l'odeur n'est pas identifiée ou diminuée si l'odeur est identifiée deux fois de suite. Le résultat de ce test se situe entre 1 (faible performance olfactive) et 16 (haute performance olfactive). Le test de discrimination des odeurs évalue la capacité à discriminer l'odeur différente parmi trois feutres présentés dont deux contiennent la même odeur. Le résultat de ce test se situe entre 0 et 16. Le test d'identification des odeurs évalue la capacité à identifier correctement l'odeur présentée au moyen d'un feutre, en choisissant parmi quatre descripteurs. Le résultat de ce test se situe entre 0 et 16. Le résultat final est obtenu par l'addition des trois tests (Seuil + Discrimination + Identification), permettant d'obtenir une note globale entre 1 et 48. Le *Sniffin'Sticks test* est validé et bien établi dans la pratique clinique en Europe. De plus, des valeurs normalisées permettent de déterminer si les participants montrent de l'anosmie (résultat entre 1 et 15; perte de l'odorat), de l'hyposmie (résultat entre 15 et 30,5; réduction de l'odorat) ou une normosmie (résultat entre 30,5 et 48; pas de perte olfactive) (Hummel et al., 2007).

Le UPSIT est un test d'identification des odeurs de 40 items. Il est présenté sous la forme d'un carnet dans lequel le participant est invité à gratter une région pour libérer les odeurs intégrées dans les microcapsules. Le participant est invité à identifier chacune des odeurs parmi une liste de 4 descripteurs. Le résultat total se situe entre 0 et 40 (Doty et al., 1984).

L'olfaction, tout comme le système trigéminal, peut être évalué en utilisant l'IRMf et l'électrophysiologie. Ces méthodes ont été présentées à la section 1.2.3 de cette thèse. L'avantage de l'utilisation de ces techniques est qu'elles permettent d'évaluer la performance olfactive tout en étant indépendantes de la réponse du participant.

1.4 Interactions entre le système trigéminal et le système olfactif

Le système trigéminal et le système olfactif, bien qu'ils soient innervés par deux nerfs indépendants, sont étroitement liés par leurs connections et leurs interactions. Les deux systèmes sensoriels sont affectés l'un par l'autre. L'information de l'un des deux systèmes peut amplifier ou supprimer la réponse de l'autre système tout dépendant de divers facteurs tels que la nature du stimulus et son intensité. Les interactions entre le système trigéminal et le système olfactif peuvent impliquer des mécanismes au niveau du stimulus, de la périphérie et du système nerveux central (SNC). En raison de l'étroite connexion entre ces deux systèmes chimiosensoriels, une réduction de la fonction olfactive occasionnée par une pathologie peut occasionner une réduction de la sensibilité trigéminal (Frasnelli et Hummel, 2007; Hummel et al., 2003).

1.4.1 Interactions au niveau du stimulus

Plusieurs odorants ont la capacité de stimuler simultanément le système trigéminal et le système olfactif. À une concentration élevée, la composante trigéminal peut entraîner une suppression de la perception du contenu olfactif et ainsi, une prédominance de la sensation trigéminal. Par exemple, il a été démontré que le CO₂ (stimulus trigéminal pur) supprime l'odeur du H₂S (stimulus olfactif pur) lorsqu'ils sont présentés ensembles. Inversement, la composante olfactive peut entraîner une augmentation de la sensation trigéminal, de sorte qu'un stimulus trigéminal pur peut être perçu plus intense lorsqu'il est présenté avec un stimulus olfactif. C'est notamment le cas lorsque le CO₂ est présenté avec une odeur pure comme la vanilline. Néanmoins, il est difficile

d'interpréter les interactions entre le système trigéminal et le système olfactif lors de la présentation de stimulus mixte (trigéminal-olfactif) ou de mélanges d'odeurs. Par exemple, lorsque le CO₂ (stimulus trigéminal pur) est mélangé à la carvone (stimulus mixte), l'intensité du stimulus pur est supprimée alors que celle de la carvone est améliorée dans le mélange. L'ensemble de ces interactions entre les stimuli trigéminaux et olfactifs reflètent une dominance de la sensation trigéminal sur la sensation olfactive et une dominance de la stimulation mixte sur l'un ou l'autre système seul (Hummel et Livermore, 2002; Tremblay et Frasnelli, 2018).

1.4.2 Interactions au niveau périphérique

Une interaction périphérique peut avoir lieu entre le système trigéminal et le système olfactif au niveau de l'épithélium olfactif, ce dernier étant innervé par le nerf trijumeau pouvant influencer le traitement de l'information olfactive. Des études antérieures ont mis en évidence une modification des réponses des récepteurs olfactifs aux stimuli chimiques par la libération de la substance P et possiblement d'autres peptides à partir des fibres trigéminales dans l'épithélium olfactif (Hummel et Frasnelli, 2019).

Le système trigéminal peut également influencer la réponse olfactive par des interactions indirectes via des réflexes nasaux (p. ex. en altérant la perméabilité nasale et la respiration ou en modifiant la constitution et la consistance du mucus recouvrant l'épithélium par la stimulation des glandes et des cellules sécrétoires) (Finger et al., 1990).

De plus, il a été mis en évidence que le système trigéminal semble moduler l'activité du bulbe olfactif. Des preuves neuroanatomique indiquent que des neurones trigéminaux du ganglion trigéminal possèdent des branches revenant dans le SNC pour innerver le bulbe olfactif (Schaefer et al., 2002). L'innervation trigéminal peut moduler l'activité du bulbe olfactif par la libération rétrograde du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) par l'entremise d'un réflexe axonal. Toutefois, cette communication a été observée chez l'animal et il n'y a pas de preuve chez l'humain (Genovese et al., 2017).

1.4.3 Interactions au niveau central

Au niveau du SNC, le système trigéminal et le système olfactif partagent des structures neuroanatomiques. La stimulation de ces deux systèmes chimiosensoriels conduit à l'activation de zones cérébrales se chevauchant. Les stimulations trigéminales activent, en plus régions trigéminales, des zones typiquement olfactives telles que le cortex piriforme, le cortex orbitofrontal antérieur, le gyrus temporal supérieur et l'insula rostrale (Boyle et al., 2007; Hummel et al., 2005; Hummel et al., 2009). Inversement, les stimuli olfactifs peuvent également activer des régions trigéminales (Albrecht et al., 2009). La stimulation mixte, c'est-à-dire avec un stimulus trigéminal pur et un stimulus olfactif pur, conduit à des activations corticales plus élevées que la simple somme des zones corticales activées séparément par les stimuli trigéminaux et olfactifs (Hummel et al., 2009).

1.5 Objectifs et hypothèses

L'objectif général de cette thèse doctorale est d'apporter une meilleure compréhension de l'atteinte du système trigéminal dans l'ONC. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette maladie permettra potentiellement d'améliorer les soins de santé liés à cette pathologie et de développer éventuellement des thérapies restauratrices de la perception du flux d'air nasal. L'ensemble des études présentées dans cette thèse vise principalement à déterminer l'origine de la diminution de la sensibilité trigéminal dans l'ONC. Pour y parvenir, ces études visent à établir une caractérisation globale de l'atteinte de la sensibilité trigéminal dans l'ONC.

L'hypothèse globale encadrant cette thèse est que l'atteinte du système trigéminal intranasal contribue à l'obstruction nasale subjective observée chez les patients avec une ONC, et ce même en l'absence d'une obstruction objective.

1.5.1 Objectifs et hypothèses spécifiques

Cette thèse est composée de cinq études, chacune poursuivant des objectifs et des hypothèses spécifiques s'intégrant dans l'objectif global de cette recherche.

Étude 1 : La première étude cherche à examiner les répercussions d'une dysfonction olfactive aux étiologies variées, telles que post-traumatique, idiopathique, post-infectieuse et RSC, sur deux sens chimiques spécifiques, à savoir le goût et le système trigéminal intranasal. Elle offre ainsi une opportunité d'explorer l'interaction entre le système trigéminal et le système olfactif en cas de pathologie. Nous émettons l'hypothèse selon laquelle la diminution de la réponse olfactive, indépendamment de la cause, s'accompagne d'une diminution proportionnelle de la réponse trigéminal et gustative.

Étude 2 : La deuxième étude cherche à évaluer si la sensibilité trigéminal intranasale est corrélée à la plainte d'obstruction nasale rapportée chez les patients souffrant d'une ONC anatomiquement inexplicable et réfractaire aux traitements médicaux. Notre hypothèse suggère que l'obstruction nasale est plus étroitement liée à une altération de la sensibilité trigéminal plutôt qu'à une obstruction objective.

Étude 3 : Considérant que les chirurgies fonctionnelles nasales sont fréquemment pratiquées pour des affections nasosinusiennes résistantes au traitement médical, telles que dans ONC, cette troisième étude vise à déterminer si des manipulations au niveau de la cavité nasale peuvent entraîner des conséquences au niveau de la sensibilité du système trigéminal intranasal, provoquant ainsi une sensation subjective d'obstruction nasale. Notre hypothèse de recherche est que les chirurgies fonctionnelles nasales pourraient compromettre la fonction trigéminal intranasale en raison des microlésions muqueuses résultant des manipulations chirurgicales.

Étude 4 : La quatrième étude a pour objectif d'évaluer le rôle du système trigéminal intranasal dans la perception d'obstruction nasale chez les patients atteints d'une RSC, présentant peu de déformations anatomiques ou seulement une discrète inflammation obstructive. Cette évaluation inclut une évaluation chimiosensorielle nasale complète ainsi qu'une étude de la relation entre la perception de la perméabilité nasale et l'expression des récepteurs trigéminaux (TRPA1, TRPV1, sTRPM8-18 et sTRPM8-6) ainsi que des marqueurs inflammatoires (IL-13, INF- γ et éosinophile). Cette étude a été développée afin d'approfondir notre compréhension de l'altération du système trigéminal intranasal dans la sensation d'obstruction nasale. Notre hypothèse est que la fonction trigéminal intranasale est diminuée chez les patients souffrant

d'une RSC en raison d'une surexpression des récepteurs trigéminaux TRPM8, ce qui pourrait induire une perception altérée du flux d'air causant, par conséquent, une sensation subjective d'obstruction nasale.

Étude 5 : La cinquième étude a pour objectif de caractériser les effets d'une anesthésie intranasale topique sur la sensibilité intranasale trigéminal et, par conséquent, sur la sensation d'obstruction nasale. L'objectif final étant de développer un modèle de dysfonctionnement du système trigéminal intranasal chez des individus sains. Notre hypothèse est que l'anesthésie intranasale topique induit une sensation subjective d'obstruction nasale en raison d'une diminution de la sensibilité trigéminal intranasale.

Ces études seront présentées dans les chapitres suivants (Chapitre 2 à 6) sous forme d'articles scientifiques. La contribution des auteurs ainsi qu'une mise en contexte spécifiques à l'étude concernée sont présentées avant chaque article.

1.6 Approches méthodologiques

Cette section décrit l'ensemble des méthodes utilisées dans le cadre des différentes études présentées dans cette thèse doctorale.

1.6.1 Tests psychophysiques

1.6.1.1 Systèmes chimiosensoriels

Système trigéminal

Le système trigéminal a été évalué au moyen du test psychophysique TLT décrit précédemment dans la section 1.2.3.

Système olfactif

Le système olfactif a été évalué au moyen du test psychophysique olfactif orthonasal, le *Sniffin'Sticks test* (Hummel et al., 2007) décrit précédemment dans la section 1.3.2 de cette thèse.

Système gustatif

Le système gustatif a été évalué au moyen du *Taste Strips test*. Dans ce test, des bandelettes de papier filtre imbibées de quatre saveurs, soit le sucré, l'acide, le salé et l'amer, à quatre concentrations différentes sont utilisées. Les concentrations utilisées pour les bandelettes sont les suivantes : sucré : 0,4 g/mL, 0,2 g/mL, 0,1 g/mL et 0,05 g/mL de saccharose ; salé : 0,25 g/mL, 0,1 g/mL, 0,04 g/mL et 0,016 g/mL de chlorure de sodium ; acide : 0,3 g/mL, 0,165 g/mL, 0,09 g/mL et 0,05 g/mL d'acide citrique ; et amer : 0,006 g/mL, 0,0024 g/mL, 0,0009 g/mL et 0,0004 g/mL de chlorhydrate de quinine (Landis et al., 2009). Les 32 bandelettes gustatives sont présentées de manière aléatoires sur le côté gauche et droit du tiers antérieur de la langue étendue. Les participants sont invités à identifier les saveurs à l'aide d'une liste de quatre descripteurs (sucré, acide, salé et amer). La somme des réponses correctes est utilisée pour obtenir une estimation de la fonction gustative. Le résultat global varie entre 0 et 32. Ce test psychophysique permet une évaluation latéralisée facile, rapide et complète de la bouche (Landis et al., 2009).

1.6.1.2 Flux d'air nasal

Objectivement

La rhinomanométrie antérieure est une technique consistant à mesurer la différence de pression et de débit d'air entre la partie postérieure et antérieure du nez pendant l'inspiration et l'expiration. Les participants sont assis avec un masque couvrant leur nez et leur bouche. Un tube est collé à l'une des narines afin de mesurer la pression nasale antérieure. La résistance peut être mesurée pour chacune des narines séparément. Ce test est généralement effectué avant et après la prise d'un vasoconstricteur nasal (décongestionnant nasal). Ce test permet de déterminer s'il y a présence ou non d'une obstruction nasale. Cependant, il ne permet pas de déterminer l'origine de l'obstruction ressentie. La rhinomanométrie antérieure est une technique moins utilisée dans la pratique ORL notamment en raison du temps nécessaire pour la prise des mesures (Eccles, 2011; Ishii et Rhee, 2013; Migneault-Bouchard et al., 2021; Zacharek, 2011).

Le PNIF est une technique consistant à mesurer la résistance du flux d'air, dans la cavité nasale, avec un spiromètre portable avec un masque adapté à la bouche et au nez des patients (Tsounis

et al., 2014). Ils effectuent une inspiration maximale forcée, la bouche fermée, à la fin d'une expiration maximale suivi de trois respirations profondes moyennes. La manœuvre est répétée trois fois et la plus haute valeur sera enregistrée. Ce test représente le débit d'air le plus élevé atteint par les deux narines pendant l'inspiration nasale forcée maximale. Ce test permet d'évaluer objectivement le flux d'air nasal chez les participants de façon objective. L'inconvénient de ce test est qu'il est sensible à la présence de collapsus. Les données obtenues peuvent être faussées si une anomalie de la valve nasale est présente (Zacharek, 2011). De plus, ce test ne permet pas de déterminer l'origine de l'obstruction ressentie. Le PNIF est une technique courante dans la pratique ORL en raison de sa simplicité et de son faible coût (Tsounis et al., 2014).

Subjectivement

Le questionnaire ENS6Q est un outil clinique en six éléments sur le syndrome du nez vide. Il permet d'évaluer les symptômes du syndrome du nez vide par l'entremise d'une série de six échelles visuelles analogiques allant « d'aucun problème/non applicable » à « extrêmement grave ». Ce questionnaire évalue spécifiquement la sécheresse, le manque de sensation d'air traversant les fosses nasales, la suffocation, le nez est trop ouvert, les croûtes nasales et la sensation de brûlure nasale. Cet outil est utilisé par les cliniciens afin d'évaluer le syndrome du nez vide (Velasquez et al., 2017).

Le questionnaire NOSE est un outil clinique composé de cinq échelles visuelles analogiques allant de « pas de problème » à « problème grave » pour évaluer l'obstruction nasale. Le questionnaire NOSE évalue la sensation d'avoir le nez plein, le nez bouché ou bloqué, des difficultés à respirer par le nez, de rencontrer des difficultés à dormir et d'avoir une respiration non adéquate pendant l'exercice physique. Cet outil est largement utilisé par les cliniciens pour évaluer l'obstruction des voies respiratoires nasales (Shastri et al., 2023).

L'échelle visuelle analogique est une échelle de réponse psychométrique pouvant être utilisée dans les questionnaires. Elle permet d'obtenir des données subjectives sur la perception du patient sur une question précise, par exemple sa sensation d'obstruction nasale. L'échelle est souvent de 0 à 10. C'est un outil de mesure simple et rapide.

1.6.2 Analyses moléculaires

Dans la quatrième étude, nous avons réalisé la quantification de protéines d'intérêt, soit des récepteurs trigéminaux et des marqueurs inflammatoires, au niveau de biopsie de la muqueuse nasale par western blot. Cette technique est bien établie et largement utilisée pour la détection et l'analyse des protéines. Cette méthode repose sur la séparation et l'identification des protéines d'intérêt (Mishra et al., 2017). Plus précisément, dans cette technique, un mélange de protéines est séparé selon le poids moléculaire sur un gel, puis transféré sur une autre membrane afin de réaliser la révélation de la protéine d'intérêt à l'aide d'un anticorps. Une semi-quantification peut-être réalisée en fonction de la grosseur de la bande d'intérêt visible (les protéines forment une bande lors de la révélation) (Mahmood et Yang, 2012). La méthodologie spécifique à nos échantillons est décrite dans le chapitre 5 de cette thèse.

Chapitre 2 – Article 1: Chemosensory decrease in different forms of olfactory dysfunction

Chloé Migneault-Bouchard¹, B.Sc.; Julien Wen Hsieh^{2,3}, MD; Marianne Hugentobler³, Johannes Frasnelli^{1,4}, MD*; Basile Nicolas Landis³, MD*

1. Research Chair in Chemosensory Neuroanatomy, Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR), Trois-Rivières, Quebec, Canada
2. Department of Clinical Neuroscience, Geneva University Hospitals (HUG), Geneva, Switzerland
3. Rhinology-Olfactology Unit, Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, Geneva University Hospitals (HUG), Geneva, Switzerland
4. Research Center of the Sacré-Coeur Hospital, Montréal, Quebec, Canada

*Authors contributed equally

Article publié dans *Journal of Neurology* :

Migneault-Bouchard, C., Hsieh, J. W., Hugentobler, M., Frasnelli, J. et Landis, B. N. (2020). Chemosensory decrease in different forms of olfactory dysfunction. *J Neurol*, 267(1), 138-143. doi: 10.1007/s00415-019-09564-x

Contribution des auteurs : La conception, la planification ainsi que le développement du protocole de recherche ont été réalisés par B.N. Landis, J. Frasnelli ainsi que moi-même. M. Hugentobler et B.N. Landis ont effectué le processus de demande éthique, le recrutement et la collecte des données. J'ai réalisé les analyses des données en collaboration avec J. Frasnelli. J'ai rédigé la première version du manuscrit qui a été révisée et approuvée par l'ensemble des auteurs.

Mise en contexte : La première étude cherche à examiner les répercussions d'une dysfonction olfactive aux étiologies variées, telles que post-traumatique, idiopathique, post-infectieuse et RSC, sur deux sens chimiques spécifiques, à savoir le goût et le système trigéminal intranasal. Elle offre ainsi une opportunité d'explorer l'interaction entre le système trigéminal et le système olfactif en cas de pathologie. Nous émettons l'hypothèse selon laquelle la diminution de la réponse olfactive s'accompagne d'une diminution proportionnelle de la réponse trigéminal et gustative.

Abstract:

The aim of this study is to investigate the effect of olfactory dysfunction (OD) on the two other chemical senses, namely gustation and the intranasal trigeminal system.

Taste and trigeminal function were analyzed in a retrospective cross-sectional study of 178 participants with OD (n= 78 posttraumatic, n= 42 idiopathic, n= 27 postinfectious and n= 31 chronic rhinosinusitis (CRS) OD). All patients had been investigated for OD at our smell and taste outpatient clinic. Evaluation of olfaction was performed by means of the Sniffin' Sticks test (odor threshold, odor discrimination and odor identification), whereas gustatory function was assessed with the Taste Strips test and the intranasal trigeminal sensitivity by means of the lateralization task.

The degree of olfactory impairment was found to depend of the cause of OD, but not of patients' age. Patients with posttraumatic OD showed lower olfactory function than patients with idiopathic, postinfectious and CRS OD ($p=0.01$). Gustatory and trigeminal sensitivity in turn depended on age rather than the cause of olfactory dysfunction. Partial correlations between olfactory, gustatory and trigeminal scores, with age as covariate, were significant, showing a decrease of taste and trigeminal function proportional to the OD ($p < 0.05$).

The present data suggest that the three chemical senses are closely connected for humans underlining that in case of OD the remaining chemical senses (taste, trigeminal function) tend to decrease rather than compensate as this is seen for sensory loss in other modalities. This finding has direct clinical implications and importance when dealing with smell and taste disorders.

Keywords:

Olfactory, Gustatory, Trigeminal, Chemosensory Interaction, Chemical senses

Introduction:

Humans have three senses enabling them to decode their molecular environment. These are olfaction, taste and intranasal trigeminal function. Related to their stereo-chemical functioning with molecule-receptor interaction, they are often summarized as the chemical senses. In daily life, but also on a cerebral level, these three senses are often simultaneously activated and share common brain areas for processing [28]. Flavor perception is mainly the result of the integration from these three different chemosensory channels. Perception of breathing is the result of olfactory and trigeminal inputs generated at the nasal level. Amongst the chemical senses, olfaction exerts a key function in oral or nasal perception as the system with the widest range of different possible perceptions, whereas taste and trigeminal inputs considerably modulate olfactory interpretation. Olfaction, taste and trigeminal function interact mutually in healthy individuals [3, 7, 25].

In contrast to other sensory systems, the chemical senses seem to interact differently. While sensory loss (e.g., blindness) is typically associated with cross-modal compensation (e.g., heightened auditory acuity) [31], reduced function in one of the chemical senses is typically associated with reduced sensitivity in the other chemosensory systems as well [21].

Olfactory dysfunction (OD; anosmia, hyposmia) affects up to 20% of the general population and is the most common form of impaired chemosensory function [20]. OD is therefore much more common than ageusia and absence of trigeminal perception, which are very rare conditions [15]. Most frequent causes relate to (1) sinonasal problems, (2) upper respiratory tract infections, (3) head trauma or (4) idiopathic, meaning that no underlying cause could be found [15].

A clinically relevant question is how OD influences the remaining chemical senses, taste and trigeminal function. Many patients with OD suffer from poor recognition of their condition and struggle with medico-legal and insurance issues [22]. A simplistic but still widespread concept is that patients with olfactory loss should be able to recognize taste or trigeminal stimuli as healthy subjects do. In the contrary case this is often interpreted as malingering by health professionals. Finally, general impairment in chemical perception that is not only restricted to OD makes these patients more prone to be a victim of hazardous events such as eating spoiled food or not

detecting burnt cooking [27]. The current literature on consequences of OD on the other chemical senses has mostly focused on one, but not both remaining senses, and rarely distinguished between different causes of OD [12, 21, 32]. Therefore we set out to investigate this issue more closely by analyzing all three chemical functions in a group of patients with OD. As all four major forms of OD (namely posttraumatic, following a viral infection of the upper respiratory tract, linked to chronic rhinosinusitis, and idiopathic) show very different reductions of olfactory sensitivity, we aimed to see if taste and trigeminal function were affected proportionally in OD patients.

Materials and methods:

This retrospective cross-sectional study was carried out in the smell and taste outpatient clinic of the department of Otorhinolaryngology of Geneva University Hospitals. The study was approved by the institutional ethics review board and conducted according to the Declaration of Helsinki on Biomedical Research Involving Human Subjects (IRB approval N°: 13-161).

Participants:

The chemosensory data of one hundred seventy-eight patients with olfactory dysfunction were included (82 women, mean age of 48.22 ± 17.41 ; 96 men, mean age of 45.51 ± 15.97) ranging from 15 to 84 years old. The etiology of olfactory dysfunction was posttraumatic (n=78), idiopathic (n=42), postinfectious (n=27) and chronic rhinosinusitis (n=31). Olfactory diagnosis was established according to the current recommendations for smell impairment [16]. All patients had full ENT examination including nasal endoscopy. Of the 178 included patients, full data set for all modalities was available for 124 (posttraumatic, n=67; idiopathic, n=32; postinfectious, n=16; chronic rhinosinusitis, n=9). For the remainder (n=54) taste was not assessed.

Chemosensory Testing:

Olfactory function: All patients had been tested by means of a well established and validated orthonasal psychophysical smell test (Sniffin' Sticks, Burghart, Wedel, Germany) [26]. All patients underwent the extended test battery comprising olfactory threshold, discrimination and

identification. The composite score of these three tests, called TDI score (for threshold, discrimination, identification), allows for classification into anosmia (TDI score below 16), hyposmia (TDI score between 16 and 30.5) or normosmia (TDI score above 30.5) [26]. A total of 44 patients were tested for both sides separately. For these cases, we computed an overall TDI score by the summing the results of the better score for each nostril, according to established procedures [1, 10, 26].

Gustatory function was assessed by means of the Taste Strips test (Burghart, Wedel, Germany), described previously [23]. The test is based on filter paper strips which are soaked with four tastes (sweet, sour, salty, and bitter) in four different concentrations. A total of 32 taste strips were randomly presented on the left and right side of the anterior third of the extended tongue. Participant had to identify the tastes with the help of a list of four descriptors (sweet, sour, salty, and bitter; forced choice). The summation of the correct answers was used to obtain an estimate of gustatory function (taste score) [23]; scores can range between 0 and 32.

Intranasal trigeminal function was assessed using the lateralization task, according to methods described previously [14]. Two identical squeeze bottles (total volume 250 ml) were presented simultaneously to each patient's nostrils. One bottle contained the target odor (30 ml of eucalyptol, Sigma-Aldrich, Switzerland); the other bottle contained 30 ml of odorless propylene glycol. Two air puffs were delivered by pressing the two bottles at the same time, with one entering one nostril, and the other entering the other nostril. The patient's task was to indicate to which nostril the stimulus had been presented. A total of 40 pseudo-randomized stimuli were applied at an interval of 30-40 seconds between each stimulation; patients were blindfolded in order not to have any visual cues. After each stimulation, participants were asked to identify the nostril to which the target had been presented (forced choice). Each correct answer was counted as point. The sum of correct identifications was used to estimate trigeminal sensitivity; scores can range between 0 and 40. Since each nostril was stimulated 20 times, we were able to compute scores for individual nostrils as well.

Statistical analysis:

Data analyses were carried out using SPSS 25.0 (SPSS inc., Chicago, IL, USA).

Participants were separated into four major OD groups: posttraumatic OD, idiopathic OD, postinfectious OD, and chronic rhinosinusitis related OD. First, we performed a repeated measures ANOVA on scores with *group* (4 levels; posttraumatic, idiopathic, postinfectious, CRS) and *sex* (2 levels; women, men) as within subject factors and *modality* (3 levels; olfaction, gustation, trigeminal system) as within subject factor and *age* as a covariate. To disentangle interactions, we subsequently performed three univariate ANOVA (one per modality), with *group* (4 levels; posttraumatic, idiopathic, postinfectious, CRS) as within subject factor and *age* as a covariate. For significant effects we ran post-hoc t-tests with Bonferroni-Holm corrections for multiple comparisons.

Second, we examined whether scores for the different modalities were correlated by computing Pearson's partial correlations between scores for olfactory, gustatory, and trigeminal function with age as covariate.

Third, in patients for whom results for individual nostrils were available, we examined whether scores for individual nostrils for olfactory function (TDI) / olfactory threshold and lateralisation test were correlated by computing Pearson's partial correlations with age as covariate. The alpha value was set to 0.05.

Results:

Descriptive statistics: Average scores and standard deviation for the three modalities are presented for the four groups separately in Table and Figure 2-1.

Table 2-1. Descriptive statistics, average scores and standard deviation for the three modalities for the four groups.

		N	Mean	Std. Deviation
TDI score	Posttraumatic	78	14.37	7.33
	Idiopathic	42	19.52	9.48
	Postinfectious	27	23.21	7.86
	CRS	31	24.35	10.66
	Total	178	18.67	9.45
Lateralisation score	Posttraumatic	78	28.59	8.37
	Idiopathic	42	29.40	7.84
	Postinfectious	27	31.15	5.63
	CRS	30	32.20	6.26
	Total	177	29.95	7.59
Taste strips score	Posttraumatic	67	18.00	7.68
	Idiopathic	32	19.75	6.98
	Postinfectious	16	19.44	6.51
	CRS	9	23.00	3.75
	Total	124	18.98	7.18

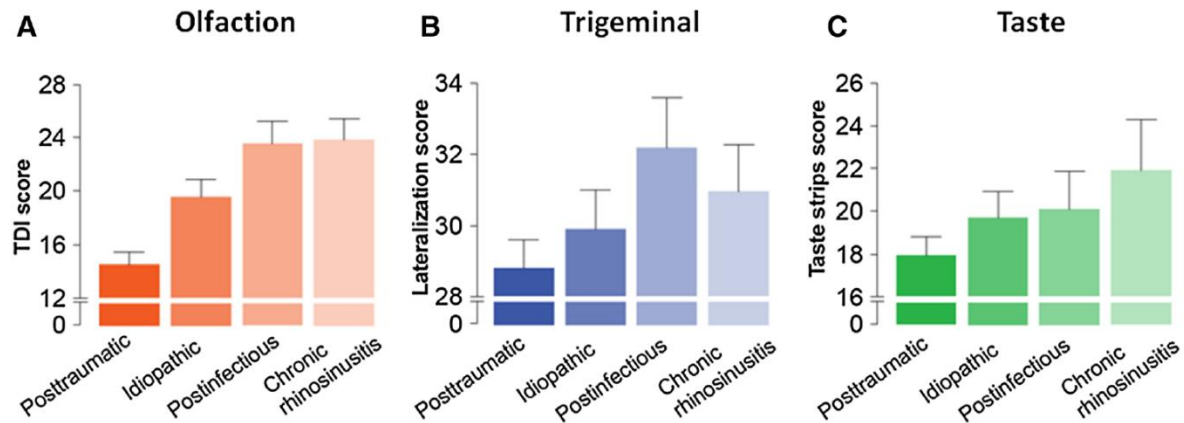


Figure 2-1. Psychophysical test results (mean and standard deviation) according to the underlying OD causes for (A) olfaction, (B) trigeminal, and (C) taste function: A) Means of TDI scores for posttraumatic OD, idiopathic OD, postinfectious OD and CRS OD. B) Means of lateralisation scores for posttraumatic OD, idiopathic OD, postinfectious OD and CRS OD. C) Means of taste scores for posttraumatic OD, idiopathic OD, postinfectious OD and CRS OD.

The repeated measures ANOVA yielded significant main effects of *cause* ($F(3,115) = 3.955$; $p=0.010$), *modality* ($F(1,907) = 27.802$; $p<0.001$) and *age* ($F(1,115) = 10.823$; $p=0.001$). We further observed significant interactions of *modality* and *cause* ($F(5,722) = 2.917$; $p = 0.010$) and of *modality* and *age* ($F(1,907) = 5.073$; $p=0.008$). There was no effect of sex.

To disentangle the interaction between *modality* and *cause*, we carried out three separate univariate ANOVA, one for each modality. For the olfactory score, we observed a significant main effect of *cause* ($F(3,173) = 13.067$; $p<0.001$), but no effect of *age*. Post-hoc comparisons indicated that patients from the posttraumatic group scored significantly lower (vs postinfectious $p<0.001$; vs CRS: $p<0.001$; vs idiopathic: $p=0.012$) than the other three groups; we did not observe any other group difference. For the gustatory score we observed a significant effect of *age* ($F(1,119) = 4.598$; $p=0.034$), but no effect of *cause*. Finally, for the trigeminal score, we observed a significant effect of *age* ($F(1,172) = 16.942$; $p<0.001$) but no effect of *cause*.

We next computed partial correlations between olfactory, trigeminal and gustatory scores, with age as covariate. All three scores were significantly correlated to each other (Table 2-2).

Table 2-2. Correlation between olfactory, trigeminal and gustatory scores, with age as covariate

		Gustatory score	Trigeminal score (lateralization score)
Olfactory score (TDI score)	r	0.193	0.245
	p	0.033	0.006
Gustatory score (Taste strips score)	r		0.357
	p		<0.001

Finally, we examined whether one-sided olfactory and trigeminal scores were correlated in those patients that were tested for each nostril separately (subset of 44 patients only). TDI (threshold) scores were correlated between left and right nostril (all $p < 0.001$), as were lateralization scores for left and right nostril ($p = 0.001$). However, TDI (threshold) scores and lateralization scores were not correlated for a given nostril.

Discussion:

The main finding of the present study is that the degree of olfactory impairment in patients with acquired OD is correlated with both gustatory and trigeminal function. Thus, taste and intranasal trigeminal sensitivity seem to decrease proportionally to the degree of olfactory dysfunction regardless of the underlying cause (Figure 2-1). A second finding is that severity of olfactory dysfunction depends largely of the underlying cause. This has already been reported previously and confirmed by our data, showing that trauma produces a largest olfactory impairment followed by idiopathic and to a lesser extent post-infectious and sinonasal-related origins [9]. Trigeminal and gustatory sensitivity however, depend less on the cause of olfactory dysfunction, but rather on age. This is also in line with previous reports [14, 23].

The present data support and are in line with the majority of reports on acquired olfactory impairment and its effect on the other two chemical senses [12-13, 21]. These studies

investigated either trigeminal function or taste function separately in patients with olfactory dysfunction. The present study extends this by comparing all three modalities in a large sample size. Although crossmodal impairment is not found in all reports [32], it appears to be a rather constant finding when investigating patients with an acquired chemosensory dysfunction. This is in contrast to patients with congenital anosmia who exhibit unchanged trigeminal and gustatory function [11, 24].

Interactions between the chemical senses, and more specifically amplifying effects between smell, taste and trigeminal function in healthy individuals have been known for decades [2]. Different factors such as congruency and context [7, 17] determine whether input in one sense enhances or suppresses information in the other. Together with the present finding it is a further argument for the hypothesis that the chemical senses rarely function individually but share a lot of common processing [25].

The present results are cross-sectional and obtained in a clinical population with acquired dysfunction. Our findings therefore do not provide any elements for the location where the interaction takes place. Also, our data do not give insight to the mechanism leading to reduced gustatory and trigeminal sensitivity. Different hypotheses can be put forward: endings of the trigeminal nerve can be found in the olfactory mucosa [6]; in rodents some have been found to re-enter the central nervous system and to terminate within the olfactory bulb [29], giving rise to potential interaction between both systems [6]. Further, all three sensory systems provide input to the orbitofrontal cortex and the insula [28], which therefore may be alternative or additional sites of interaction. It is therefore still unclear whether the mutual interaction is due to peripheral or central effects or even both.

Our findings are particularly important for clinicians dealing with olfactory dysfunction. They should be aware that olfaction, taste and trigeminal function are connected and that olfactory dysfunction may affect the other chemosensory systems as well. This has significant consequences: patients who suffer from olfactory dysfunction may have a lower taste and trigeminal perception, which may impact their quality of life. Further, some patients are evaluated in a legal context, e.g., for insurance claims. Considering the present data, reporting of

reduced taste or trigeminal function in OD patients may no longer be a clear argument for suspecting the patient to malingering or aggravate. Even though the observed mutual decrease is rather small and may therefore be subclinical, it is significant, clearly present and overall related to the degree of olfactory impairment. Recent clinical findings of reduced taste sensitivity in posttraumatic [4] and idiopathic Parkinson's disease patients [5] seem to further confirm the present findings.

Reduced trigeminal sensitivity may also be relevant in our understanding how reduced olfactory function is connected to the perception of reduced nasal airflow [19]. In fact, menthol normally enhances the airflow perception leading to a feeling of unblocked nose, but olfactory dysfunction is associated with a decreased perception of coolness caused by menthol [30]. Further, decreased perception of intranasal airflow leading to a feeling of nasal obstruction, also called empty nose syndrome, is associated with decreased olfactory function [18]. Thus, crossmodal effects may be more frequently related to clinical complaints than previously thought.

The reasons of why chemical senses decrease mutually remains open. In contrast to the compensatory interaction found for vision, audition and touch, other mechanisms seem to take place amongst the chemical senses. This might be related to the close functional and anatomical relation between the senses. Structural impairment or reduced input to the orbitofrontal regions due to OD might impair the neuronal substrates necessary for taste and chemical trigeminal function. In case of trauma patients, who exhibit the most marked dysfunction, it might be argued that the trauma itself might have damaged the orbitofrontal cortex [8] or affected taste and trigeminal afferents.

A primary limitation of the study is the absence of a control group consisting of individuals with normal olfactory function, which is due to the retrospective cross-sectional study character. The second limitation is the absence of a group of patients suffering from neurodegenerative disorders like Parkinson's. This group as well was not included due to the retrospective cross-sectional study character. Previous studies have determined that patients with Parkinson's disease have a decrease in smell but not of trigeminal function [33]. Taste function has been

reported to be decreased in patients with Parkinson's disease, suggesting that also in OD due to neurodegenerative disease chemosensory interaction may occur.

This study sheds light on common decrease in chemosensory sensitivity in different forms of olfactory dysfunction. It suggests that the degree of olfactory impairment influences the remaining chemical senses. Our findings have a clinical and legal impact and also raise questions about the neural correlates of chemosensory interactions. In future studies, the impact of chemosensory interaction and its decrease in disease state on quality of life of concerned patients needs to be addressed.

Acknowledgments: This study was supported by Mitacs Globalink scholarship (CMB, IT13349), the Fonds de Recherche du Québec – Santé (JF), the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (JF), and the Chaire de Recherche UQTR en Neuroanatomie Chimiosensorielle (JF). BNL was supported by a grant of the Foundation AURIS (<http://fondationauris.org>).

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

References:

1. Betchen SA, Doty RL (1998) Bilateral detection thresholds in dextrals and sinistrals reflect the more sensitive side of the nose, which is not lateralized. *Chem Senses* 23:453-457
2. Cain WS (1974) Contribution of the trigeminal nerve to perceived odor magnitude. *Ann N Y Acad Sci* 237:28-34.
3. Cain WS, Murphy CL (1980) Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation. *Nature* 284:255-257
4. Cecchini MP, Cardobi N, Sbarbati A, Monaco S, Tinazzi M, Tamburin S (2018) Post-traumatic taste disorders: a case series. *J Neurol* 265:836-844
5. Cecchini MP, Fasano A, Boschi F, Osculati F, Tinazzi M (2015) Taste in Parkinson's disease. *J Neurol* 262:806-813
6. Daiber P, Genovese F, Schriever VA, Hummel T, Mohrlen F, Frings S (2013) Neuropeptide receptors provide a signalling pathway for trigeminal modulation of olfactory transduction. *Eur J Neurosci* 37:572-582
7. Dalton P, Doolittle N, Nagata H, Breslin PA (2000) The merging of the senses: integration of subthreshold taste and smell. *Nat Neurosci* 3:431-432.
8. de Guise E, Gosselin N, Leblanc J, Champoux MC, Couturier C, Lamoureux J, Dagher J, Marcoux J, Maleki M, Feyz M (2011) Clock drawing and mini-mental state examination in patients with traumatic brain injury. *Applied neuropsychology* 18:179-190
9. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB, 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* 117:519-528.
10. Frasnelli J, Livermore A, Soiffer A, Hummel T (2002) Comparison of lateralized and binasal olfactory thresholds. *Rhinology* 40:129-134.

11. Frasnelli J, Schuster B, Hummel T (2007) Subjects with congenital anosmia have larger peripheral but similar central trigeminal responses. *Cereb Cortex* 17:370-377
12. Gudziol H, Schubert M, Hummel T (2001) Decreased trigeminal sensitivity in anosmia. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 63:72-75.
13. Hummel T, Barz S, Lotsch J, Roscher S, Kettenmann B, Kobal G (1996) Loss of olfactory function leads to a decrease of trigeminal sensitivity. *Chem Senses* 21:75-79
14. Hummel T, Futschik T, Frasnelli J, Huttenbrink KB (2003) Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicol Lett* 140-141:273-280.
15. Hummel T, Landis BN, Huttenbrink KB (2011) Smell and taste disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 10:Doc04
16. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Holbrook E, Hong SC, Hornung D, Huttenbrink KB, Kamel R, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Leopold DA, Macchi A, Miwa T, Moesges R, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Passali GC, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VJ, Rombaux P, Roth Y, Schlosser RA, Shu B, Soler G, Stjarne P, Stuck BA, Vodicka J, Welge-Luessen A (2017) Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology* 54:1-30
17. Kobal G, Hummel C (1988) Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 71:241-250.
18. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Chatziavramidis A, Ikonomidis C, Markou K (2017) Intranasal trigeminal function in patients with empty nose syndrome. *Laryngoscope* 127:1263-1267
19. Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS (2003) Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* 28:691-694.

20. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T (2004) A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *Laryngoscope* 114:1764-1769.
21. Landis BN, Scheibe M, Weber C, Berger R, Bramerson A, Bende M, Nordin S, Hummel T (2010) Chemosensory interaction: acquired olfactory impairment is associated with decreased taste function. *J Neurol* 257:1303-1308
22. Landis BN, Stow NW, Lacroix JS, Hugentobler M, Hummel T (2009) Olfactory disorders: the patients' view. *Rhinology* 47:454-459
23. Landis BN, Welge-Luessen A, Bramerson A, Bende M, Mueller CA, Nordin S, Hummel T (2009) "Taste Strips" - a rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *J Neurol* 256:242-248
24. Laska M, Distel H, Hudson R (1997) Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. *Chem Senses* 22:447-456
25. Lundstrom JN, Gordon AR, Wise P, Frasnelli J (2012) Individual differences in the chemical senses: is there a common sensitivity? *Chem Senses* 37:371-378
26. Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hahner A, Hummel T (2019) Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276:719-728
27. Pence TS, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM (2014) Risk factors for hazardous events in olfactory-impaired patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140:951-955
28. Rolls ET (2005) Taste, olfactory, and food texture processing in the brain, and the control of food intake. *Physiol Behav* 85:45-56.
29. Schaefer ML, Bottger B, Silver WL, Finger TE (2002) Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: a potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. *J Comp Neurol* 444:221-226
30. Schriever VA, Hummel T (2015) Subjective changes in nasal patency after chewing a menthol-containing gum in patients with olfactory loss. *Acta Otolaryngol* 135:254-257

31. Simon HJ, Levitt H (2007) Effect of dual sensory loss on auditory localization: implications for intervention. *Trends in amplification* 11:259-272
32. Stinton N, Atif MA, Barkat N, Doty RL (2010) Influence of smell loss on taste function. *Behav Neurosci* 124:256-264
33. Tremblay C, Durand Martel P, Frasnelli J (2018) Chemosensory perception is specifically impaired in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 57:68–71

Chapitre 3 – Article 2: Trigeminal impairment in treatment-refractory chronic nasal obstruction

Short running title: Evaluation of Chronic Nasal Obstruction

Chloé Migneault-Bouchard¹, B.Sc.; Franciscus Johannes Maria Boselie ², MD; Marianne Hugentobler³; Basile Nicolas Landis³, MD*; Johannes Frasnelli^{1,4}, MD*

1. Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR), Trois-Rivières, Qc, Canada
2. Head and Neck Surgery Unit, Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, Geneva University Hospitals (HUG), Geneva, Switzerland
3. Rhinology-Olfactology Unit, Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, Geneva University Hospitals (HUG), Geneva, Switzerland
4. Research Center of the Sacré-Coeur Hospital, Montréal, Qc, Canada

*These authors contributed equally

Article publié dans *Rhinology International Journal* :

Migneault-Bouchard, C., Boselie, F. J. M., Hugentobler, M., Landis, B. N. et Frasnelli, J. (2021). Trigeminal impairment in treatment-refractory chronic nasal obstruction. *Rhinology*. doi: 10.4193/Rhin20.510

Contribution des auteurs : La conception, la planification ainsi que le développement du protocole de recherche ont été réalisés par B.N. Landis, J. Frasnelli ainsi que moi-même. F.J.M. Boselie, M. Hugentobler et B.N. Landis ont effectué le processus de demande éthique, le recrutement et la collecte des données. J'ai réalisé les analyses des données en collaboration avec B.N. Landis et J. Frasnelli. J'ai rédigé la première version du manuscrit qui a été révisée par F.J.M. Boselie, B.N. Landis et J. Frasnelli. L'approbation finale du manuscrit a été réalisée par l'ensemble des auteurs.

Mise en contexte : Les patients atteints d'une ONC anatomiquement inexplicée et réfractaire au traitement médical représentent un défi pour le diagnostic et le traitement pour les cliniciens. L'ONC peut résulter d'une perception perturbée du flux d'air nasal par le système trigéminal intranasal. La deuxième étude cherche à évaluer si la sensibilité trigéminal intranasale est corrélée à la plainte d'obstruction nasale rapportée chez ces patients souffrant d'une ONC.

Abstract

Background: Patients with anatomically unexplained, chronic nasal obstruction (CNO) that is refractory to medical treatment pose a challenge for clinicians. A surgical solution, addressing mechanical obstacles, is unsuited for these patients. CNO may result from disrupted airflow perception due to activation of the intranasal trigeminal system; therefore, aim of this study is to evaluate if intranasal trigeminal function of these CNO patients is decreased.

Methods: In this retrospective cross-sectional study, we compared 143 CNO patients and 58 healthy volunteers, between 18 to 80 years old. We assessed nasal patency by means of rhinomanometry (RM) and measured susceptibility of intranasal trigeminal system by the trigeminal lateralization task (TLT).

Results: TLT scores were significantly lower in CNO patients compared to controls ($p < 0.001$), but RM scores were not different between groups. Accordingly, TLT allowed to identify CNO patients with an accuracy of the area under the curve (AUC) of 0.78, while the value for RM was at chance (AUC=0.47). CNO patients showed normal reaction to vasoconstrictive agents with significantly lower RM values after Xylomethazoline application.

Conclusion: Results suggest that reported nasal obstruction in CNO patients without any obvious anatomical obstacle and resistant to medical treatment may be linked to decreased perception of nasal airflow rather than physical obstruction. In this subset of CNO patients, trigeminal testing more adequately reflects the reported obstruction than nasal resistance assessment does. In future studies, the relation of the trigeminal status and the subjective sensation of nasal obstruction needs to be addressed with validated patient rated outcome measures (PROMs).

Keywords: Airflow perception, Nasal Obstruction, Rhinomanometry, Trigeminal System

Level of Evidence: IV

Introduction

Chronic nasal obstruction (CNO) is one of the most common complaints in ENT practice (1). For clinicians, the evaluation of CNO is therefore of considerable importance but can present a challenge. There are several aetiologies for CNO, including structural deformities, such as septal deviation, and chronic infection or inflammation, such as chronic rhinosinusitis (2, 3). To complicate things, nasal obstruction can also be the results of a combination of causes (i.e. anatomical variations in combination with chronic inflammation) (3, 4). Depending on the cause, CNO can be treated using surgical, medical (e.g., decongestants or nasal steroids) or combined approaches. Nevertheless, in some cases, no major anatomical deformity or obstructive mucosal inflammation is present to explain the reported CNO, and most empirical treatment attempts with topical agents and surgery fail to solve the CNO. As a result, patients continue to complain about CNO (5, 6), which is frustrating for patients and caregivers alike. Some of these patients undergo multiple surgeries with an increasing risk of developing empty nose syndrome (7). It has been suggested that an altered perception of nasal patency in CNO may be caused by altered afferent neural pathways responsible for airflow perception (4). Low intranasal trigeminal function seems to predict poor postoperative satisfaction after septal surgery (8), underling the implication of airflow perception in nasal obstruction.

Nasal patency is perceived via the activation of multimodal receptors on the trigeminal nerve, which respond to temperature changes as well as mechanical or chemical stimulation, such as menthol or eucalyptol. Thus, exposure to menthol causes the same sensation of cooling as does increased airflow (9). The trigeminal system is not limited to the perception of cooling, but also allows for the perception of warmth, burning, stinging, or tickling by volatile substances (10, 11). In other words, perceptions from the nasal mucosa are possible through a specific interaction of chemical substances with receptors of the trigeminal nerve in the nasal cavity, which also respond to temperature changes (12, 13).

Whereas nasal resistance, measured by means of rhinomanometry (14), is suitable in assessing mechanical obstruction, such as caused by anatomical deformity or inflammation, it may, however, not be appropriate in the evaluation of refractory CNO. Since no obvious mechanical or

inflammatory obstruction is present in these treatment refractory CNO patients, their complaints may rather be caused by an impairment of the afferences of the trigeminal system (9). If this is so for that particular subset of CNO patients, it would be important to identify decreased trigeminal function in order to avoid further surgeries and turn away the focus of endless seeking for a mechanical explanation. This may also open the way for a more suitable patient counseling in these particular patients by giving a sensory explanation to their complaint.

Currently, the best method to assess sensitivity of the trigeminal system is the trigeminal lateralization task (TLT) (15). In this test, participants need to identify the nostril stimulated with a trigeminal stimulus such as menthol or eucalyptol in a monorhinal stimulation paradigm. The task is based on the fact that the localization of an odorant is possible only if it simultaneously stimulates the trigeminal nerve (16). In fact, patients with subjectively reduced nasal patency due to chronic rhinosinusitis, with no anatomical obstruction, exhibit reduced scores in the TLT while showing normal RM scores (17). The measurement of intranasal trigeminal function remains however a clinically unsatisfactorily solved issue. Many valid methods have been proposed but unfortunately have not yet found their way into routine clinical practice for diverse reasons (13, 18, 19). We therefore set out to compare nasal patency (RM) and trigeminal susceptibility (TLT) in a subset of CNO patients without an anatomical deformity, refractory to topical treatments, that were referred to our tertiary center for further treatment. Specifically, the aims of the study were (1) to compare scores of these CNO patients and healthy controls for RM and TLT, (2) to assess the efficiency of each method to correctly classify CNO patients and (3) to validate RM measurements by comparing scores before and after application of decongestant nasal spray.

Materials and methods

We carried out this retrospective cross-sectional study in the department of Otolaryngology of Geneva University Hospitals. The study was conducted according to the guidelines of Helsinki on Biomedical Research Involving Human Subjects. The study was approved by the institutional ethics review board (IRB approval N°: 2019-00601).

Participants:

The study involved 154 patients with a single and main complaint of chronic nasal obstruction (CNO) without any other rhinological symptom and 62 healthy controls. After exclusion of 15 outliers (11 patients, 4 controls) in either rhinomanometry or the measurements of trigeminal sensitivity, the overall sample consisted of 143 patients (51 women, mean age of 44 ± 14 ; 92 men, mean age of 43 ± 14) and 58 controls (38 women, mean age of 39 ± 10 ; 20 men, mean age of 42 ± 11). Another common complaint was that all patients were either referred or previously treated at our tertiary center with topical treatments (steroids, ointments, salt water, etc.) and sometimes oral systemic treatment (mainly steroids) without any satisfactory outcome. Most CNO patients had undergone previous surgery for CNO (0 operations, $n=36$; 1 operation, $n=66$; 2 operations, $n=36$; 3 operations and more, $n=5$) – which had been unsuccessful in solving their complaints – and were referred for further treatment for their ongoing complaint of nasal obstruction. No CNO patient had any signs or symptoms of sinusitis as assessed by endoscopy or CT. Since there is no general agreement in the community on the standard of diagnostic tools, rather than following a uniform algorithm, the diagnostic tools were chosen for each patient individually by the ENT-surgeon (BNL) based on clinical criteria. Specifically, all patients, had full ENT examination including nasal endoscopy that ruled out any anatomical deformity or mucosal inflammation that could explain the CNO. Healthy controls were recruited by investigators in the ENT department. All healthy controls had full ENT evaluation including nasal endoscopy to exclude nasal diseases. Nevertheless, we did not exclude participants with a slight septum deviation. Of the 143 included patients with CNO, full data set for RM and TLT was available for 139 (RM, $n=139$; TLT, $n=140$).

Methods:

Rhinomanometry (RM): We assessed nasal airway resistance using RM (Rhinomanometer 300, ATMOS Medizin Technik, Germany), according to methods described previously (20). It consists of measuring the difference in pressure and airflow between the posterior and anterior part of the nose during inspiration and expiration. Participants were seated, with a face mask that covered their mouth and nose. A tube taped to one of the nostrils was used to measure the

anterior nasal pressure. Resistance in each of the nasal passages is measured separately. Nasal resistance was measured with a pressure difference of 150 Pa. We performed 2 measurements of RM; one measurement before and one measurement 15 minutes after administration of vasoconstrictor decongestant nasal spray (Xylometazoline HCl 1mg/ml).

Although RM is well established (14, 20, 21), we compared patients with and derived normative values from an age and gender matched control group. We therefore derived normative values from the control group. The 90^e percentile of the control group was used to classify each case as pathological or non-pathological for each nostril separately. We considered a patient's score to be pathological if one of the two values was above the 90^e percentile of the control group (cut off scores left nostril: 0.75 Pa*sec/mL; right nostril: 0.87 Pa*sec/mL).

Trigeminal lateralization task: We assessed trigeminal function using the trigeminal lateralization task, according to methods described previously (15). It consists of assessing a participant's ability to detect unilateral stimuli presented to the left or the right nostril. Two identical squeeze bottles (total volume 250 ml) were presented to the participants at the same time, one to each nostril. One of them contained the target odor (30 mL of liquid pure eucalyptol, Sigma-Aldrich, Switzerland); the other bottle contained clean air. A puff of air was delivered by pressing the two bottles at the same time. A total of 40 stimuli of the same concentration, pseudo-randomized and counterbalanced, were applied at an interval of 30-40 seconds between each stimulation. Each nostril was stimulated 20 times. The participants were blindfolded to have no visual cues. After each stimulation, participants were asked to identify the nostril to which the target was presented (forced choice). The sum of correct identifications was used to estimate trigeminal sensitivity; scores could range between 0 and 20 for each nostril.

Although the trigeminal lateralization task is well established (15, 22, 23), there are no normative values available. We therefore derived normative values from the control group the same way as for RM. The 10^e percentile of the control group was used to classify each case as pathological or non-pathological for each nostril separately. We considered a patient's score to be pathological if one of the two scores was below the 10^e percentile of the control group (cut off scores left nostril: 12.8; right nostril: 13.8).

Statistical analysis:

Data analyses were carried out using SPSS 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

First, we analyzed data for potential outliers in RM or TLT scores. We defined outliers as scores that differed more than 3 standard deviations from the group average. If we detected an outlier, we excluded the participant from further analysis. We detected a total of 15 outliers (11 patients – RM, TLT, 4 controls – RM, TLT) which led to the exclusion of 15 participants. Therefore we included data from 143 patients (51 women, mean age of 44 ± 14 ; 92 men, mean age of 43 ± 14) and 58 controls (38 women, mean age of 39 ± 10 ; 20 men, mean age of 42 ± 11).

Then, we analyzed if there was any group difference on average scores for RM and TLT. To do so, we performed two separate repeated measures ANOVA, one for each technique (RM, TLT), with *group* (2 levels: patients, healthy controls) as between subject factor and *side* (2 levels: left nostril, right nostril) as within subject factors. Since data was not normally distributed, we ran Mann-Whitney tests for post-hoc comparisons.

Next, we determined which technique allowed to distinguish between patients and healthy controls. A perfect detector yields pathological values for all patients, and non-pathological ones for all controls. We counted for each technique (RM, TLT) the number of pathological cases in both groups, patients, and healthy controls. We first compared the ratio of pathological/non pathological cases in patients vs healthy controls when using RM or the TLT, by computing separate chi-square tests. Then we compared the ratio of pathological/non pathological cases in the patient group when using RM vs TLT, by means of an additional chi-square test.

Next, we created, for each technique (RM, TLT), Receiver Operating Characteristics (ROC) curves in order to assess the efficiency of both techniques to correctly classify CNO patients. True positive rate (sensitivity) as a function of the false positive rate (1-specificity) are represented by the ROC curve. The Area Under the Curve (AUC) represents the capacity of the test to distinguish the two groups (pathological vs non pathological). An AUC of 0.5 represents an absence of discrimination of the test, i.e., an inability to distinguish patients with and without disease based on the test while an AUC of 0 has a perfect discrimination, but in the wrong direction. It gives

information on the efficacy of the diagnostic tool (nearest to 1 is the best) and allows to quantify the difference in sensitivity and specificity between the two tests.

Finally, we carried out an additional analysis to confirm the validity of the RM measurement. Specifically, we compared, in the CNO patients' group, RM measurements before and after decongestion. To do so, we performed a repeated measures ANOVA on RM scores with *side* (2 levels: left, right) and *congestion status* (2 levels: before and after nasal decongestant) as within subject factors.

We set the alpha value at 0.05 and used a Bonferroni correction for multiple comparisons.

Results

Most CNO patients had undergone previous surgery for CNO (0 operations, n=36; 1 operation, n=66; 2 operations, n=36; 3 operations and more, n=5). The surgeries performed are septoplasty (n=89), turbinoplasty (n=54), turbinectomy (n=28), rhinoplasty (n=24), reposition (n=6), polypectomy (n=2), functional endoscopic sinus surgery (FESS; n=20) and other (n=1). In a surgery more than one type of intervention could be combined.

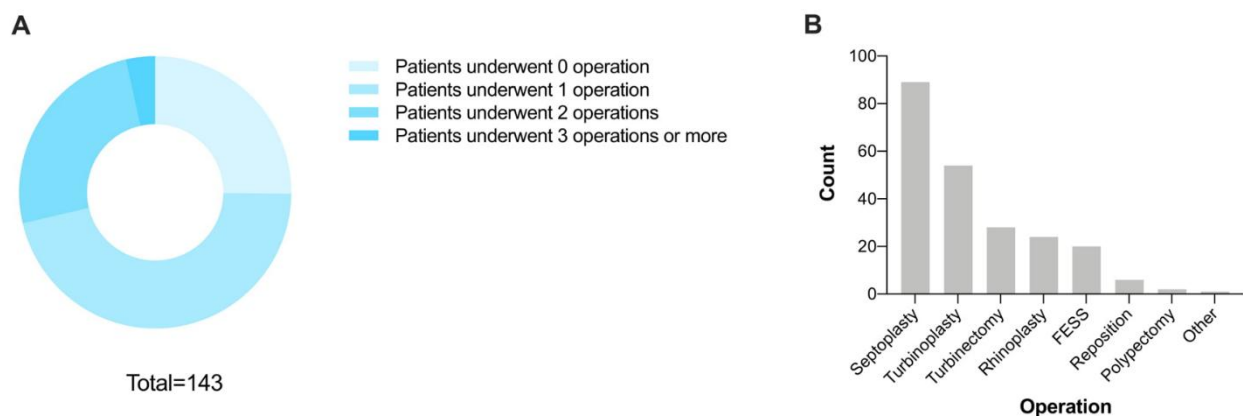


Figure 3-1. Details of the surgical procedures performed on CNO group

Average scores, standard deviation, percentile scores and cut off scores for RM (left, right nostril) and TLT (left, right nostril) are presented in Table 3-1.

Table 3-1. Average scores (standard deviation) for rhinomanometry (RM) and the trigeminal lateralization (TLT) in healthy controls and CNO patients, as well as cut off scores (90th percentile of healthy controls).

	RM (Pa*sec/ml) at 150Pa		TLT (number of correct answers)	
	Left	Right	Left	Right
Healthy (n=58)	0.53 (0.18)	0.57 (0.27)	17.4 (2.83)	17.59 (2.55)
CNO patients (n=140; * :n=139)	0.62* (0.45)	0.65*(0.52)	14.45 (4.71)	13.44 (5.22)
Cut off scores from healthy participants	0.75	0.87	12.8	13.8

*Refers to the number of CNO patients for RM

The ANOVA on RM scores revealed no effect of *group*, *side*, or any interaction (all $p=0.131$). When we carried out the same analysis with TLT scores as dependent variable, we observed a significant main effect of *group* ($F(1.196) = 44.338$; $p<0.001$), but no effect of *side* or any interaction. Post-hoc Mann-Whitney tests indicated that patients scored significantly lower TLT scores than healthy controls for both the left ($U=2475$; $p<0.001$) and the right nostril ($U=2093$; $p<0.001$).

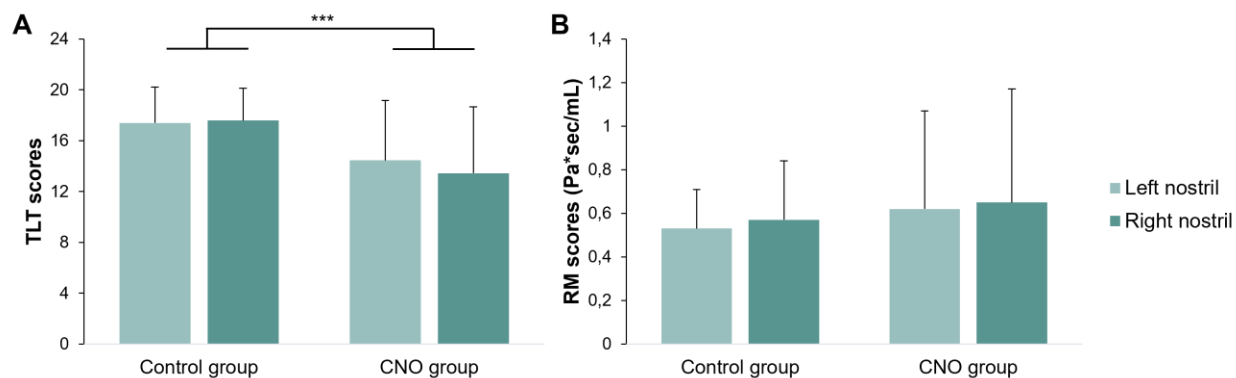


Figure 3-2. Chemosensory tests results of tests according to the groups: A) Means of trigeminal lateralization task for control group and CNO group; and B) Means of rhinomanometry for control group and CNO group.

*** Indicate significant difference of trigeminal lateralization task between control group and CNO group for the left and the right nostril.

Next, we counted the number of cases determined pathological and non pathological in both groups (Table 3-2).

Table 3-2. Number of pathological and non pathological cases for control group and CNO group

	CNO group		Control group	
	Pathological cases	Non-pathological cases	Pathological cases	Non-pathological cases
RM	51 (37%)	88 (63%)	9 (16%)	49 (84%)
TLT	80 (57%)	60 (43%)	10 (17%)	48 (83%)

For both methods, significantly more patients than controls were considered to have pathological scores (chi-square; RM: $p=0.003$; TLT: $p<0.001$). Next, when comparing the distribution of pathological/ non-pathological cases for both techniques within the patient population, significantly more patients were considered to have pathological values when TLT was used than when RM was used (chi square; $p<0.001$).

We then proceeded to the ROC analysis. For RM, the AUC was 0.47; with a cut-off value of 0.54 it yielded a sensitivity of 0.74 and a specificity of 0.41. For TLT the AUC was 0.78; at a cut-off value of 32.5 the sensitivity was 0.78 and the specificity 0.66.

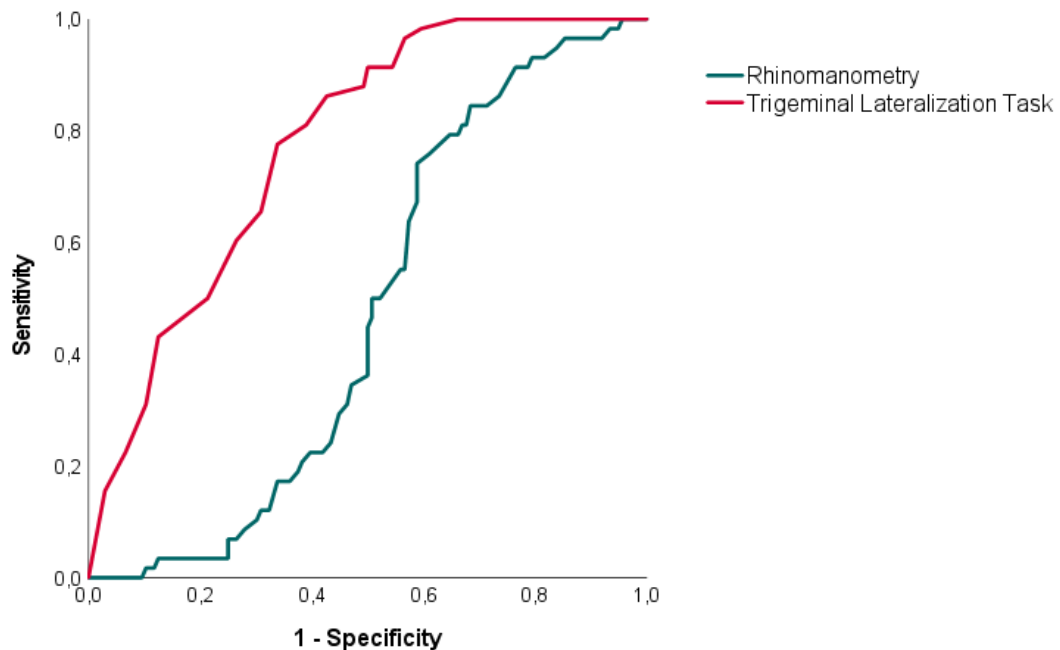


Figure 3-3. Receiver Operating Characteristics curve for the trigeminal lateralization task compared to rhinomanometry

Finally, we evaluated the validity of RM by comparing scores before and after decongestion. RM scores revealed a significant effect of *congestion status* ($F(1.135)=31.651$; $p<0.001$). Decongestion increased nasal patency significantly, as RM average scores before vasoconstriction (left: 0.62 (0.45); right: 0.65 (0.52) Pa*sec/mL) were significantly larger than after vasoconstriction (left: 0.48 (0.37); right: 0.43 (0.23) Pa*sec/mL).

There was no effect of gender in either the patient or control group.

Discussion

The present data suggest that in a subset of patients with CNO that do not have any obvious anatomical deformity, who did not improve with prior surgery or repeated medical treatments, there is a decreased intranasal trigeminal function. The present study does not give a causal answer, but it raises the question to which extent impaired intranasal trigeminal function may contribute to chronic nasal obstruction in this particular subset of patients which all rhinologists are exposed to. Although the analyzed sample was heterogeneous in terms of previous treatments, the included patients were homogenous in their clinical presentation. Anatomically unexplained, refractory CNO and referral for further treatment was the common denominator. As the biggest danger in such patients is to perform another, often unsuccessful, surgery, our goal was to further investigate several aspects of the complaint in these patients in order to better understand the so far mysterious CNO. With the present results we have the feeling that clinicians, who are faced with such particular CNO patients, should consider trigeminal testing, besides the other, traditional, physical resistance and flow measurements. The trigeminal lateralization task thus may be a clinically helpful tool to identify patients suspected to suffer from an anatomically unexplained CNO refractory to medical treatment.

In the CNO patients of the present study, the sensitivity/specificity of TLT for this condition was higher than for RM suggesting that CNO is more associated to airflow sensitivity than to mechanical obstruction. The AUC of the tests highlight the better capacity to distinguish the two groups (pathological vs non pathological) using the TLT (AUC=0.78) compared to the RM which is not able to discriminate the two groups (AUC=0.47). The normative values obtained in controls were used to classify each case as pathological or non-pathological for each nostril separately in CNO group. A patient is pathological if one of the two values is not in the range of the normative values, i.e., above the 90^e percentile for RM and below the 10th percentile for TLT of the control group. By using RM only 37% of CNO patients are correctly classified as pathological, whereas the trigeminal lateralization task allowed to correctly identify 57% of CNO patients as pathological.

The sensation of nasal obstruction is multifactorial. Many parameters can influence nasal airflow, such as anatomical obstruction or reduced nasal patency due to inflammation. For the diagnosis

of CNO, these factors must be excluded, and no major obstruction should be observed with nasal endoscopy. The RM results presented here, within a normal range, reflect the lack of anatomical or inflammatory obstruction very well. This typical finding is often frustrating for patients and ENT surgeons alike. However, in the absence of objective obstruction, such as in CNO, the sensation of a blocked nose may instead be caused by disrupted receptive structures, i.e., an impairment of the structures that convey the information on airflow. Indeed, our results support this alternative explanation. In other words, our results suggest that the trigeminal system, which is known to be involved in airflow perception (17), plays a role in the pathogenesis of CNO. Our results further support previous observations that underline the importance of identifying patients with poor intranasal trigeminal sensitivity prior to nasal surgery (8, 24).

The present results are in line with previous reports on trigeminal perception of the trigeminal stimulus menthol (17, 25). As is widely known, inhalation of menthol causes the sensation of nasal decongestion. However, this effect is purely subjective, as there is no effect of menthol administration on nasal airflow resistance (when measured by RM). In other words, administration of menthol increases the sensation of nasal airflow, but leads to no change in objective airflow, i.e., no decongestion (9). Our study extends these elements by comparing the trigeminal lateralization test to RM in a large sample size in the aim of determining the best modality to objectify the subjective complaints in CNO.

The nasal division of the trigeminal nerve conveys sensations such as warmth, burning, cooling, stinging, or tickling by odorous stimuli, but also about the perception of nasal airflow during breathing (6, 12, 26). By being the afferent structures of respiratory reflexes, the trigeminal system plays a role in the protection of the organism from harmful stimuli. It is unclear how the trigeminal system is involved in the pathogenesis of CNO. First, trigeminal sensitivity is not independent from anatomy, but is rather also determined by nasal anatomy; i.e. sensitivity for trigeminal stimuli increases with the size of the nasal cavity (27). Therefore, small intranasal anatomical differences including slight septum deviation or mucosal inflammation may influence trigeminal sensitivity without being detectable through significant changes in RM. Secondly, subliminal inflammation, invisible with common instruments, may impair the function of trigeminal receptors or fibers and therefore cause reduced susceptibility (5, 28). Thirdly, an

unknown cause may reduce susceptibility of trigeminal receptors and thus cause diminution of trigeminal sensitivity (29).

As a result of all these potential patho-mechanisms, perception of nasal patency is reduced, and the patient has the sensation of a blocked nose. Our data suggests that this can be best assessed by means of the TLT. Future studies should investigate to what extent the perception of reduced nasal patency is associated with alterations on a microscopic and cellular level in the nasal mucosa. By doing so the neurobiological underpinning of CNO could be unveiled.

Recent studies suggest that the subjective feeling of nasal obstruction could be caused by an alteration of a chemoreceptors, such as TRPM8, of the trigeminal nerve, located in the epithelium of the nasal cavity and the oral cavity (12). These receptors respond to a modification of intranasal temperature caused by inhaled air as well as chemicals. It is for this reason that inhaling odorants such as menthol or eucalyptus, e.g., in lozenges, gives the impression of increasing the airflow, and therefore, of reducing nasal congestion in the case of a cold, although objectively there is no change in the degree of nasal congestion (9). The perception of sensations such as the freshness evoked by menthol is possible by a specific interaction of odor molecules with these chemoreceptors. Furthermore, a study examined the distribution of trigeminal receptors on participants underwent septorhinoplasty for functional and esthetic reasons. It has been shown that TRPM8 receptors are in low concentration in this subset of patients with a feeling of nasal obstruction (30). In future studies, it will be interesting to investigate the possible avenues to increase the responsiveness of TRPM8 in order to increase the airflow perception.

A limitation of the study is the absence of use of validated patient rated outcome measures (PROMs) such as the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE), in the patient and healthy subject groups, which is due to the retrospective cross-sectional study character. This evaluation would have allowed comparing the trigeminal status with the subjective sensation of nasal obstruction experienced by the participants. A second limitation is the inclusion, due to the retrospective cross-sectional study character of our study, of a group of 20 CNO patients which had previous functional endoscopic sinus surgery for various indications. Retrospective analysis of their case files showed an operative indication of chronic rhinosinusitis in 10 of these patients.

It is known that there is an effect of chronic rhinosinusitis on the trigeminal testing which we performed. However, at the moment of the performed testing on these patients, they did not fulfill the criteria to be considered as suffering from CRS, which is why we did not exclude them from our statistical analysis.

Here we show that reported nasal obstruction in CNO patients without any obvious anatomical obstacle and resistant to medical treatment could be linked to an impairment of trigeminal function which may explain their sensation of nasal obstruction rather than physical obstruction. In this subset of patients, assessment of trigeminal sensitivity (TLT) is more adequate to objectify the reported obstruction than nasal resistance assessment (RM) does. Trigeminal testing should be performed, despite normal nasal resistance, if no obvious anatomical deformity explains CNO and medical treatment failed.

Acknowledgements: This study was supported by Mitacs Globalink scholarship (IT13349; CMB) and the Fonds de Recherche du Québec – Santé (JF). We would like to thank Jie Mei for the help with Figure 3-1.

Authorship contribution: Conception or design of the work (CMB, BNL, JF); data acquisition (FJMB, MH, BNL), data analysis (CMB, BNL, JF), drafting work (CMB, FJMB, BNL, JF); final approval (all authors).

Conflict of interest: No conflict of interest.

References:

1. Casey KP, Borojeni AAT, Koenig LJ, Rhee JS, Garcia GJM. Correlation between Subjective Nasal Patency and Intranasal Airflow Distribution. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156(4):741-50.
2. Corey JP, Houser SM, Ng BA. Nasal congestion: A review of its etiology, evaluation, and treatment. *ENT: Ear, Nose & Throat Journal*. 2000;79(9):690.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464.
4. Sokoya M, Gonzalez JR, Winkler AA. Effect of allergic rhinitis on nasal obstruction outcomes after functional open septorhinoplasty. *Am J Otolaryngol*. 2018;39(3):303-6.
5. Sozansky J, Houser SM. The physiological mechanism for sensing nasal airflow: A literature review. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2014;4(10):834-8.
6. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2017;54(Supplement 26):1-30.
7. Huart C, Eloy P, Collet S, Rombaux P. Chemosensory function assessed with psychophysical testing and event-related potentials in patients with atrophic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(1):135-41.
8. Bischoff S, Poletti SC, Kunz S, Kiessling SY, Hinder D, Dreher A, et al. Trigeminal endonasal perception – an outcome predictor for septoplasty. *Rhinology*. 2020;58(5):437-43.
9. Eccles R. Menthol: Effects on Nasal Sensation of Airflow and the Drive to Breathe. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3:210-4.
10. Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav*. 1978;20(2):175-85.

11. Laska M, Distel H, Hudson R. Trigeminal Perception of Odorant Quality in Congenitally Anosmic Subjects. *Chem Senses*. 1997;447-56.
12. Filiou R-P, Lepore F, Bryant B, Lundström JN, Frasnelli J. Perception of Trigeminal Mixtures. *Chem Senses*. 2015;40(1):61-9.
13. Scheibe M, Schmidt A, Hummel T. Investigation of the topographical differences in somatosensory sensitivity of the human nasal mucosa. *Rhinology*. 2012;50(3):290-3.
14. Ottaviano G, Lund VJ, Nardello E, Scarpa B, Frasson G, Staffieri A, et al. Comparison between unilateral PNIF and rhinomanometry in healthy and obstructed noses. *Rhinology*. 2014;52(1):25-30.
15. Hummel T, Futschik T, Frasnelli J, Hüttenbrink K-B. Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicol Lett*. 2003;140-141:273-80.
16. Kobal G, Van Toller S, Hummel T. Is there directional smelling? *Experientia*. 1989;45:130-2.
17. Saliba J, Fnais N, Tomaszewski M, Carriere JS, Frenkiel S, Frasnelli J, et al. The role of trigeminal function in the sensation of nasal obstruction in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2016;126(5) :E174-E8.
18. Huart C, Hummel T, Kaehling C, Konstantinidis I, Hox V, Mouraux A, et al. Development of a new psychophysical method to assess intranasal trigeminal chemosensory function. *Rhinology*. 2019;57(5):375-84.
19. Hummel T, Kaehling C, Grosse F. Automated assessment of intranasal trigeminal function. *Rhinology*. 2016;54(1):27-31.
20. Eccles R. A guide to practical aspects of measurement of human nasal airflow by rhinomanometry. *Rhinology*. 2011;49:2-10.
21. Tahamiler R, Alimoglu Y, Canakcioglu S. Comparison of Odiosoft-Rhino and rhinomanometry in evaluation of nasal patency. *Rhinology*. 2011;49:41-5.

22. Frasnelli J, Charbonneau G, Collignon O, Lepore F. Odor Localization and Sniffing. *Chem Senses*. 2008;34(2):139-44.
23. Wysocki CJ, Cowart BJ, Radil T. Nasal trigeminal chemosensitivity across the adult life span. *Percept Psychophys*. 2003;65(1):115-22.
24. Scheibe M, Schulze S, Mueller CA, Schuster B, Hummel T. Intranasal trigeminal sensitivity: measurements before and after nasal surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(1):87-92.
25. Eccles R, Jones AS. The effect of menthol in nasal resistance to air flow. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1983;97(8):705-9.
26. Burrow A, Eccles R, Jones AS. The Effects of Camphor, Eucalyptus and Menthol Vapour on Nasal Resistance to Airflow and Nasal Sensation. *Acta Otolaryngol*. 1983;96(1-2):157-61.
27. Konstantinidis I, Gartz I, Gerber JC, Reden J, Hummel T. Anatomy of the nasal cavity determines intranasal trigeminal sensitivity. *Rhinology*. 2010;48:18-22.
28. Hummel T, Frasnelli J. Chapter 8 – The intranasal trigeminal system. In: Doty RL, editor. *Handb Clin Neurol*. 164: Elsevier; 2019. P. 119-34.
29. Scheibe M, Zahnert T, Hummel T. Topographical differences in the trigeminal sensitivity of the human nasal mucosa. *Neuroreport*. 2006;17(13):1417-20.
30. Poletti SC, Hausold J, Herrmann A, Witt M, Hummel T. Topographical distribution of trigeminal receptor expression in the nasal cavity. *Rhinology*. 2018.

Chapitre 4 – Article 3: Intranasal trigeminal sensitivity may be impaired after functional nasal surgery

Running title: Effect of nasal surgery on trigeminal sensitivity

Chloé Migneault-Bouchard¹, Franciscus Johannes Maria Boselie², Basile Nicolas Landis^{2*}, Johannes Frasnelli^{1,3*}

1. Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR), Trois-Rivières, Qc, Canada
2. Rhinology-Olfactology Unit, Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, Geneva University Hospitals (HUG), Geneva, Switzerland
3. Research Center of the Sacré-Coeur Hospital, Montréal, Qc, Canada

* These authors contributed equally

Key words: Trigeminal System, Nasal surgery, Nasal obstruction

Article publié dans *Rhinology Online* :

Migneault-Bouchard, C., Boselie, F. J. M., Landis, B. N. et Frasnelli, J. (2022). Intranasal trigeminal sensitivity may be impaired after functional nasal surgery *Rhinology Online*, 5, 8-9. Doi: <http://doi.org/10.4193/RHINOL/21.049>

Contribution des auteurs : La conception, la planification ainsi que le développement du protocole de recherche ont été réalisés par l'ensemble des auteurs. F.J.M. Boselie et B.N. Landis ont effectué le processus de demande éthique, le recrutement et la collecte des données. J'ai réalisé les analyses des données en collaboration avec J. Frasnelli. J'ai rédigé la première version du manuscrit qui a été révisée et approuvée par l'ensemble des auteurs.

Mise en contexte : L'étude présentée dans ce troisième article est publiée sous forme d'une lettre à l'éditeur. Cette étude est une suite directe aux résultats présentés dans l'article précédent suggérant que l'obstruction nasale rapportée chez les patients souffrant d'une ONC sans obstacle anatomique évident et résistant au traitement médical peut être liée à une diminution de la perception du flux d'air nasal par le système trigéminal intranasal plutôt qu'à une obstruction physique. Considérant que les chirurgies fonctionnelles nasales sont fréquemment pratiquées pour des affections nasosinusiennes résistantes au traitement médical comme dans l'ONC, cette étude vise à déterminer si les manipulations au niveau de la cavité nasale peuvent entraîner des conséquences au niveau de la sensibilité du système trigéminal intranasal, et par conséquent, provoquer la sensation subjective d'obstruction nasale.

To the Editor:

Functional nasal surgery is frequently performed for sinonasal diseases not responding to medical treatment. Although surgery mostly turns out to be successful in such cases, a potential side effect of manipulating the nasal mucous membrane is impairment of intranasal trigeminal function. Not well known by specialists and clinically scarcely explored, this function provides sensory information from the nasal mucosa. It is responsible for the afferent part of protective nasal reflexes such as sneezing and coughing, but also provides the feeling of nasal airflow (1). Recent work suggests that patients with low intranasal trigeminal function are more prone to suffer from nasal obstruction and may be less satisfied with functional surgery (2-6). In fact, intranasal trigeminal function decreases with mucosal changes, such as chronic inflammation and improves again once the inflammation has been treated (3). However, the influence of functional nasal surgery with consecutive mucosal micro-injuries on intranasal trigeminal function is not yet fully clear (2-4).

We included 32 consecutive newly admitted patients attending the smell and taste outpatient clinic for olfactory complaints. Only those where the underlying cause of the olfactory complaint was identified to be sinonasal (i.e., chronic rhinosinusitis, olfactory cleft congestion, septal deviation, nasal mucosa hypertrophy) were included in the present analysis. Other causes of olfactory complaints such as post-viral, posttraumatic, or idiopathic were excluded. The current study cohort consists of a subset of patients that were included in an analysis that was published in 2020 (7). Within the included 32 patients, we set out to compare intranasal trigeminal sensitivity in those who had undergone previous nasal surgery versus those who never had surgery.

We identified 13 patients (6 women, mean age of 32 ± 17 ; 7 men, mean age of 36 ± 13) who had previously undergone nasal surgery and 19 who never had nasal surgery (8 women, mean age of 36 ± 17 ; 11 men, mean age of 39 ± 10). Specifically, the nasal surgeries performed were endoscopic septal (n=6), polypectomy (n=3), functional endoscopic sinus surgery (n=5) and turbinal interventions (n=13) including turbinoplasty (n=5), turbinectomy (n=5) and cauterization (n=3). In a surgery, more than one intervention could be combined. We assessed the sensitivity of the

intranasal trigeminal system by means of the trigeminal lateralization task (TLT) using eucalyptol as a stimulus, according to methods described previously (8). The measurements of trigeminal sensitivity were performed between 1 and 30 years postoperatively (1 year, n=4; 4 years, n=2; 6 years, n=2; 10 years and more, n=5; there was no correlation between time since surgery and trigeminal sensitivity). There was no difference in olfactory scores between groups.

For the analysis, we calculated the sensitivity index (d' ; Signal Detection Theory (9)) for TLT scores based on hits and false alarms for each patient. We then performed a Mann-Whitney test to examine a potential group difference for this measure.

Patients who had undergone nasal surgery exhibited a mean d' of 1.73 ± 0.30 (SD), while those without previous surgery had an average score of 2.40 ± 0.26 . The Mann-Whitney test showed a trend towards a group difference ($U=73,5$; $p=0.055$).

These data suggest that trigeminal sensitivity tends to be weaker in patients who have undergone any kind of functional nasal surgery. Unfortunately, due to the limited sample size, we were unable to detect a difference that is statistically significant with the usual threshold; nevertheless, the trend has an effect size (r) of 0.34 suggesting that functional nasal surgery may impair trigeminal sensitivity. Our results point towards a potentially important issue for all clinicians performing functional surgery. They should be aware that even limited endoscopic surgery may influence the trigeminal sensitivity. A decrease of this chemical sense can have consequences in the form of a lower perception of sensation to certain stimuli (warmth, burning, cooling, tickling, or stinging) as well as causing the subjective sensation of nasal obstruction.

The present results contrast with previous reports on the impact of nasal surgery on trigeminal function that showed no major changes in patients after surgery compared to a control group (2, 3). There are some differences between the previous reports and our data. Unlike previous studies, both our groups are not made up of healthy subjects, but of patients, operated vs. non-operated, which had in common that they were suffering from impaired olfactory function related to a nasal cause. Earlier studies evaluated trigeminal sensitivity by assessing detection threshold of (a) nasal CO_2 , (b) nasal electrical stimuli, and (c) intranasal pain thresholds (2, 3). These methods may be less representative for airflow perception and have been used very

scarcely in contrast to TLT, the currently most used measurement tool for intranasal trigeminal function. TLT assesses sensitivity towards eucalyptol, a known agonist of the trigeminal TRM8 receptor, that is also activated by cool temperature. Sensitivity towards eucalyptol and similar substances may better reflect the perception of nasal airflow.

The primary limitation of our hypothesis-generating study is the limited size of our group due to the retrospective cross-sectional character of the study. Therefore, a prospective study with larger samples should allow for conclusive results. A second limitation of our study is the heterogeneous nature of surgical procedures performed in patients who already had nasal surgery. A prospective study should consider the different nasal interventions realized to evaluate the type of intervention and its influence on the trigeminal sensitivity. A third limitation is the absence of subjective and objective scores of nasal patency, in the two groups of patients. Validated patient rated outcome measures (PROMs) such as the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) were not included in the standard preoperative workup in our institution. However, the relation between a subjective sensation of nasal obstruction and a lower trigeminal sensitivity is well known in the literature (6). In future studies it would be advisable to collect subjective as well as objective trigeminal measurements to confirm this correlation.

This pilot data suggests that the hypothesis of a causal link between impaired airflow perception and nasal surgery merits further, more prospective investigation.

Acknowledgement: This study was supported by the Fonds de Recherche du Québec – Santé (JF and CMB).

Authorship contribution: Conception or design of the work (all authors); data acquisition (FJMB, BNL), data analysis (CMB, JF), drafting work (all authors), final approval (all authors).

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: This study was supported by the Fonds de Recherche du Québec – Santé (JF and CMB).

References

1. Eccles R. Nasal airway resistance and nasal sensation of airflow. *Rhinology*. 1992;14:86-90.
2. Scheibe M, Schulze S, Mueller CA, Schuster B, Hummel T. Intranasal trigeminal sensitivity: measurements before and after nasal surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(1):87-92.
3. Poletti SC, Cuevas M, Weile S, Hummel T. Trigeminal sensitivity in chronic rhinosinusitis: topographical differences and the effect of surgery. *Rhinology*. 2017;55:70-4.
4. Minovi A, Hummel T, Ural A, Draf W, Bockmuhl U. Predictors of the outcome of nasal surgery in terms of olfactory function. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(1):57-61.
5. Bischoff S, Poletti SC, Kunz S, Kiessling SY, Hinder D, Dreher A, et al. Trigeminal endonasal perception - an outcome predictor for septoplasty. *Rhinology*. 2020;58(5):437-43.
6. Migneault-Bouchard C, Boselie FJM, Hugentobler M, Landis BN, Frasnelli J. Trigeminal impairment in treatment-refractory chronic nasal obstruction. *Rhinology*. 2021.
7. Migneault-Bouchard C, Hsieh JW, Hugentobler M, Frasnelli J, Landis BN. Chemosensory decrease in different forms of olfactory dysfunction. *J Neurol*. 2020;267(1):138-43.
8. Hummel T, Futschik T, Frasnelli J, Hüttenbrink K-B. Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicol Lett*. 2003;140-141:273-80.
9. Macmillan NA, Creelman CD. *Detection theory : a user's guide*. Mahwah, N.J.: Lawrence Erlbaum; 2005. Available from: <http://site.ebrary.com/id/10084598>

Chapitre 5 – Article 4: Trigeminal cold receptors and airflow perception are altered in chronic rhinosinusitis

Running title: Trigeminal receptors in chronic rhinosinusitis

Chloé Migneault-Bouchard¹, Karen Lagueux², Julien Wen Hsieh³, Michel Cyr², Basile Nicolas Landis³, Johannes Frasnelli^{1,4}

1. Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR), Trois-Rivières, Qc, Canada
2. Department of Medical Biology, Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR), Trois-Rivières, Qc, Canada
3. Rhinology-Olfactology Unit, Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, Geneva University Hospitals (HUG), Geneva, Switzerland
4. Research Center of the Sacré-Coeur Hospital, Montréal, Qc, Canada

Article publié dans *Rhinology International Journal* :

Migneault-Bouchard, C., Lagueux, K., Hsieh, J. W., Cyr, M., Landis, B. N. et Frasnelli, J. (2024). Trigeminal cold receptors and airflow perception are altered in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*, 62(1), 63-70. doi: 10.4193/Rhin23.128

Contribution des auteurs : La conception, la planification ainsi que le développement du protocole de recherche ont été réalisés par l'ensemble des auteurs. J'ai effectué le processus de demande éthique, le recrutement et la collecte des données en collaboration avec J.W. Hsieh et K. Lagueux. J'ai réalisé les analyses des données en collaboration avec K. Lagueux et J. Frasnelli. J'ai rédigé la première version du manuscrit qui a été révisée et approuvée par l'ensemble des auteurs. J'ai également réalisé les demandes de fonds afin de réaliser ce projet de recherche à l'étranger (bourse Mitacs Globalink et la bourse pour de courts séjours d'études universitaires (BIR) de l'Université du Québec à Trois-Rivières).

Mise en contexte : Cette étude s'inscrit dans la continuité des articles présentés précédemment mettant en évidence une diminution de la sensibilité trigéminal dans l'ONC. La quatrième étude a été développée afin d'approfondir notre compréhension de l'altération du système trigéminal intranasal dans la sensation d'obstruction nasale. Plus précisément, elle a été réalisée afin d'évaluer le rôle du système trigéminal intranasal dans la perception d'obstruction nasale chez les patients atteints d'une RSC, présentant peu de déformations anatomiques ou seulement une discrète inflammation obstructive. Cette évaluation inclut une évaluation chimiosensorielle nasale complète ainsi qu'une étude de la relation entre la perception de la perméabilité nasale et l'expression des récepteurs trigéminaux (TRPA1, TRPV1, sTRPM8-18 et sTRPM8-6) ainsi que des marqueurs inflammatoires (IL-13, INF- γ et éosinophile).

Summary

Background: In chronic rhinosinusitis (CRS), nasal obstruction can often be explained by anatomical deformities, polyps, or congested nasal mucosa. However, in cases with little deformity or inflammation, perceived nasal obstruction may result from reduced airflow perception caused by an alteration of the intranasal trigeminal system. The aim of this study was to assess this association.

Methodology: We performed a prospective case-control study of 15 CRS patients, 18 patients with a deviated nasal septum (DNS) and 16 healthy controls. We assessed olfactory function using the Sniffin' Sticks test and Visual Analog Scales (VAS). We used the Trigeminal Lateralization Task (TLT) with eucalyptol and cinnamaldehyde to examine intranasal trigeminal function. Further, we assessed nasal patency with Peak Nasal Inspiratory Flow and VAS. Finally, we measured protein levels of trigeminal receptors (TRPM8, TRPA1 and TRPV1) and inflammatory markers (IL-13, INF- γ and eosinophils) in CRS and DNS patients' mucosal biopsies using Western Blots.

Results: CRS patients had significantly lower olfactory function than DNS (all $p < 0.045$) and healthy controls (all $p < 0.015$). They also had significantly lower TLT scores for eucalyptol than both other groups (all $p < 0.048$). CRS patients (all $p < 0.05$) had significantly lower nasal patency than controls; for DNS patients this was limited to subjective measures of nasal patency ($p < 0.001$). In line with this, CRS patients exhibited significantly higher levels of sTRPM8-18 than DNS patients ($p = 0.039$).

Conclusions: Intranasal trigeminal function is decreased in CRS patients, possibly due to the overexpression of short isoforms of TRPM8 receptors.

Key words: Chronic rhinosinusitis, Trigeminal System, Nasal obstruction, Trigeminal receptors, TRPM8

Introduction

Nasal obstruction is a main complaint in chronic rhinosinusitis (CRS) (1). It is often explained by structural deformities such as septal deviation, nasal polyposis, or edematous and inflamed nasal mucosa. However, in some cases, little anatomical deformity or discrete obstructive mucosal inflammation is present even though patients complain of severe nasal obstruction.

In these cases, alterations of afferent neural pathways responsible for airflow perception, namely the intranasal trigeminal system may cause reduced subjective nasal patency (2, 3). Nasal patency is perceived via activation of multimodal receptors on the trigeminal nerve located on the nasal cavity's epithelium. These receptors respond to temperature changes (e.g., low temperatures are associated with increased intranasal airflow), but also to chemical stimulation, such as menthol or eucalyptol. Perceptually, exposure to these chemicals causes the same sensation of cooling as does increased airflow (4). In addition, the trigeminal system is engaged in perception of warmth, burning, stinging, or tickling by volatile substances (5, 6), in the sensation of pain and in neurogenic inflammation (7).

Receptors belonging to the Transient Receptor Potential (TRP) channels family play a key role in perceiving trigeminal stimuli. Particularly, TRPM8 receptors allow for sensations such as coolness (8, 9). Interestingly, the short isoforms sTRPM8-18 and sTRPM8-6 negatively regulate menthol and cold induced channel activity by stabilizing the closed state of the channel (10). Other receptors of the TRP family include TRPA1 receptors (responsible for burning sensations following e.g. stimulation with cinnamaldehyde (11)) and TRPV1 receptors (responsible for stinging and burning sensations following e.g., stimulation with capsaicin (12)). TRPA1 and TRPV1 receptors are implicated in neurogenic inflammation (7, 11).

Patients with low intranasal trigeminal sensitivity may be more prone to suffer from nasal obstruction (13). CRS patients exhibit decreased trigeminal function for eucalyptol, an TRPM8 agonist (3). However, the mechanism underlying the reduced trigeminal function in CRS is unclear. Our study sought to assess the role of the intranasal trigeminal system in the sensation of nasal obstruction in CRS patients by carrying out a complete nasal chemosensory assessment and analysing the relationship between perception of nasal patency, and expression of trigeminal

receptors (TRPA1, TRPV1, sTRPM8-18 and sTRPM8-6) and inflammatory markers (IL-13, INF- γ and eosinophil).

Materials and methods

This prospective study was carried out at Geneva University Hospitals (data collection and nasal mucosal biopsies) and at Université du Québec à Trois-Rivières (protein level quantification). We performed the study according to the Declaration of Helsinki on Biomedical Research Involving Human Subjects; it was approved by the institutional ethics review boards (IRB approval No: 2018-02234 (Geneva) and CER-19-256-10.01 (Trois-Rivières)).

Participants:

We recruited 15 patients with CRS (without polyps: n=12, grade 1: n=1, grade 3-4: n=1, unknown: n=1; mean age: 37 ± 13), 18 patients with a deviated nasal septum (DNS) (mean age: 36 ± 13) and 16 healthy controls (mean age: 35 ± 9).

We established CRS diagnosis according to current recommendations (14). Specifically, CRS patients presented symptoms >12 weeks including two or more symptoms, one of which should be either nasal blockage/obstruction/congestion or nasal discharge (anterior/posterior nasal drip), with or without facial pain/pressure and reduction or loss of smell in conjunction with signs of paranasal inflammation seen in nasal endoscopy or CT. We determined DNS diagnosis by the presence of chronic nasal obstruction and a deviated septum on nasal endoscopy without signs or other symptoms of CRS. Both groups (CRS, DNS) had a full ENT examination including nasal endoscopy and CT. The healthy control group did not complain of any nasal or paranasal symptoms, and they had a clinical examination to rule out any anatomical deformity or mucosal inflammation.

All participants were recruited at the ENT department of the Geneva University Hospitals. We excluded participants with a complete obstruction due to septal deviation, as this would interfere with the testing regimen (intranasal trigeminal function and nasal patency). CRS and DNS patients included were unsatisfied with medical treatment initially conducted to improve their disease

burden; their clinical situation required surgery for further management of their nasal condition. We harvested nasal mucosa biopsies during that surgery.

DNS patients served as controls for expression of trigeminal receptors and inflammatory markers. To avoid a bias in the group comparisons, we specifically compared intranasal trigeminal function scores between healthy controls and the DNS group.

Methods:

Psychophysical tests:

Intranasal trigeminal function: We assessed trigeminal function using the trigeminal lateralization task (TLT; (15)). Two 250ml squeeze bottles were presented simultaneously to each participant's nostrils. One bottle contained the mixed olfactory-trigeminal stimulus (target: 30 ml (a) eucalyptol; eucalyptus odor, or (b) cinnamaldehyde, cinnamon odor, both, Sigma-Aldrich, Switzerland); the other bottle contained clean air. We delivered a puff of air by pressing the two bottles simultaneously. We applied a total of 40 pseudo-randomized stimuli, at an inter-stimulus interval of 30-40s. Participants were blindfolded to avoid visual cues. After each stimulation, participants identified the stimulated nostril (forced choice). The sum of correct identifications was used to estimate trigeminal sensitivity (score range: 0- 40).

Nasal patency: (A) *Objective:* We assessed nasal patency using the Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF; (16)). We employed a portable spirometer with a face mask adapted to the participant's mouth and nose. At the end of a maximal expiration followed by three medium deep breaths, we asked participants to perform a forced maximal inspiration with their mouth closed to measure the highest airflow achieved through both nostrils. This was repeated three times, and the highest value was recorded. (B) *Subjective:* A Visual Analog Scale (VAS; 0: complete obstruction; 100: empty nose) was used to rate nasal patency.

Olfactory function: (A) *Objective:* We assessed olfactory function using the Sniffin' Sticks test kit (Burghart, Germany) including olfactory threshold, discrimination, and identification (17) (18). In short, this test is based on felt-tip pen-like odor dispensing devices and allows for separate evaluation of odor discrimination, identification, and detection threshold. (B) *Subjective:* A Visual

Analog Scale (VAS; 0: absence of smell; 100: excellent sense of smell) was used to rate olfactory function.

Nasal mucosal biopsy:

We intraoperatively took biopsies of the middle turbinate (medial face) from 15 CRS patients (mean age: 37 ± 13) undergoing functional endoscopic sinus surgery and 15 DNS patients (mean age: 36 ± 12) undergoing septoturbिनoplasty. We immediately transferred the tissue samples in RNase free tubes, stored at -80°C in 500 μL of TRIzol reagent (Thermo Scientific, Ottawa, ON, CAN).

Protein level quantification

We lysed samples, separated phases (Pub. No. MAN0001271), and isolated the proteins (19). After lysing samples and obtaining three separated phases (RNA, proteins, and DNA), we removed the aqueous solution containing the RNA and precipitated DNA from the remaining solution with 100% ethanol (3:10 with TRIzol reagent). This phenol-ethanol supernatant was moved to a new tube. Next, we precipitated proteins by adding isopropanol (2:1 of TRIzol reagent), vortexed, incubated samples for 10 minutes, after which proteins were pelleted by centrifugation (10 mins; 4°C ; 12000xg). After discarding the supernatant, pellets were washed (500 μL , 95% ethanol) and centrifuged (5 mins; 4°C ; 7600xg). This procedure was performed a second time with 250 μL of 95% ethanol. Finally, protein pellets were air dried (10 mins).

Next, we homogenized mucosal samples in a solution of RIPA buffer (50mM Tris-HCl, 0.15M NaCl, 1% Triton, 0.25% Sodium deoxycholate, 1mM EDTA and a cocktail of protease and phosphatase inhibitors; Roche, Indianapolis, IN, USA). We quantified protein concentrations by Bradford assay (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). We electrophoresed protein lysate (TRPA1 and TRPV1: 6.25 μg ; sTRPM8-6 and sTRPM8-18: 20 μg) on 10-20% SDS-PAGE and transferred on nitrocellulose membranes. Subsequently, we blocked the membranes in 5% BSA/TBS-Tween 0.1% for 1 hour at room temperature and incubated them overnight at 4°C with the primary antibodies diluted in 1% BSA/TBS-Tween 0.1%. We raised rabbit polyclonal antibodies against TRPA1 (1:15000, NB110-40763, Novus Biologicals), TRPV1 (1:1000, PA1-748, Thermo Scientific), sTRPM8-6 and sTRPM8-

18 (1:500, ab3243, Abcam, Cambridge, MA), IL-13 (1:500, ab106732, Abcam), INF- γ (1:500, ab9657, Abcam) and eosinophil (1:500, NBP3-03635, Novus Biologicals). Next, we washed the membranes in TBS-Tween 0.1% three times for 5 mins, and incubated them with anti-rabbit IgG, HRP-linked antibody (1:10000, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, #7074) diluted in 1% BSA/TBS-Tween 0.1% for 1 hour at room temperature. The membranes were then washed in TBS-Tween 0.1% three times for 5 minutes before visualizing protein bands. We used rabbit monoclonal antibody against β -actin (1:50000, Cell Signaling Technology, #5125) as a loading control. To visualize protein bands, we performed chemiluminescence reactions using SuperSignal West Femto Chemiluminescence Kit (Thermo Scientific) for TRPA1, TRPV1, TRPM8 and IL-13 and we used SuperSignal West Pico PLUS Chemiluminescent Kit (Thermo Scientific) for INF- γ , eosinophil and β -actin. We analyzed the densitometry using Vision work LS software (UVP bioimaging, Upland, CA).

Statistical analysis:

Psychophysical tests analysis

We analysed data with SPSS 28.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Alpha value was set to 0.05.

Intranasal trigeminal function: We performed a repeated-measures (rm) ANOVA on TLT scores with *group* (3 levels: CRS, DNS, healthy controls) as between subject factors (bsf) and *stimulus* (2 levels: eucalyptol, cinnamaldehyde) as within subject factors (wsf). To disentangle interactions, we subsequently performed two univariate ANOVA (one by test), with *group* (wsf; 3 levels: CRS, DSN, healthy controls). For significant effects, we ran post-hoc *t* tests with Bonferroni-Holm corrections. In order to verify if participants were able to localize both stimuli, we carried out one sample *t*-tests (vs chance score of 20) for each stimulus and group separately.

Nasal patency: We performed a rmANOVA with *group* (bsf; 3 levels: CRS, DNS, healthy controls) and *test* (wsf; 2 levels: PNIF, VAS nasal patency). We subsequently analyzed if there was any group difference on average score for nasal patency. To do so, we performed two univariate ANOVA (one by tests), with *group* (wsf; 3 levels: CRS, DSN, healthy controls). For significant effects, we ran post-hoc *t* tests with Bonferroni-Holm corrections.

Interactions between objective and subjective measurements: We examined whether scores for objective and subjective measurements of nasal patency (PNIF and VAS nasal patency) were correlated with Pearson's correlations.

Interactions between intranasal trigeminal function and nasal patency: We examined whether scores for TLT eucalyptol were correlated with objective and subjective measurements of nasal patency (PNIF and VAS nasal patency) with Pearson's correlations.

Olfactory function: We performed a rmANOVA on TDI scores with *group* (bsf; 3 levels: CRS, DNS, healthy controls) and *test* (wsf; 2 levels: TDI, VAS olfactory). We subsequently analyzed if there was any group difference on average score for olfactory function, by performing two univariate ANOVA (one by tests), with *group* (wsf; 3 levels: CRS, DSN, healthy controls). For significant effects, we ran post-hoc *t* tests with Bonferroni-Holm corrections.

Protein level quantification analysis

We analysed data statistically using GraphPad Prism software (Version 9.4.1, GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Data were reported as the mean \pm SEM. We set the alpha value to 0.05.

Protein levels of trigeminal receptors and inflammatory markers: Since data of TRPA1, TRPV1 and sTRPM8-6 were not normally distributed, we compared CRS vs DSN groups with Wilcoxon's test. We performed a paired *t*-test on sTRPM8-18. We then analyzed the protein levels of inflammatory markers IL-13 (paired *t*-test), INF- γ and eosinophil (not normal; Wilcoxon's test).

Interaction between protein levels of trigeminal receptors and intranasal trigeminal function: For trigeminal receptors with a significant group difference, we examined correlations between the corresponding TLT result and protein levels by computing Spearman's correlations, separately for each group.

Results

Psychophysical tests results

We present descriptive statistics for the psychophysical tests for the three groups separately in Table 5-1.

Table 5-1. Descriptive statistics, mean scores and standard deviation for the psychophysical tests for the three groups.

	CRS (n=15)	DNS (n=18)	Healthy controls (n=16)
<i>Olfactory function</i>			
TDI	27.15 (8.93)	33.15 (5.17)	34.42 (5.97)
VAS olfactory	44.33 (22.59)	72.67 (13.73)	65.00 (19.06)
<i>Intranasal trigeminal function</i>			
TLT eucalyptol	29.33 (6.83)	34.11 (4.65)	35.94 (4.78)
TLT cinnamaldehyde	26.67 (5.67)	25.11 (6.49)	28.38 (4.90)
<i>Nasal patency</i>			
PNIF (L/min)	91.33 (36.81)	124.17 (56.42)	136.25 (51.75)
VAS nasal patency	29.00 (17.75)	37.06 (17.28)	77.19 (12.78)

For intranasal trigeminal function, the rmANOVA yielded significant effects of *stimulus* [$F(1.46) = 52.043$; $p < 0.001$] and *stimulus*group* [$F(2.46) = 4.557$; $p = 0.016$]. The effect of *group* failed to

reach significance ($p=0.053$). To disentangle the interaction *stimulus*group*, we carried out two separated univariate ANOVA, one for each *stimulus*. For eucalyptol, the univariate ANOVA revealed a significant effect of *group* [$F(2.46) = 6.054$; $p=0.005$]. Post-hoc comparisons indicated that CRS patients scored significantly lower than both DNS ($p=0.047$) and healthy controls ($p=0.005$). For cinnamaldehyde, *group* had no significant effect ($p=0.267$) (Fig. 5-1).

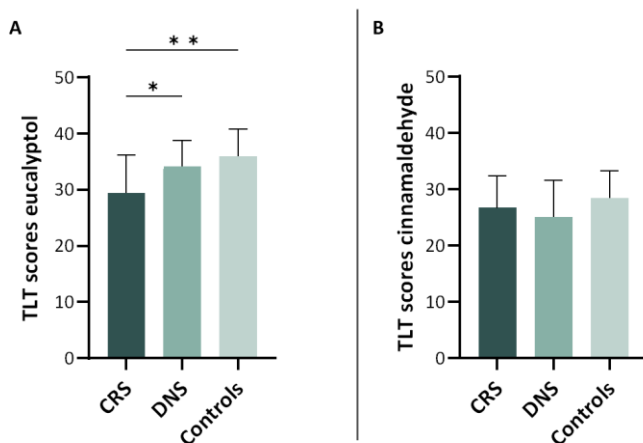


Figure 5-1. Trigeminal Lateralization Task (TLT) according to the groups (chronic rhinosinusitis - CRS, deviation of the nasal septum - DNS and controls): A) Means of TLT for eucalyptol and B) Means of TLT for cinnamaldehyde. Error bars represent standard deviation (SD)

For nasal patency function, the rmANOVA yielded significant effects of *test* [$F(1.46) = 92.305$; $p<0.001$] and *group* [$F(2.46) = 11.698$; $p<0.001$]. The factor *group* had a significant effect on PNIF values [$F(2.46) = 3.387$; $p=0.042$]: CRS patients scored significantly lower than healthy controls ($p=0.046$). No other group difference was observed. Similarly, the factor *group* also had a significant effect on the nasal patency VAS [$F(2.46) = 40.861$; $p<0.001$]. Both CRS patients ($p<0.001$) and DNS patients ($p<0.001$) scored significantly lower than healthy controls, with no significant difference between these two groups (Fig. 5-2).

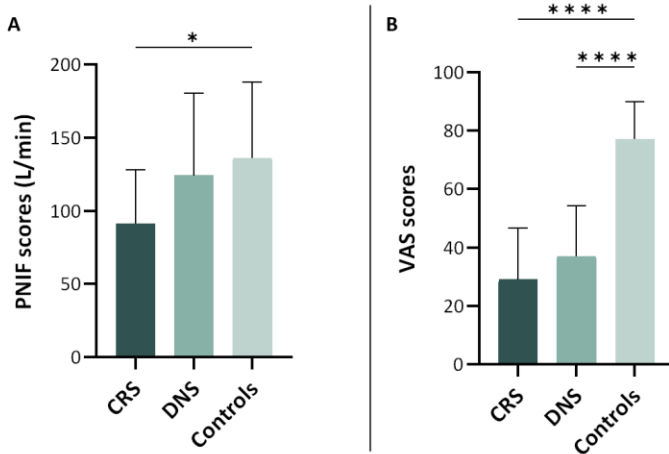


Figure 5-2. Nasal patency results according to the groups (CRS, DNS and controls): A) Means of Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF) and B) Means of Visual Analog Scale (VAS) for nasal patency. Error bars represent standard deviation (SD)

Objective (PNIF scores) and subjective (VAS nasal patency scores) measurements of nasal patency were significantly correlated ($r=0.287$; $p=0.045$). However, nasal patency measures and psychophysical measures of trigeminal function were not.

For olfactory function, the rmANOVA yielded significant effects of *test* [$F(1.46)=146.938$; $p<0.001$], *group* [$F(2.46)=10.605$; $p<0.001$] and *test*group* [$F(2.46)=7.298$; $p=0.002$]. To disentangle the interaction *test*group*, we carried out two separated univariate ANOVA, one for each *test*. For the TDI score, the univariate ANOVA revealed a significant effect of *group* [$F(2.46)=5.101$; $p=0.01$]. Post-hoc comparisons indicated that CRS patients scored significantly lower than DNS ($p=0.044$) and healthy controls ($p=0.013$). For olfactory VAS scores, the univariate ANOVA revealed a significant effect of *group* [$F(2.46)=9.99$; $p<0.001$]. Post-hoc comparisons indicated that CRS patients scored significantly lower than DNS ($p<0.001$) and healthy controls ($p=0.01$) (Fig. 5-3).

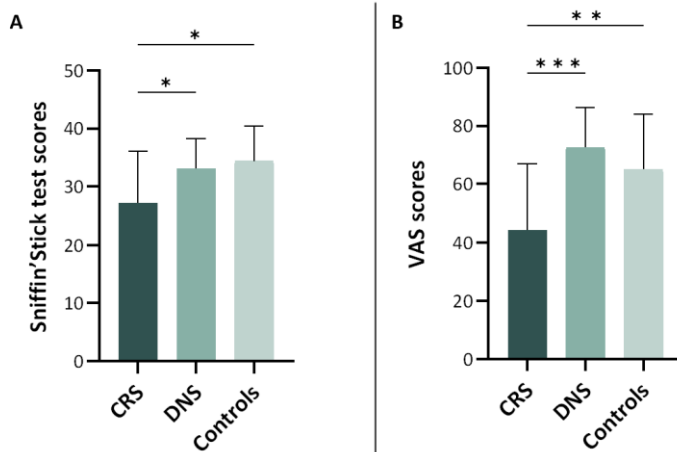


Figure 5-3. Olfactory results according to the groups (CRS, DNS and controls): A) Mean of Threshold, Discrimination, and Identification (TDI) and B) Means of Visual Analog Scale (VAS) for olfactory function. Error bars represent standard deviation (SD)

Protein level quantification

We present descriptive statistics for protein level quantification for both groups separately in Table 5-2.

Table 5-2. Descriptive statistics, mean scores and standard error of mean (SEM) for the proteins of trigeminal receptors for the two groups.

	CRS (n=15)	DNS (n=15)
<i>Proteins of Trigeminal receptors</i>		
TRPA1		
<i>mean ± SEM</i>	3.46 (0.71)	3.32 (0.76)
<i>% of control (TRPA1/β-Actin)</i>	139.42 (24.87)	100
TRPV1		
<i>mean ± SEM</i>	4.15 (1.55)	8.32 (6.69)
<i>% of control (TRPV1/β-Actin)</i>	80.24 (15.12)	100
sTRPM8-18		
<i>mean ± SEM</i>	1.87 (0.46)	1.46 (0.33)
<i>% of control (TRPM8/β-Actin)</i>	149.25 (21.29)	100
sTRPM8-6		
<i>mean ± SEM</i>	1.71 (0.49)	1.33 (0.30)
<i>% of control (TRPM8/β-Actin)</i>	136.57 (20.31)	100
<i>Proteins of inflammatory markers</i>		
IL-13		
<i>mean ± SEM</i>	3.02 (0.45)	2.91 (0.46)
<i>% of control (IL-13/β-Actin)</i>	136.57 (20.31)	100
INF-γ		
<i>mean ± SEM</i>	2.49 (0.83)	3.00 (1.27)
<i>% of control (INF-γ/β-Actin)</i>	151.94 (45.00)	100
Eosinophil		
<i>mean ± SEM</i>	0.53 (0.10)	0.38 (0.07)
<i>% of control (Eosinophil/β-Actin)</i>	230.09 (75.12)	100

CRS had significantly higher level of sTRPM8-18 levels than DNS patients (*t*-test; $p=0.039$). For sTRPM8-6 levels, there was a trend in the same direction (Wilcoxon's test; $p=0.073$). We did not observe any significant group difference for TRPA1 ($p=0.135$) or TRPV1 ($p=0.2524$). There was no effect of *age*, *sex*, or *smoking status* on protein levels of trigeminal receptors (Fig.5-4).

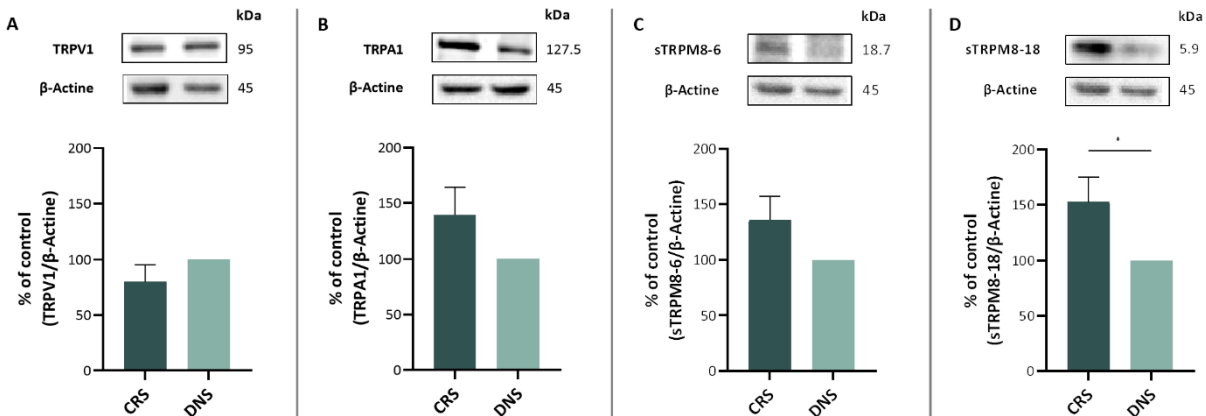


Figure 5-4. Protein expression of trigeminal receptors according to the groups (CRS and DNS): A) TRPV1 (95 kDa), B) TRPA1 (127.5kDa), C) sTRPM8-18 (5.9kDa) and D) sTRPM8-6 (18.7kDa). Error bars represent standard error of mean (SEM)

Similarly, we did not observe any significant group difference for protein levels of inflammatory markers (IL-13: $p=0.9341$; INF- γ : $p=0.5307$; eosinophil: $p=0.1514$).

Since there were differences in TRPM8 protein levels, we analyzed correlations with TLT eucalyptus scores in both groups. In CRS patients, but not in DNS patients, TLT eucalyptol scores showed a trend with sTRPM8-6 ($r=-0.514$; $p=0.050$) and sTRPM8-18 ($r=-0.505$; $p=0.055$).

Discussion

The results of this study led us to four main findings. First, CRS patients had a lower objective and subjective nasal patency than controls, and DNS patients scored significantly lower than controls for subjective nasal patency. Second, we found that CRS patients exhibit a decreased intranasal trigeminal function compared to both DNS patients and controls. Third, CRS patients exhibit higher protein levels of sTRPM8-18 compared to DNS. Fourth, intranasal trigeminal function trended to correlate with levels of short TRPM8 isoforms in CRS patients.

The present results support the involvement of an impaired intranasal trigeminal system in subjective nasal obstruction (2, 3, 20). Specifically, subjective chronic nasal obstruction may be linked to decreased perception of nasal airflow by alteration of the intranasal trigeminal system rather than physical obstruction (2, 3, 20). In addition to this, our study shows an upregulation of short TRPM8 isoforms (sTRPM8-18 and sTRPM8-6) in CRS. These isoforms negatively regulate menthol- and cold-induced channel activity by stabilizing the closed state of channels through interaction with their C-terminal regions (10). Accordingly, intranasal trigeminal function and protein levels of short TRPM8 isoforms are associated. In fact, TLT scores for eucalyptol, a TRPM8 agonist, showed a trend to a negative correlation with protein levels of short TRPM8 isoforms in CRS. In other words, an increase in protein level expression of short TRPM8 isoforms is reflected by a decrease of intranasal trigeminal function. One may therefore hypothesize that upregulation of short isoforms sTRPM8-18 and sTRPM8-6 may cause the inhibition of the sensation of nasal patency in CRS.

Our results could be interpreted that, like other sensory systems, trigeminal perception has (a) conductive, (b) sensorineural, and (c) central components. Accordingly, DNS patients have a conductive impairment, whereas CRS patients with the characteristics of our sample have a sensorineural impairment as highlighted by the TRPM8 upregulation. Finally, psychological disorders, e.g., anxiety can impact nasal patency on a central level (21).

Multiple mechanisms can be put forward to explain this finding. The upregulation of protein levels of short TRPM8 isoforms could be the result of airway inflammation. In fact, inflammation can modify the expression or activity of TRP channels (22), as they mediate neurovascular reflexes and have physiological roles in the perception and response to various stimuli. They are also implicated in neurogenic inflammation (22, 23). However, our results don't allow us to observe a link between inflammation and TRPM8 isoforms levels as the levels of the inflammatory markers tested weren't significantly different between groups. Further, sensitivity towards cinnamaldehyde, an agonist of the trigeminal TRPA1 receptor, was similar between groups. An alternative mechanism may involve p53, a tumor suppressor protein, due to its role in apoptosis. The TRPM8 promoter possesses a putative binding site for p53 (24). Conditions associated with overexpression of p53 such as a variety of cancers including prostate, breast, lung, colon and skin

(25) accordingly exhibit increased TRPM8 levels (24). In fact, p53 is overexpressed in CRS with nasal polyps due to the inflammatory cascade (26). Future studies should investigate how p53 is involved in altered sensitivity to cooling and reduced perception of nasal patency. We don't yet know to which extent the intranasal trigeminal function is altered on the nasal mucosal level and by which mechanism overexpression of the protein levels of TRPM8 short isoforms is achieved. Activity of the TRPM8 channel needs to be addressed by immunoprecipitation assays. By doing so, the neurobiological underpinning of upregulation of TRPM8 channel could be unveiled, leading to possible novel treatments.

Our results aren't limited to the expression of trigeminal receptors. In fact, our data suggests that reported nasal obstruction in a subset of CRS patients with subjective nasal obstruction that don't have any obvious anatomical deformity, may be linked to a combination of deficient perception of nasal airflow by the intranasal trigeminal system and a mechanical obstruction not visible by endoscopy. Our results support this observation by a lower intranasal trigeminal function in CRS than DSN patients and controls, and a lower nasal patency in CRS than controls. In fact, the PNIF results represent an objective measurement of the intranasal airflow of patients. With this test, it seems that CRS patients had an objective chronic nasal obstruction even though their endoscopy had revealed only little anatomical deformity or discrete obstructive mucosal inflammation. However, PNIF is very sensitive to the presence of nasal valve collapse who is more frequent in Caucasians (27, 28). Our study population consisted exclusively of Caucasians and the PNIF results may therefore not be generalized to other ethnicities. Therefore, our data may be skewed if nasal valve abnormality was present which we didn't specifically address during the examination.

Our findings are particularly important for clinicians dealing with subjective complaints of nasal obstruction in CRS patients. Our results point towards a potential cause of the subjective nasal obstruction in CRS. Clinicians should be aware that subjective nasal obstruction may be caused by a decrease of intranasal trigeminal function due to an overexpression of the short TRPM8 isoforms. In this subset of patients, if no obvious anatomical deformity explains the sensation of nasal obstruction and medical treatment has failed, investigation of the intranasal trigeminal function should be done. This will help the caregivers and the patients to understand the cause

of their complaint of chronic nasal obstruction, and consequently, to avoid repeated visits to clinicians, increasing costs of medications and undergoing multiples surgeries (2, 29). In future studies, it will be interesting to investigate the possible avenues to treat the overexpression of TRPM8 receptors.

A primary limitation of this study is the biopsy sampling. The nasal mucosal tissues were taken on the middle turbinate (30). Consequently, the results obtain by this study don't represent the total protein levels of trigeminal receptor of the nasal cavity, but only a part of it. A second limitation is the limited size of our groups due to the clinical aspect of the study. A larger sample may have allowed to observe conclusive results about the correlations. Future studies should be done with a larger sample. A third limitation is the heterogenous nature of CRS patients included. Future studies should consider testing only CRS patients without polyps. A fourth limitation is the absence of validated patient rated outcome measures such as the Nasal Obstruction Symptom Evaluation. The use of this standard questionnaires wasn't included in the standard preoperative workup in the institution. Nevertheless, the VAS allowed us to evaluate subjectively the sensation of nasal obstruction.

Conclusion

Our study suggests that reported nasal obstruction in CRS patients may be linked to a combination of deficient perception of nasal airflow by the trigeminal system, in the absence of obvious anatomical deformity or obstructive mucosal inflammation. In this subset of patients, the protein levels quantification of short TRPM8 isoforms seem to be upregulated (CRS vs DNS). Since these isoforms negatively regulate menthol-and cold-induced channel activity by stabilizing the closed state of the channel, one may hypothesize that subjective nasal obstruction in CRS patients may be linked to this overexpression of short TRPM8 isoforms.

Acknowledgement: The authors thank the ENT doctors who realized the biopsies.

Authorship contribution: Conception or design of the work (all authors); data acquisition (CMB, KL), data analysis (CMB, KL, JF), drafting work (all authors), final approval (all authors).

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: This study was supported by the Fonds de Recherche du Québec – Santé to JF and CMB, and Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) to JF (Grant #RGPIN-2022-04813). Part of the protein levels quantification were supported by the NSERC to MC (Grant #2017-06411).

References

1. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2011;7(1):2.
2. Migneault-Bouchard C, Boselie FJM, Hugentobler M, Landis BN, Frasnelli J. Trigeminal impairment in treatment-refractory chronic nasal obstruction. *Rhinology*. 2021.
3. Saliba J, Fnais N, Tomaszewski M, Carriere JS, Frenkiel S, Frasnelli J, et al. The role of trigeminal function in the sensation of nasal obstruction in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2016;126(5):E174-E8.
4. Eccles R. Menthol: Effects on Nasal Sensation of Airflow and the Drive to Breathe. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2003;3:210-4.
5. Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav*. 1978;20(2):175-85.
6. Laska M, Distel H, Hudson R. Trigeminal Perception of Odorant Quality in Congenitally Anosmic Subjects. *Chem Senses*. 1997:447-56.
7. Fernandes E, Fernandes M, Keeble J. The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. *Br J Pharmacol*. 2012;166(2):510-21.
8. Keh S, Facer P, Yehia A, Sandhu G, Saleh H, Anand P. The menthol and cold sensation receptor TRPM8 in normal human nasal mucosa and rhinitis. *Rhinology*. 2011;49:453-7.
9. McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002;416:52.
10. Bidaux G, Beck B, Zholos A, Gordienko D, Lemonnier L, Flourakis M, et al. Regulation of activity of transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) channel by its short isoforms. *J Biol Chem*. 2012;287(5):2948-62.

11. Poletti SC, Hausold J, Herrmann A, Witt M, Hummel T. Topographical distribution of trigeminal receptor expression in the nasal cavity. *Rhinology*. 2018.
12. Seki N, Shirasaki H, Kikuchi M, Sakamoto T, Watanabe N, Himi T. Expression and localization of TRPV1 in human nasal mucosa. *Rhinology*. 2006;44(2):128-34.
13. Bischoff S, Poletti SC, Kunz S, Kiessling SY, Hinder D, Dreher A, et al. Trigeminal endonasal perception - an outcome predictor for septoplasty. *Rhinology*. 2020;58(5):437-43.
14. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464.
15. Hummel T, Futschik T, Frasnelli J, Hüttenbrink K-B. Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicol Lett*. 2003;140-141:273-80.
16. Bermüller C, Kirsche H, Rettinger G, Riechelmann H. Diagnostic accuracy of peak nasal inspiratory flow and rhinomanometry in functional rhinosurgery. *Laryngoscope*. 2008;118(4):605-10.
17. Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hahner A, Hummel T. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(3):719-28.
18. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997;22(1):39-52.
19. Kopec AM, Rivera PD, Lacagnina MJ, Hanamsagar R, Bilbo SD. Optimized solubilization of TRIzol-precipitated protein permits Western blotting analysis to maximize data available from brain tissue. *J Neurosci Methods*. 2017;280:64-76.
20. Migneault-Bouchard C, Boselie FJM, Landis BN, Frasnelli J. Intranasal trigeminal sensitivity may be impaired after functional nasal surgery *Rhinology Online*. 2022;5:8-9.

21. Akkoca Ö, Oğuz H, Ünlü CE, Aydın E, Ozdel K, Kavuzlu A. Association Between Nasal Obstruction Symptoms and Anxiety. *Ear Nose Throat J.* 2020;99(7):448-52.
22. Bernstein JA, Singh U. Neural Abnormalities in Nonallergic Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(4):1-12.
23. Velasco E, Delicado-Miralles M, Hellings PW, Gallar J, Van Gerven L, Talavera K. Epithelial and sensory mechanisms of nasal hyperreactivity. *Allergy.* 2022.
24. Asuthkar S, Velpula KK, Elustondo PA, Demirkhanyan L, Zakharian E. TRPM8 channel as a novel molecular target in androgen-regulated prostate cancer cells. *Oncotarget.* 2015;6(19):17221-36.
25. Sherkheli MA, Vogt-Eisele AK, Bura D, Beltrán Márques LR, Gisselmann G, Hatt H. Characterization of selective TRPM8 ligands and their structure activity response (S.A.R) relationship. *J Pharm Pharm Sci.* 2010;13(2):242-53.
26. Morawska-Kochman M, Śmieszek A, Marcinkowska K, Marycz KM, Nelke K, Zub K, et al. Expression of Apoptosis-Related Biomarkers in Inflamed Nasal Sinus Epithelium of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP)-Evaluation at mRNA and miRNA Levels. *Biomedicines.* 2022;10(6).
27. Bridger GP. Physiology of the Nasal Valve. *Arch Otolaryngol.* 1970;92(6):543-53.
28. Bloching MB. Disorders of the nasal valve area. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2007;6:Doc07.
29. Huart C, Eloy P, Collet S, Rombaux P. Chemosensory function assessed with psychophysical testing and event-related potentials in patients with atrophic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(1):135-41.
30. Meusel T, Negoias S, Scheibe M, Hummel T. Topographical differences in distribution and responsiveness of trigeminal sensitivity within the human nasal mucosa. *PAIN®.* 2010;151(2):516-21.

Chapitre 6 – Article 5: Topical intranasal anesthesia impairs trigeminal function and airflow perception

Running title: Airflow perception after intranasal anesthesia

Chloé Migneault-Bouchard¹, Franciscus Johannes Maria Boselie², Johannes Frasnelli^{1,3}

1. Department of Anatomy, Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR), Trois-Rivières, Qc, Canada
2. Department of Otorhinolaryngology, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg
3. Research Center of the Sacré-Coeur Hospital, Montréal, Qc, Canada

Article publié dans *Rhinology International Journal* :

Migneault-Bouchard, C., Boselie, F. J. M. et Frasnelli, J. (2024). Topical intranasal anesthesia impairs trigeminal function and airflow perception. *Rhinology*. 63(1), 85–91.
<https://doi.org/10.4193/Rhin>

Contribution des auteurs : La conception, la planification ainsi que le développement du protocole de recherche ont été réalisés par l'ensemble des auteurs. J'ai effectué le processus de demande éthique, le recrutement et la collecte des données en collaboration avec F.J.M. Boselie. J'ai réalisé les analyses des données en collaboration avec J. Frasnelli. J'ai rédigé la première version du manuscrit qui a été révisée et approuvée par l'ensemble des auteurs. J'ai également réalisé les demandes de fonds afin de réaliser ce projet de recherche à l'étranger (bourse pour de courts séjours d'études universitaires (BIR) de l'université du Québec à Trois-Rivières).

Mise en contexte : Pour donner suite à nos résultats suggérant que l'ONC anatomiquement inexploquée et réfractaire aux traitements résulte d'une diminution de la sensibilité intranasale trigéminale, nous avons réalisé cette cinquième étude. Ce projet de recherche a pour objectif de caractériser les effets d'une anesthésie intranasale topique sur la sensibilité trigéminale intranasale et, par conséquent, sur la sensation d'obstruction nasale. Le but ultime étant de développer un modèle de dysfonctionnement du système trigéminal intranasal chez des individus sains.

Summary

Background: Impairment of airflow perception by the intranasal trigeminal system may explain chronic nasal obstruction (CNO), especially in cases where no major deformity or mucosal inflammation can explain reduced airflow. We aim to characterize the effect of topical intranasal anesthesia on intranasal trigeminal sensitivity and consequently the sensation of nasal obstruction.

Methodology: We performed a crossover study of 16 healthy subjects, randomised for either treatment (topical intranasal anesthesia with 10% Xylocaine) or placebo (saline solution). We used the Trigeminal Lateralization Task (TLT) with eucalyptol to assess trigeminal sensitivity. We measured nasal patency objectively with Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF), and subjectively with (a) a Visual Analog Scale (VAS), (b) the Empty Nose Syndrome 6-Item Questionnaire (ENS6Q), and (c) the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) questionnaire.

Results: Topical intranasal anesthesia significantly reduced intranasal trigeminal sensitivity ($p < 0.001$). Further, after topical intranasal anesthesia, reduced trigeminal sensitivity was associated with the subjectively reduced nasal patency, as highlighted by ENS6Q and NOSE scores.

Conclusions: Topical intranasal anesthesia reduces intranasal trigeminal function resulting in subjectively reduced nasal patency. In future studies, the relation of reduced intranasal trigeminal function and subjective nasal obstruction needs to be addressed to open an avenue for potential interventions for an important portion of ENT patients.

Key words: topical intranasal anesthesia, trigeminal system, nasal obstruction

Introduction

Chronic nasal obstruction (CNO) is one of the most common complaints in clinical ENT practice (1), generating expenditures of \$6 billion annually in the United States alone (2). There are several aetiologies for CNO, including structural deformities, infections, and inflammation; the most common being acute, allergic, or chronic rhinitis (3). Depending on the cause, CNO requires different diagnostic approaches and therapeutic strategies. However, conservative and/or surgical treatment attempts fail to resolve CNO in 23-37% of the cases (2). In some cases, especially when no major anatomical deformity or obstructive mucosal inflammation can explain the reported CNO, and medical and surgical treatment fail to resolve it, CNO is labelled as treatment-refractory and anatomically inexplicable.

The pathophysiology of treatment-refractory and anatomically inexplicable CNO is not well understood. In these cases, alterations of afferent neural pathways responsible for the perception of intranasal airflow, namely the intranasal trigeminal system, is often suspected to cause reduced subjective nasal patency (4, 5, 6). In fact, nasal airflow is perceived by the activation of multimodal receptors on the trigeminal nerve located on the nasal cavity's epithelium (7, 8). These receptors respond to intranasal temperature changes caused by the inhaled air (e.g., low temperatures are associated with increased intranasal airflow) as well as chemical substances such as menthol or eucalyptus (9). Consequently, inhaling these substances gives the impression of increased intranasal airflow, and therefore of reduced nasal congestion, even if objectively there are no changes in the degree of congestion (2, 5, 10, 11).

In turn, locally injecting an anesthetic into the nasal vestibule reduces the intranasal trigeminal function (12) and produces a sensation of nasal obstruction while having no effect on nasal resistance to airflow, demonstrated by anterior rhinomanometry (13, 14). However, these studies were carried out before the introduction of validated patient rated outcome measures (PROMs) such as the Empty Nose Syndrome 6-item Questionnaire (ENS6Q) and the Nose Obstruction Symptom Evaluation (NOSE), and the evaluation of the intranasal trigeminal system was limited to the use of a visual analog scale.

This body of evidence suggests that topical intranasal anesthesia impairs intranasal trigeminal function and airflow perception.

Materials and methods

This study was carried out in the Department of Otorhinolaryngology of the Centre Hospitalier de Luxembourg (data collection) and in the Department of Anatomy of Université du Québec à Trois-Rivières (data analysis). We performed the study according to the Declaration of Helsinki on Biomedical Research Involving Human Subjects; it was approved by the national and institutional ethics review boards, respectively (National Research Ethics Committee, CNER approval No: 202206/02; Université du Québec à Trois-Rivières, IRB approval No: CER-23-295-10.04).

Participants:

The study included 17 healthy participants. After exclusion of one participant that dropped out between the first and second test session, the sample consisted of 16 healthy participants (9 women, mean age of 37 ± 10 ; 7 men, mean age of 33 ± 6) without any rhinological symptoms. All participants underwent a full ENT evaluation by the ENT-surgeon (FJMB) including anterior rhinoscopy to exclude anatomical deformity, mucosal inflammation, and nasal disease. Participants with history of traumatic brain injury or head trauma, an upper respiratory tract infection with olfactory loss for more than one month, chemotherapy or radiotherapy for head and neck cancer, previous sino-nasal surgery, neurodegenerative disease, usage of any medication that could influence nasal sensitivity, pregnancy or breastfeeding and allergy to the anesthesia were excluded. All participants were recruited in the Centre Hospitalier du Luxembourg by the ENT-surgeon (FJMB).

Olfactory dysfunction is typically associated with reduced trigeminal sensitivity (15). To exclude this confounder, we ascertained normal olfactory function in all participants by using the identification task of the Sniffin' Sticks test kit (Burghart, Germany) (16, 17). In short, this test is based on felt-tip pen-like odor dispensing devices involving the identification of 16 common odorants using 4 descriptors for each odor. The sum of correct identifications was used to

determine the eligibility of the participants to the study. A score of ≥ 12 was considered normal and used as an inclusion criterion.

Methods:

The participants were tested on two different days. The testing sessions were separated by a minimum time of 24 hours for a wash-out period (1 to 14 days, $n=8$; 15 days and more, $n=8$). They were randomised for either anesthetic or placebo for the first study visit, and then were crossed over to the opposite treatment for the second study visit. The anesthesia and the placebo were applied by the ENT-surgeon (FJMB) according to a fixed protocol. The anesthesia was applied using standard nasal 10% Xylocaine which was sprayed in both nasal cavities (0.5ml both side), and 1ml Xylocaine-soaked cotton balls which were placed at the entrance of each nasal valve for 5 minutes. The placebo was applied equivalently but using NaCl 0.9% solution. Although the study was set up as a blind intervention, participants perceived the effect of the anesthesia immediately after the application.

Before and after performing topical intranasal treatment (anesthetic or placebo), we evaluated intranasal trigeminal function and nasal patency.

Intranasal trigeminal function: We assessed trigeminal function using the trigeminal lateralization task (TLT) (18, 19). Specifically, we used two identical opaque glass bottles (total volume 60ml), one containing 10 cotton balls soaked with the mixed olfactory-trigeminal stimulus eucalyptol (target, 7 ml; eucalyptus odor, cooling sensation, agonist of the TRPM8 receptor (20), Sigma-Aldrich, Switzerland); the other one containing only 10 cotton balls (sham). The bottles had polyethylene caps with a diameter of approximately 2cm in which we had drilled 2 holes with a diameter of 5mm. In each hole, we inserted a tube with a length of approximately 4cm. This allowed us to simultaneously present the content of each bottle to only one nostril. The participants held the bottles to their noses, one of the holes was placed under the nostrils. They were invited to take a sniff and to then identify the nostrils to which the target had been presented (forced choice). Participants were blindfolded to not have any visual cues. We applied a total of 40 pseudo-randomized stimuli of the same concentration, at an interval of 30-40 s

between each stimulation. The sum of correct identifications was used to estimate trigeminal sensitivity; scores can range between 0 and 40 (0 to 20 for each nostril).

Nasal patency: (A) *Objective:* We assessed nasal patency using the Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF) (21). We employed a portable spirometer with a face mask adapted to the participant's mouth and nose. At the end of a maximal expiration followed by three medium deep breaths, we asked participants to perform a forced maximal inspiration with their mouth closed. We repeated the maneuver three times, and the highest value was recorded. This test represents the highest airflow achieved through both nostrils during maximum forced nasal inspiration. (B) *Subjective:* We used three different methods to evaluate subjective nasal patency. (1) To rate nasal patency, we asked participants to use a Visual Analog Scale (VAS; ranging from 0: complete obstruction to 100: no obstruction). (2) To directly assess nasal obstruction, participants filled out the Empty Nose Syndrome 6-Item Questionnaire (ENS6Q) (22), a clinical tool to assess symptoms of empty nose syndrome based on a series of 6 visual analog scales (ranging from "no problem/not applicable" to "extremely severe"). This questionnaire allows to identify patients suspected of empty nose syndrome; a condition characterised by diminished intranasal trigeminal sensitivity. We adapted the questionnaire to the study's context by changing the instructions from "in the last month" to "in the last 15 minutes". (3) Finally, to assess the sensation of nasal obstruction, participants completed the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) (23, 24), a clinical tool consisting of 5 visual analog scales (ranging from "not a problem" to "severe problem") to assess nasal obstruction. Again, we changed the instructions from "in the last month" to "in the last 15 minutes".

Statistical analysis:

We analysed data with SPSS 28.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and set the alpha value to 0.05. All post hoc tests were Bonferroni corrected. We report average scores with standard deviations unless stated otherwise. Intranasal trigeminal function (TLT) and objective nasal patency (PNIF) data are normally distributed, while the subjective nasal patency (VAS, ENS6Q and NOSE) did not follow a normal distribution.

To examine the effect of anesthesia on intranasal trigeminal function and measures of nasal patency, we performed separate repeated-measures (rm) ANOVA on individual dependant variables (TLT scores for trigeminal function, PNIF for objective nasal patency as well as each VAS, ENS6Q scores, and NOSE scores for subjective nasal patency) with intervention (2 levels: anesthetic, placebo) and time (2 levels: before treatment, after treatment) as within subject factors. To disentangle interactions, we subsequently performed paired t-tests or Wilcoxon tests (depending on the normality of the distribution) with appropriate corrections for multiple comparisons.

Next, we analyzed the association between intranasal trigeminal function before and after topical application of nasal treatment by computing Pearson's correlations between TLT scores before and after topical intranasal treatment. Finally, we analyzed the association between intranasal trigeminal function and nasal patency by computing Spearman's correlations (not all data were normally distributed) between TLT scores and measurements of nasal patency (objective: PNIF; subjective: VAS, NOSE, ENS6Q) before and after administration of topical intranasal anesthesia. We repeated this analysis of an association between TLT and each separate question of NOSE and ENS6Q questionnaires with Bonferroni correction.

Results

We present descriptive statistics for intranasal trigeminal function before and after each intervention (anesthetic or placebo) in Table 6-1.

Table 6-1. Descriptive statistics, mean scores and standard deviation for intranasal trigeminal function and nasal patency before and after each intervention (anesthetic or placebo)

	Anesthetic		Placebo	
	Before	After	Before	After
Intranasal trigeminal function				
TLT				
mean \pm SD	32.94 \pm 4.49	26.44 \pm 5.28	33 \pm 4.53	31.56 \pm 5.61
Nasal patency				
PNIF				
mean \pm SD	113.12 \pm 45.53	107.50 \pm 35.17	115.94 \pm 35.37	110.63 \pm 33.91
VAS				
mean \pm SD	8.06 \pm 1.35	8.09 \pm 1.92	8.69 \pm 1.40	8.75 \pm 1.24
NOSE				
mean \pm SD	1.31 \pm 1.35	3.25 \pm 5.37	2.06 \pm 2.84	0.56 \pm 1.09
ENS6Q				
mean \pm SD	113.12 \pm 45.53	107.50 \pm 35.17	115.94 \pm 35.37	110.63 \pm 33.91

For intranasal trigeminal function, the rm ANOVA yielded significant effects of *intervention* [$F(1,15) = 4.699$; $p=0.047$], *time* [$F(1,15)=31.441$; $p<0.001$] and *intervention*time* [$F(1,15) = 16.063$; $p=0.001$]. To disentangle the interaction, we carried out paired two *t*-tests, one for each *intervention* (anesthetic, placebo). For the anesthetic condition, the paired *t*-test revealed a significant difference before and after treatment [$t(15) = 5.794$; $p<0.001$]. In turn, for the placebo intervention, no significant difference was observed (Fig. 6-1). In addition, we compared the effects of *intervention* (anesthetic vs placebo) with separate paired *t*-tests for both time points. This revealed a significant difference between anesthetic and placebo after the treatment [$t(15)=-3.082$; $p=0.004$], but not before the treatment.

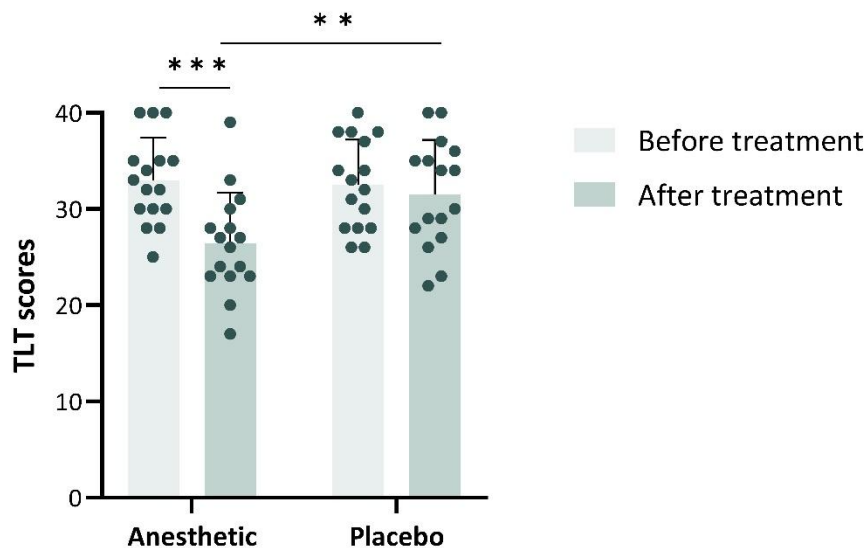


Figure 6-1. Trigeminal Lateralization Task (TLT) according to the time (before treatment and after treatment) for anesthetic and placebo condition. Error bars represent standard deviation (SD).

With regards to nasal patency, the rm ANOVA yielded a significant effect of intervention [$F(1.15) = 12.799$; $p=0.003$] as well as the interaction intervention*time [$F(1.15) = 14.694$; $p=0.002$] for the ENS6Q scores. To disentangle the interaction, we carried out two Wilcoxon tests, one for each intervention (anesthetic, placebo). For the anesthetic condition, the Wilcoxon test revealed a significant difference before and after treatment [$Z = -2.239$; $p=0.0245$], but not for the placebo (Fig. 6-2). In addition, we compared the effects of intervention (anesthetic vs placebo) with separate Wilcoxon test for both time points. This revealed a significant difference between anesthetic and placebo after the treatment [$Z=-3.055$; $p<0.001$], but not before the treatment.

We did not observe any significant effect for the other objective (PNIF) or subjective (VAS, NOSE) measurements of nasal patency.

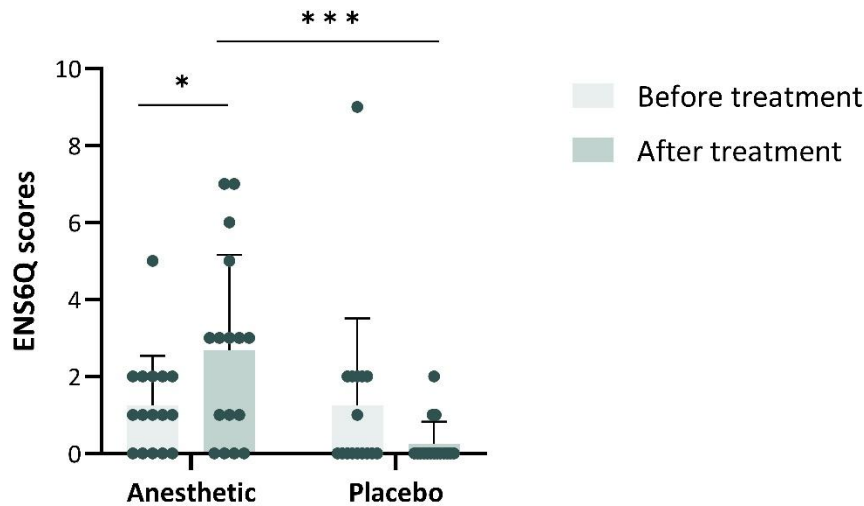


Figure 6-2. Empty Nose Syndrome 6-Item Questionnaire (ENS6Q) score according to the time (before treatment and after treatment) for anesthetic and placebo condition. Error bars represent standard deviation (SD).

We computed Pearson's correlations between TLT scores before and after the administration of the topical intranasal treatment. For both, anesthesia ($r=0.589$; $p=0.016$) and placebo ($r=0.852$; $p<0.001$), TLT scores before and after topical application were significantly correlated. We further investigated the correlation between intranasal trigeminal function and nasal patency, after topical anesthesia. This showed that TLT was correlated with the NOSE scores after topical intranasal anesthesia ($\rho=-0.524$; $p=0.037$). We did not observe any other correlation. Finally, we computed Spearman's correlations between intranasal trigeminal function and each separate question of NOSE and ENS6Q questionnaires after topical anesthesia. This showed that TLT negatively correlated with the second item (sense of diminished nasal airflow (cannot feel air flowing through your nose)) of the ENS6Q questionnaire after topical intranasal anesthesia ($\rho=-0.637$; $p=0.008$); no other significant results were observed.

Discussion

Here we report three main findings. First, topical intranasal anesthesia with 10% Xylocaine significantly reduced intranasal trigeminal function. Second, Xylocaine anesthesia induced higher

ENS6Q scores. Third, after Xylocaine anesthesia, scores for trigeminal sensitivity and scores for NOSE items such as nasal congestion, obstruction and problems breathing were correlated.

Earlier studies evaluated the effect of topical intranasal anesthesia on nasal airflow, objectively by anterior rhinomanometry or subjectively by means of VAS (12, 13, 14): Intranasal anesthesia produced a sensation of nasal obstruction but did not modify objectively measured nasal patency. This effect was suggested to be due to decreased intranasal trigeminal sensitivity induced by intranasal anesthesia (12), in line with our results. Together with our earlier studies (5), this suggests that the intranasal trigeminal system is crucially involved in the perception of nasal airflow. Here, we were able to objectify the effect of anesthesia on trigeminal sensitivity by using the TLT to assess sensitivity toward eucalyptol (20). In fact, both cool temperatures and chemical substances such as eucalyptol and menthol activate the TRPM8 receptor (25). This body of literature suggests that perception of nasal airflow is, at least partly, due to the activation of TRPM8 receptors (9, 26).

The present results contrast with previous studies on the effect of nasal anesthesia that showed a very pronounced feeling of nasal obstruction. Unlike previous studies, in this research local anesthesia was done by spraying, which led to a less pronounced feeling of nasal obstruction. It therefore seems that surface anesthesia has a far smaller effect than a locally injected anesthesia or an injury of the trigeminal nerve in a deeper layer. One may thus hypothesize that impairment of the trigeminal system can exhibit different degrees, depending on the underlying cause, e.g., deep injury after a surgery, inflammation, or varying expression levels of TRPM8 receptors.

We observed an effect of anesthesia on the ENS6Q, but not for VAS or NOSE. This is puzzling. Two non-exclusive hypotheses can be put forward why this discrepancy between different methods assessing nasal patency appears: first, even if we carried out a power analysis before running our experiment, it may still be that our study is underpowered. To overcome this, future studies should include more participants. Second, the three different approaches do not measure exactly the same thing. The ENS6Q allows to identify symptoms related to Empty Nose Syndrome (ENS; e.g., dryness, lack of air sensation, suffocation, nose feeling too open, etc.), while the NOSE identifies symptoms related nasal obstruction (e.g., nasal congestion, obstruction, trouble

breathing through the nose, etc.). Intranasal anesthesia led to higher ENS6Q scores; this effect was mainly driven by the second item (cannot feel air flowing through the nose)) that was negatively correlated with TLT, indicating that individuals who scored poorly at TLT reported a higher sense of diminished nasal airflow. This suggests that the ENSQ6Q is better suited to map the effects of intranasal anesthesia. In turn, after intranasal anesthesia, NOSE scores and TLT scores were significantly correlated, indicating that individuals who scored poorly at the TLT reported the most severe symptoms, even if there was no difference before vs after anesthesia, on a group level.

The empty nose syndrome is a paradoxical subjective nasal obstruction despite widely patent nasal cavity in clinical examination (27). The pathophysiology of ENS is not yet fully understood, and is most likely multifactorial, including anatomical and neurosensory alteration. Altered perception of nasal airflow via impaired intranasal trigeminal function is often suspected to be a major contributing factor to this subjective nasal obstruction (27). Importantly, ENS is characterised by diminished intranasal trigeminal sensitivity (27).

Xylocaine does not directly affect TRPM8 receptors, but rather anesthetises the nasal mucosa by the inhibition of action potentials via sodium channel blocking in vasoconstrictor (sympathetic) fibres (28). Consequently, topical anesthesia causes a decrease of superficial nasal blood flow and nitric oxide levels (2). In fact, TRPM8 is abundant in nasal mucosa within the subepithelium. More specifically, TRPM8 receptors are particularly located around the nasal blood vessels, in the vascular region, and may mediate neurovascular reflexes (8). The vasoconstriction produced by Xylocaine may therefore indirectly impede the activation of TRPM8 (2). In summary, there is evidence that Xylocaine anesthesia crucially impairs TRPM8 activation.

The subjective appreciation of nasal obstruction is multifactorial. Nasal airflow can be influenced by many parameters, such as anatomical obstruction or inflammation. However, in some cases, no major anatomical deformity or obstructive inflammation is present to explain the reported nasal obstruction, and medical and surgical treatment failed to resolve it. The impairment of the intranasal trigeminal system seems to cause this subjective sensation of nasal obstruction. Regarding these cases, our results provide an interesting avenue to study impairment of nasal

patency further. In fact, our approach could serve as a model to better understand the pathomechanism of impaired nasal airflow perception and could allow for the development of potential interventions. For example, stimulation with a TRPM8 agonist such as menthol or eucalyptol could be an alternative therapeutic approach in patients with CNO as the chemical stimulus combined with the somatosensory stimulus of the airflow may allow for the perception of airflow when the effect of the airflow alone is insufficient to evoke airflow perception; this may therefore relieve their symptoms of nasal obstruction.

The primary limitation of our hypothesis-generating study is the limited sample size due to the clinical aspect of the study. Even if we carried out a power calculation based on previous publications (Jones et al., 1987; Jones et al., 1989), which established a required sample size of $n=17$, a larger sample may have allowed to observe additional results regarding the effect of topical nasal anesthesia on subjective measurement of nasal patency, e.g., by the NOSE questionnaire. A second limitation is the design. Although the study was set up as a blind intervention, the participants immediately and very obviously perceived the anesthetic effect of Xylocaine application. A third limitation is the limited amount of objective measurements in the data. Most tests used are questionnaires (VAS, ENS6Q and NOSE) which are prone to individual subjective severity bias. However, the NOSE and ENS6Q are validated patient rated outcome measures. Finally, while the effect of anesthesia resembled findings in patients with nasal obstructions from earlier reports, we did not directly compare them to patient data, as no patients were included in the study.

Conclusion

Our study shows that topical intranasal anesthesia with Xylocaine reduced intranasal trigeminal function and perception of nasal patency (e.g., sensation of nasal obstruction without any anatomical obstruction). The study of the trigeminal system may open an avenue for potential interventions for an important portion of ENT patients which eventually may considerably increase their quality of life. A previous study showed that a low intranasal trigeminal function

seems to predict poor chances of symptom improvement after surgery (29), highlighting the involvement of the intranasal trigeminal system in airflow perception.

Acknowledgements: The authors would like to thank all the participants.

Authorship contribution: Conception or design of the work (all authors); data acquisition (CMB, FJMB); data analysis (CMB, JF), drafting work (all authors); final approval (all authors).

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: This study was supported by the Fonds de Recherche du Québec – Santé to CMB and JF (FRQS; chercheur boursier senior #352197), Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC; RGPIN-2022-04813) and the Canadian Institutes of Health Research (CIHR; AFF_173514) to JF.

References

1. Macdonald KI, McNally JD, Massoud E. The health and resource utilization of Canadians with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2009;119(1):184-9.
2. Sozansky J, Houser SM. The physiological mechanism for sensing nasal airflow: A literature review. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2014;4(10):834-8.
3. Corey JP, Houser SM, Ng BA. Nasal congestion: A review of its etiology, evaluation, and treatment. *ENT: Ear, Nose & Throat Journal*. 2000;79(9):690.
4. Saliba J, Fnais N, Tomaszewski M, Carriere JS, Frenkiel S, Frasnelli J, et al. The role of trigeminal function in the sensation of nasal obstruction in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2016;126(5):E174-E8.
5. Migneault-Bouchard C, Boselie FJM, Hugentobler M, Landis BN, Frasnelli J. Trigeminal impairment in treatment-refractory chronic nasal obstruction. *Rhinology*. 2021.
6. Li C, Farag AA, Leach J, Deshpande B, Jacobowitz A, Kim K, et al. Computational fluid dynamics and trigeminal sensory examinations of empty nose syndrome patients. *Laryngoscope*. 2017;127(6):E176-e84.
7. Filiou R-P, Lepore F, Bryant B, Lundström JN, Frasnelli J. Perception of Trigeminal Mixtures. *Chem Senses*. 2015;40(1):61-9.
8. Keh S, Facer P, Yehia A, Sandhu G, Saleh H, Anand P. The menthol and cold sensation receptor TRPM8 in normal human nasal mucosa and rhinitis. *Rhinology*. 2011;49:453-7.
9. Eccles R. Menthol: Effects on nasal sensation of airflow and the drive to breathe. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3(3):210-4.
10. Lindemann J, Tsakiropoulou E, Scheithauer MO, Konstantinidis I, Wiesmiller KM. Impact of menthol inhalation on nasal mucosal temperature and nasal patency. *Am J Rhinol*. 2008;22(4):402-5.

11. Malik J, Spector BM, Wu Z, Markley J, Zhao S, Otto BA, et al. Evidence of Nasal Cooling and Sensory Impairments Driving Patient Symptoms With Septal Deviation. *Laryngoscope*. 2022;132(3):509-17.
12. Eccles R, Jawad MSM, Morris S. Olfactory and Trigeminal Threshold and Nasal Resistance to Airflow. *Acta Otolaryngol*. 1989;108:268-73.
13. Jones AS, Crosher R, Wight RG, Lancer JM, Beckingham E. The effect of local anaesthesia of the nasal vestibule on nasal sensation of airflow and nasal resistance. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1987;12(6):461-4.
14. Jones AS, Wight RG, Crosher R, Durham LH. Nasal sensation of airflow following blockade of the nasal trigeminal afferents. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1989;14(4):285-9.
15. Migneault-Bouchard C, Hsieh JW, Hugentobler M, Frasnelli J, Landis BN. Chemosensory decrease in different forms of olfactory dysfunction. *J Neurol*. 2020;267(1):138-43.
16. Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hahner A, Hummel T. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(3):719-28.
17. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997;22(1):39-52.
18. Hummel T, Futschik T, Frasnelli J, Hüttenbrink K-B. Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicol Lett*. 2003;140-141:273-80.
19. Frasnelli J, Gingras-Lessard F, Robert J, Steffener J. The Effect of Stimulus Duration on the Nostril Localization of Eucalyptol. *Chem Senses*. 2017;42(4):303-8.
20. Hummel T, Frasnelli J. Chapter 8 - The intranasal trigeminal system. In: Doty RL, editor. *Handb Clin Neurol*. 164: Elsevier; 2019. p. 119-34.

21. Bermuller C, Kirsche H, Rettinger G, Riechelmann H. Diagnostic accuracy of peak nasal inspiratory flow and rhinomanometry in functional rhinosurgery. *Laryngoscope*. 2008;118(4):605-10.
22. Velasquez N, Thamboo A, Habib A-RR, Huang Z, Nayak JV. The Empty Nose Syndrome 6-Item Questionnaire (ENS6Q): a validated 6-item questionnaire as a diagnostic aid for empty nose syndrome patients. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2017;7(1):64-71.
23. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. Development and Validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2004;130(2):157-63.
24. Marro M, Mondina M, Stoll D, de Gabory L. French validation of the NOSE and RhinoQOL questionnaires in the management of nasal obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144(6):988-93.
25. McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002;416:52.
26. Migneault-Bouchard C, Lagueux K, Hsieh JW, Cyr M, Landis BN, Frasnelli J. Trigeminal cold receptors and airflow perception are altered in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2024;62(1):63-70.
27. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Chatziavramidis A, Ikonomidis C, Markou K. Intranasal trigeminal function in patients with empty nose syndrome. *Laryngoscope*. 2017;127(6):1263-7.
28. Newton DJ, McLeod GA, Khan F, Belch JJF. Mechanisms influencing the vasoactive effects of lidocaine in human skin*. *Anaesthesia*. 2007;62(2):146-50.
29. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, Holzmann D, Treis A, Wanke K, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: The regulation of tight junctions by IFN- γ and IL-4. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1087-96.e10.

Chapitre 7 – Discussion

7.1 Résumé et contribution des résultats

L'ensemble des études présentées dans cette thèse permettent une meilleure compréhension de l'atteinte du système trigéminale dans l'ONC et des mécanismes sous-jacents, via l'utilisation de mesures comportementales et une technique d'analyse moléculaire des muqueuses nasales, le western blot.

Nos résultats ont permis, dans un premier temps, d'identifier l'étroit lien entre les trois sens chimiques, soulignant qu'en cas d'une dysfonction olfactive, le système trigéminale et le système gustatif ont tendance à diminuer plutôt qu'à compenser. La diminution de la réponse olfactive s'accompagne d'une diminution proportionnelle de la réponse trigéminale et gustative. Cette première observation était importante à prendre en considération dans l'ensemble des études subséquentes réalisées en raison de la diminution de la sensibilité trigéminale observée chez les patients atteints d'une l'ONC.

Les travaux présentés dans cette thèse ont permis de mettre en évidence que l'ONC sans obstacle anatomique évident et résistant au traitement médical serait liée à une diminution de la perception du flux d'air par le système trigéminale intranasale plutôt qu'à une obstruction physique. Dans ce sous-ensemble de patients, l'évaluation de la sensibilité trigéminale par la TLT reflète plus adéquatement l'obstruction signalée que l'évaluation de la résistance nasale par la rhinomanométrie. En cohésion avec notre désir de mieux comprendre ce qui entraîne cette diminution de la perception du flux d'air par le système trigéminale, nos résultats ont mis en évidence un possible lien de cause à effet entre une perception altérée du flux d'air nasal et une chirurgie nasale, suggérant ainsi que les manipulations au niveau de la cavité nasale pourraient entraîner des conséquences au niveau de la sensibilité trigéminale intranasale, et par conséquent, une sensation subjective d'obstruction nasale. En continuité avec cette observation, nous avons réalisé des analyses moléculaires au niveau des récepteurs trigéminaux présents sur la muqueuse nasale de patients atteints d'ONC et des témoins. Les résultats de nos analyses ont permis de mettre en évidence une surexpression des isoformes courts du récepteur trigéminale TRPM8,

possiblement liée à une diminution de la sensibilité trigéminal. Finalement, les résultats de notre dernière étude ont démontré qu'une sensation d'obstruction nasale peut être induite par une diminution de la sensibilité trigéminal par une anesthésie intranasale topique.

L'ensemble des études présentées dans cette thèse permettent une meilleure compréhension de la pathologie, en plus d'ouvrir la voie à une amélioration de la prise en charge et des soins aux patients souffrant d'une ONC. Éventuellement, l'étude approfondie du système trigéminal intranasal dans l'ONC pourra mener au développement de traitements, améliorant ainsi considérablement la qualité de vie des patients atteints de cette pathologie.

7.2 L'interaction entre les systèmes trigéminal, olfactif et gustatif

Les systèmes trigéminal, olfactif et gustatif interagissent étroitement ensemble pour la perception de stimuli chimiosensoriels. Cette interaction est néanmoins complexe, et il est difficile d'anticiper si l'un des systèmes entraînerait une suppression ou une amplification de la réponse des autres systèmes. Afin de mieux comprendre l'interaction entre les trois systèmes chimiosensoriels, nous avons évalué les répercussions d'une dysfonction olfactive aux étiologies variées (post-traumatique, idiopathique, post-infectieuse et RSC) sur le système trigéminal intranasal (et le système gustatif).

Les résultats présentés dans cette thèse démontrent un étroit lien entre les trois sens chimiques, soulignant qu'en cas d'une dysfonction olfactive, le système trigéminal et le système gustatif ont tendance à diminuer plutôt qu'à compenser. De plus, la diminution de la réponse olfactive s'accompagne d'une diminution proportionnelle de la réponse trigéminal et gustative. Cette première observation est importante à prendre en considération dans l'ensemble des études subséquentes réalisées puisque les patients avec une plainte d'obstruction nasale présentent régulièrement une diminution de la sensibilité trigéminal. C'est notamment le cas lors de la RSC où la plainte d'obstruction nasale peut être accompagnée d'une atteinte trigéminal, olfactive et gustative.

Dans la littérature, les effets d'un trouble olfactif acquis sur les deux autres sens chimiques sont bien connus. Néanmoins, ces études ont investigué soit la fonction trigéminal, soit la fonction

gustative, séparément chez les patients souffrant d'un dysfonctionnement olfactif. Nos résultats sont les premiers à comparer les trois modalités dans un échantillon de grande taille. Ils concordent avec la littérature précédente (Gudziol et al., 2001; Hummel, Barz, et al., 1996; Landis et al., 2010).

Néanmoins, les raisons pour lesquelles les sens chimiques diminuent mutuellement restent ouvertes. Il est possible que cela soit lié à l'étroite relation fonctionnelle et anatomique existant entre les sens chimiques. Une altération structurelle pourrait aussi altérer les substrats neuronaux nécessaires à la fonction trigéminal et à la fonction gustative. Des études futures sont nécessaires afin déterminer exactement comment et où se produit l'intégration des différents sens chimiques.

L'interaction entre les trois sens chimiques est pertinente dans nos investigations sur l'altération de la perception du flux d'air nasal. En fait, une fonction olfactive réduite est liée à la perception d'un débit d'air nasal réduit (Landis et al., 2003). En concordance avec ces résultats, le menthol améliore la perception du flux d'air contribuant à donner une sensation de nez débloqué alors que le dysfonctionnement olfactif est associé à une diminution de la perception de la fraîcheur causée par le menthol (Schriever et Hummel, 2015). D'ailleurs, outre les stimuli trigéminaux, certains stimuli olfactifs ayant un faible effet trigéminal (p. ex. phényléthanol – PEA; odeur de la rose) peuvent également évoquer et moduler la sensation de la perméabilité nasale, mais dans une moindre mesure (Chao et al., 2023). Ainsi, les effets intermodaux entre les différents sens chimiques et la perception du flux d'air nasal sont importants à prendre en considération dans les plaintes cliniques.

7.3 L'atteinte système trigéminal intranasal dans l'obstruction nasale

7.3.1 Sensibilité trigéminal intranasale

L'ensemble des résultats présentés dans cette thèse nous conduit une première conclusion : La perception de l'ONC sans obstacle anatomique évident et résistant au traitement médical ne dépend pas uniquement de la résistance du flux d'air, mais serait aussi liée à une diminution de la sensibilité trigéminal intranasale.

Les résultats actuels soutiennent l'implication d'un système trigéminal intranasal altéré dans l'ONC subjective (Hernandez et Hummel, 2023; Saliba et al., 2016). Spécifiquement, cette sensation d'ONC peut être liée à une perception altérée du flux d'air par le système trigéminal intranasal plutôt qu'à une obstruction physique. Nos résultats montrent, en effet, que les patients se plaignant d'une ONC sans obstacle anatomique évident et résistant au traitement médical ont une sensibilité trigéminale intranasale réduite comparativement aux témoins, mais sans différence au niveau de la mesure objective du flux d'air nasal. En concordance avec nos résultats, les patients atteints d'une RSC ayant une ONC évaluent leur perméabilité nasale comme étant pire que les témoins, malgré des mesures objectives normales du débit inspiratoire nasale de pointe (PNIF) (Saliba et al., 2016).

L'ensemble de nos résultats est conforme aux rapports précédents sur la perception trigéminale du stimulus trigéminal du menthol (agoniste du récepteur trigéminal TRPM8) (Eccles, 2003; Saliba et al., 2016). Comme il est connu dans la littérature, l'inhalation du menthol provoque une sensation de décongestion nasale. Cependant, cette sensation est purement subjective car il n'y a pas d'effet sur la résistance nasale. Ainsi, bien que la stimulation par le menthol augmente la sensation du flux d'air, elle n'occasionne aucun changement objectif du flux d'air (Eccles, 2003). Nos résultats ont étendu ces éléments en comparant l'évaluation de la sensibilité trigéminale par la TLT à l'évaluation du flux d'air par la rhinomanométrie (mesure objective du flux d'air) dans le but de déterminer la meilleure modalité pour objectiver les plaintes d'obstruction nasale dite subjective. Nos résultats mettent en évidence que l'évaluation de la sensibilité trigéminale par la TLT reflète plus adéquatement l'obstruction signalée que l'évaluation de la résistance nasale par la rhinomanométrie. Le tout suggérant que la TLT devrait être réalisée, malgré une résistance normale, si aucune déformation anatomique évidente explique la sensation d'obstruction nasale et si le traitement médical a échoué. Une étude récente a d'ailleurs appuyé nos résultats en démontrant que dans la mesure où l'altération du système trigéminal intranasal contribue à la sensation d'obstruction nasale, la mesure objective du débit d'air nasal comme seule méthode d'évaluation de l'obstruction nasale pourrait ne pas être adaptée (Hernandez et al., 2024), car bien que le symptôme « obstructif » soit souvent attribué à une obstruction mécanique (p. ex. la

présence de polypes nasaux), il semble qu'une dysfonction du système trigéminal intranasal contribue à la perception d'un débit d'air altéré.

Néanmoins, les résultats obtenus dans notre étude, présentés au chapitre 5 de cette thèse, apportent une nuance. En fait, nos données suggèrent que l'ONC signalée chez un sous-ensemble de patients atteints de RSC ayant une ONC ne présentant aucune déformation anatomique évidente, peut être liée à la combinaison d'une perception déficiente du flux d'air par le système trigéminal intranasal et une obstruction mécanique non visible par endoscopie. Cette observation est mise en évidence par une fonction trigéminale intranasale inférieure chez les patients RSC par rapport aux patients avec une déviation du septum nasal et aux témoins (contrôles sains), ainsi qu'une perméabilité nasale inférieure chez les patients RSC par rapport aux témoins. Cependant, la mesure objective du flux d'air a été réalisée avec le PNIF, un outil très sensible à la présence d'un collapsus de la valve nasale, pathologie plus fréquente chez les Caucasiens, soit notre population à l'étude (Bloching, 2007; Zacharek, 2011). De ce fait, les données obtenues peuvent être biaisées s'il y avait présence d'une anomalie de la valve nasale, élément non abordé lors de l'examen clinique réalisé. Par conséquent, même s'il semble que les patients RSC présentaient une diminution objective du flux d'air par rapport aux témoins malgré le fait que leur endoscopie n'avait révélé que peu de déformation anatomique ou une inflammation obstructive discrète, nos données doivent être analysées prudemment.

La relation entre le flux d'air nasal et la fonction trigéminale a été investiguée par de nombreuses études (Burrow et al., 1983; Eccles, 1992; Hernandez et al., 2024; Hernandez et al., 2023) mettant en évidence l'étroit lien existant entre eux. Par exemple, il a été montré que les trois sens chimiques (olfaction, gustation et système trigéminal) et le flux d'air nasal chez les individus sans une plainte chimiosensorielle sont corrélés entre eux (Hernandez et al., 2023).

Le moyen par lequel le système trigéminal est impliqué dans la pathogénèse de ONC n'est pas sans ambiguïté. Il n'est pas clair comment et où la sensibilité trigéminale est altérée. Certaines hypothèses suggèrent qu'une inflammation subliminale, non détectable avec les outils courants, pourrait entraîner la réduction de la sensibilité trigéminale (Hummel et Frasnelli, 2019; Sozansky et Houser, 2014). D'autres proposent qu'une cause inconnue peut réduire la sensibilité des

récepteurs trigéminaux et par conséquent la sensibilité trigéminal (Scheibe et al., 2006). Des études futures sont nécessaires afin d'investiguer où le système trigéminal est altéré (périphérique ou central) et de déterminer la cause de cette altération.

7.3.2 Chirurgies nasales

En cohésion avec notre désir de mieux comprendre ce qui entraîne la diminution de la sensibilité trigéminal intranasale causant une perception altérée du flux d'air, nos résultats suggèrent que les manipulations au niveau de la muqueuse nasale peuvent causer potentiellement une diminution de la sensibilité trigéminal intranasale. Nos données montrent un possible lien de causalité entre une perception altérée du flux d'air nasal et une chirurgie nasale.

Nos résultats contrastent avec les rapports précédents sur les effets de la chirurgie nasale sur la fonction trigéminal montrant l'absence de changement majeur chez les patients après la chirurgie par rapport à un groupe témoin (Poletti et al., 2017; Scheibe et al., 2014). La divergence entre les rapports précédents et nos données peut être expliquée par la présence de quelques différences entre les études menées au niveau de la méthodologie. Contrairement aux études précédentes, nos deux groupes ne sont pas constitués de sujets sains, mais de patients ayant eu ou non des opérations précédemment, qui avaient en commun de souffrir d'une dysfonction olfactive liée à une cause nasale. De plus, les études antérieures ont évalué la sensibilité trigéminal en utilisant le seuil de détection (a) du CO₂ (Scheibe et al., 2014), (b) des stimuli électriques nasaux (Poletti et al., 2017) et (c) des seuils de douleur intranasale (Poletti et al., 2017; Scheibe et al., 2014). Ces méthodes, bien qu'elles soient reconnues et utilisées pour l'évaluation du système trigéminal, ne mesurent pas exactement la même chose que la TLT, soit la méthode que nous avons utilisée. Elles sont moins représentatives de la perception du flux d'air nasal et moins utilisées que la TLT, l'outil de mesure le plus utilisé actuellement pour l'évaluation de la sensibilité trigéminal intranasale. La TLT permet, en outre, d'évaluer la sensibilité à l'eucalyptol, un agoniste connu du récepteur trigéminal TRPM8, qui est également activé par des températures froides. La sensibilité à l'eucalyptol ou à des substances similaires activant le même récepteur trigéminal reflète mieux la perception du flux d'air nasal.

Malgré le fait que nos résultats mettent en évidence uniquement une tendance, ils pointent vers un problème potentiellement important pour tous les cliniciens pratiquant une chirurgie nasale fonctionnelle. Il faut savoir que même une chirurgie fonctionnelle limitée peut influencer la sensibilité trigéminale intranasale (Migneault-Bouchard et al., 2022). Une diminution de ce sens chimique peut entraîner des conséquences telles qu'une perception plus faible de la sensation de certains stimuli (p. ex. chaleur, brûlure, fraîcheur, chatouillement ou picotement) en plus de provoquer une sensation subjective d'obstruction nasale (Burghardt et al., 2023). Dans cette situation, il est en outre possible de penser aux patients présentant une ONC sans obstacle anatomique évident et résistant au traitement médical. Certains de ces patients subissent de multiples interventions chirurgicales dans le but de résoudre leur trouble d'obstruction nasale, tout en augmentant leur risque de développer le syndrome du nez vide (Huart et al., 2012).

Bien que nous ayons soulevé une tendance, l'étude menée possède de nombreuses limitations liées à la taille des groupes, à la nature hétérogène des chirurgies nasales réalisées, et à l'absence de mesures subjectives et objectives du flux d'air nasal. Il est ainsi impossible de conclure si un type spécifique de chirurgies nasales peut entraîner des conséquences plus grandes au niveau de la sensibilité trigéminale, mais également au niveau de la perception du flux d'air nasal. Des études futures sont nécessaires afin d'identifier si la nature de la chirurgie nasale peut influencer le flux d'air nasal objectivement et subjectivement en plus de la sensibilité trigéminale intranasale.

7.3.3 Récepteurs trigéminaux et marqueurs inflammatoires

En continuité avec notre désir de comprendre comment et pourquoi la sensibilité trigéminale est réduite dans l'ONC, nos résultats nous conduisent à une troisième conclusion : La diminution de la sensibilité trigéminale intranasale est possiblement liée à une surexpression des isoformes courts du récepteur trigéminal TRPM8.

Nos résultats mettent en évidence une régulation positive des isoformes courts de TRPM8 (sTRPM8-18 et sTRPM8-6) dans la RSC. Ces isoformes courts occupent un rôle clé dans la perception du flux d'air nasal en régulant négativement l'activité des canaux induite par le menthol et le froid, en stabilisant l'état fermé des canaux par une interaction avec leurs régions

C-terminales (Bidaux et al., 2012). En concordance avec cela, nos résultats ont montré une association entre la fonction trigéminal intranasale et le niveau d'expression des protéines des isoformes courts TRPM8. En fait, les résultats de la TLT pour l'eucalyptol, un agoniste de TRPM8, ont montré une tendance à une corrélation négative avec le niveau de protéines des isoformes courts TRPM8 dans la RSC. En d'autres termes, une augmentation de l'expression du niveau d'expression des protéines des isoformes courts TRPM8 se reflète par une diminution de la sensibilité trigéminal intranasale. L'hypothèse selon laquelle la régulation positive des isoformes courts sTRPM8-18 et sTRPM8-6 peut provoquer l'inhibition de la perméabilité nasale dans la RSC peut alors être émise.

Il est suggéré dans la littérature que la surexpression du niveau d'expression des protéines des isoformes courts TRPM8 peut résulter de l'inflammation des voies respiratoires. Néanmoins, nos résultats ne permettent pas d'observer un lien entre l'inflammation et le niveau d'expression des protéines des isoformes TRPM8. Le niveau d'expression des marqueurs inflammatoires évalués (IL-13, INF- γ et éosinophile) n'est pas significativement différent entre les groupes. De plus, la sensibilité à la TLT pour le cinnamaldéhyde, un agoniste du récepteur TRPA1 impliqué dans l'inflammation, est similaire entre les groupes.

La littérature propose que l'inflammation peut modifier l'expression ou l'activité des canaux TRP en raison de leurs interventions dans les réflexes neurovasculaires, leur rôle physiologique dans la perception et la réponse à divers stimuli et leur implication dans l'inflammation neurogène (Bernstein et Singh, 2015). Elle suggère que les effets de l'inflammation sur la fonction trigéminal intranasale dépendent de la durée de l'inflammation. Une inflammation aiguë entraîne une augmentation de la sensibilité trigéminal tandis que l'inflammation chronique entraîne une diminution de la sensibilité trigéminal (Hernandez et Hummel, 2023). Ainsi, selon la littérature, lors de l'inflammation chronique, l'expression du récepteur TRPM8 augmente (Keh et al., 2011). D'ailleurs, les patients RSC sont moins sensibles aux stimulations trigéminales comparativement aux patients avec une rhinite allergique par l'entremise de l'électrophysiologie et des tests psychophysiques (Burghardt et al., 2023). Le tout suggérant que la différence entre les groupes peut dépendre des changements inflammatoires propres à chacune des pathologies, le degré d'inflammation ou la durée de l'inflammation. Toutefois, nos résultats ne permettent pas de

valider cette théorie en raison de l'absence de différence entre nos groupes au niveau de l'expression des marqueurs inflammatoires. Les effets de l'inflammation sur la sensibilité trigéminale demeurent ainsi nébuleux. La divergence entre nos résultats et ceux exposés dans la littérature peut être simplement liée au nombre très limité de marqueurs inflammatoires que nous avons testé. Des études futures évaluant un plus large éventail de marqueurs inflammatoires doivent être réalisées pour répondre plus clairement à la question, mais également afin de déterminer si l'inflammation a un effet sur la sensibilité trigéminale intranasale et plus spécifiquement sur l'expression des récepteurs trigéminaux lors d'une ONC.

Ces résultats sont pionniers dans le domaine. Aucune autre étude a investigué le niveau d'expression des protéines des récepteurs trigéminaux dans la muqueuse nasale humaine.

7.3.4 Intervention reproduisant la sensation d'obstruction nasale subjective

En combinant les résultats obtenus dans cette thèse, nous avons tenté de reproduire la sensation d'obstruction nasale subjective par l'utilisation d'un anesthésiant local topique, soit la xylocaïne 10%. Nos résultats ont montré une diminution de la sensibilité trigéminale entraînant une réduction subjective de la perméabilité nasale après une anesthésie intranasale topique.

Des études antérieures sur les effets de l'anesthésie intranasale topique sur le flux d'air nasal ont montré que l'anesthésie intranasale produit une sensation d'obstruction nasale sans modification objective de la perméabilité nasale (Eccles et al., 1989; Jones et al., 1987; Jones et al., 1989). À l'époque, cet effet a été suggéré comme étant dû à une diminution de la sensibilité trigéminale intranasale induite par l'anesthésie intranasale (Eccles et al., 1989), conformément aux résultats que nous avons obtenus. En conjonction avec l'ensemble de nos résultats précédemment obtenus dans nos études (Migneault-Bouchard et al., 2021; Migneault-Bouchard et al., 2024), cela suggère que le système trigéminal intranasal est impliqué crucialement dans la perception du flux d'air nasal.

Néanmoins, nos résultats sur les effets de l'anesthésie nasale contrastent légèrement avec ceux des études antérieures. Ces études ont montré une sensation très prononcée d'obstruction nasale comparativement à nos résultats où la sensation était moins prononcée. La divergence entre les rapports précédents et nos résultats peut être expliquée par la méthode utilisée pour

l'anesthésie intranasale. Contrairement aux études précédentes, l'anesthésie a été réalisée par pulvérisation entraînant une sensation d'obstruction nasale moins prononcée. À première vue, il semble que l'anesthésie de surface ait un effet moindre comparativement à une anesthésie injectée localement ou à une lésion du nerf trijumeau dans une couche plus profonde. Cette divergence entre nos résultats et ceux des études antérieures permet d'émettre une hypothèse selon laquelle l'altération de la fonction trigéminal intranasale peut présenter différents degrés d'atteinte en fonction de la cause sous-jacente. Par exemple, une lésion profonde après une intervention chirurgicale, la présence d'inflammation ou un niveau élevé d'expression des protéines des récepteurs trigéminaux n'entraîneront pas le même niveau d'atteinte de la sensibilité trigéminal. Nous suggérons donc que la prochaine étape de ces travaux soit d'évaluer le degré d'atteinte de la fonction trigéminal intranasale en fonction de la cause sous-jacente (p. ex. la chirurgie nasale, la présence d'inflammation, etc.). Pour tester cette question de recherche, nous suggérons la mise en place d'études évaluant la fonction trigéminal tant au niveau périphérique que central selon la cause sous-jacente occasionnant une altération de la fonction trigéminal.

Il est toutefois important de prendre en considération que le mécanisme par lequel la xylocaïne anesthésie la muqueuse nasale n'affecte pas directement les récepteurs TRPM8. Le processus impliqué par cet anesthésiant consiste à l'inhibition des canaux sodiques dans les fibres sympathiques vasoconstrictrices (Newton et al., 2007). L'anesthésiant provoque une diminution du flux sanguin nasal superficiel en plus des niveaux d'oxyde nitrique (Sozansky et Houser, 2014). Les récepteurs TRPM8 étant abondant dans la muqueuse nasale au sein du sous-épithélium, et se situant particulièrement autour des vaisseaux sanguins nasaux, la vasoconstriction produite par la xylocaïne peut indirectement entraver l'activation de ces récepteurs occupant un rôle de médiateur aux réflexes neurovasculaires (Keh et al., 2011; Sozansky et Houser, 2014). En continuité, des études menées sur une autre pathologie, soit la névralgie aiguë du trijumeau, une pathologie caractérisée par une douleur neuropathique lancinante récurrente et sévère en raison d'une atteinte d'une ou plusieurs divisions du nerf trijumeau, ont investigué les mécanismes et les effets de la xylocaïne comme piste de traitement pour cette atteinte. Ces études ont permis de mettre en évidence que cet anesthésiant bloquait partiellement les fibres A-delta et C du nerf

trijumeau par l'inhibition des canaux sodiques, réduisant ainsi les perceptions trigéminales (Carroll, 2007; Krumova et al., 2012; Zhou et al., 2023).

7.4 Limitations des études

Une limite importante des études présentées dans cette thèse est la taille limitée des groupes. Celle-ci est justifiée soit en raison du caractère rétrospectif transversal des études, soit en raison de l'aspect clinique des études rendant la logistique, le recrutement et le financement parfois difficile. Un échantillon plus grand aurait permis d'obtenir, dans certaines des études présentées, des résultats concluants sur différents aspects étudiés tels que les tendances observées entre les groupes de patients (p. ex. La sensibilité trigéminal après une chirurgie nasale, l'expression de l'isoforme court sTRPM8-6, etc.).

Une seconde limitation des études présentées est la nature hétérogène des groupes, souvent liée au caractère rétrospectif transversal des études. C'est notamment le cas dans l'étude présentée au chapitre 3 de cette thèse doctorale portant sur l'atteinte trigéminal après une chirurgie nasale fonctionnelle. Les interventions chirurgicales réalisées chez les patients ayant déjà subi une chirurgie nasale incluent les interventions endoscopiques septales, la polypectomie, la chirurgie endoscopique fonctionnelle des sinus et des interventions turbinales dont la turbinoplastie, la turbinectomie et la cautérisation. Une étude prospective devrait être réalisée afin de prendre en compte les différentes interventions nasales réalisées pour évaluer le type d'intervention et son influence sur la sensibilité trigéminal. À l'opposé, la nature hétérogène des groupes pouvait être également liée au caractère prospectif des études cliniques, notamment dans l'étude présentée au chapitre 5 de cette thèse doctorale analysant les récepteurs trigéminaux et la perception du flux d'air dans la RSC. De ce fait, certains patients RSC inclus dans l'étude présentaient une polypose nasale. Une étude prospective devrait être réalisée en incluant uniquement des patients RSC sans polypes nasaux.

Une troisième limitation des études présentées dans cette thèse est la nature rétrospective des recherches effectuées, ouvrant un risque d'un biais d'échantillonnage. Néanmoins, les études prospectives réalisées par la suite permettent de valider les premières observations, supportant leur exactitude.

Chapitre 8 – Conclusion

L'objectif principal de cette thèse était d'apporter une meilleure compréhension de l'atteinte du système trigéminal dans l'ONC et des mécanismes sous-adjacents, dans le but potentiel d'améliorer les soins de santé liés à cette pathologie et de développer éventuellement des thérapies restauratrices de la perception du flux d'air nasal. L'ensemble des études présentées dans cette thèse visait principalement à déterminer comment et pourquoi la sensibilité trigéminal intranasale est réduite dans l'ONC. Pour y parvenir, ces études visaient à établir une caractérisation globale de l'atteinte de la sensibilité trigéminal dans l'ONC.

Dans un premier temps, nous avons étudié les répercussions d'une dysfonction olfactive aux étiologies variées (post-traumatique, idiopathique, post-infectieuse et RSC) sur le système trigéminal intranasal (et le système gustatif). Nous avons mis en évidence le lien étroit entre les trois sens chimiosensoriels, soulignant qu'en cas d'une dysfonction olfactive, le système trigéminal et le système gustatif ont tendance à diminuer plutôt qu'à compenser.

Ensuite, les travaux présentés dans cette thèse ont permis de mettre en évidence que l'ONC sans obstacle anatomique évident et résistant au traitement médical serait liée à une diminution de la perception du flux d'air nasal par le système trigéminal intranasal plutôt qu'à une obstruction physique. Dans ce sous-ensemble de patients, l'évaluation de la sensibilité trigéminal par la TLT reflète plus adéquatement l'obstruction signalée que l'évaluation de la résistance nasale par la rhinomanométrie. En cohésion avec notre désir de mieux comprendre ce qui entraîne cette diminution de la perception du flux d'air nasal par le système trigéminal, nos résultats ont mis en évidence un possible lien de cause à effet entre une perception altérée du flux d'air et une chirurgie nasale, suggérant ainsi que les manipulations au niveau de la cavité nasale pourraient entraîner des conséquences au niveau de la sensibilité trigéminal intranasale, et par conséquent, une sensation subjective d'obstruction nasale. En continuité avec cette observation, les résultats de nos analyses moléculaires ont permis de mettre en évidence une surexpression des isoformes courts du récepteur trigéminal TRPM8 possiblement liée à une diminution de la sensibilité trigéminal. Finalement, les résultats de notre dernière étude ont démontré qu'une sensation

d'obstruction nasale peut être induite par une diminution de la sensibilité trigéminale par une anesthésie intranasale topique.

L'ensemble des résultats présentés dans cette thèse sont particulièrement importants pour les cliniciens traitant les plaintes subjectives d'ONC chez les patients sans obstacle anatomique évident et résistant au traitement médical. Nos résultats pointent vers une cause potentielle de cette ONC subjective, soit l'altération de la perception du flux d'air nasal occasionnée par une diminution de la sensibilité trigéminale intranasale plutôt qu'à une obstruction mécanique. Cette diminution de la sensibilité trigéminale peut être due à des lésions causées par une chirurgie fonctionnelle précédemment effectuée ou encore à une surexpression des isoformes courts TRPM8. Par conséquent, dans ce sous-ensemble de patients, nous proposons qu'une évaluation de la fonction trigéminale intranasale soit réalisée si aucune déformation évidente n'explique la sensation d'ONC et que le traitement médical a échoué. Le tout permettra une meilleure compréhension de la plainte de l'ONC tant pour le clinicien que le patient, et permettra d'éviter les visites médicales répétées, l'augmentation des coûts liés à la prise des médicaments et la réalisation de chirurgies à de multiples reprises. Dans les études futures, il sera intéressant d'étudier les pistes possibles pour traiter la maladie.

Références bibliographiques

- Aksoy, F., Veyseller, B., Yildirim, Y. S., Acar, H., Demirhan, H. et Ozturan, O. (2010, Mar). Role of nasal muscles in nasal valve collapse. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 142(3), 365-369. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.12.015>
- Al Aïn, S. et Frasnelli, J. A. (2017). Chapter 18 - Intranasal Trigeminal Chemoreception. Dans P. M. Conn (dir.), *Conn's Translational Neuroscience* (p. 379-397). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802381-5.00030-0>
- Albrecht, J., Kopietz, R., Linn, J., Sakar, V., Anzinger, A., Schreder, T., Pollatos, O., Brückmann, H., Kobal, G. et Wiesmann, M. (2009). Activation of olfactory and trigeminal cortical areas following stimulation of the nasal mucosa with low concentrations of S(-)-nicotine vapor—An fMRI study on chemosensory perception. *Human Brain Mapping*, 30(3), 699-710. <https://doi.org/10.1002/hbm.20535>
- Alobid, I., Benitez, P., Pujols, L., Maldonado, M., Bernal-Sprekelsen, M., Morello, A., Picado, C. et Mullol, J. (2006, Mar). Severe nasal polyposis and its impact on quality of life. The effect of a short course of oral steroids followed by long-term intranasal steroid treatment. *Rhinology*, 44(1), 8-13.
- Bandettini, P. A. et Cox, R. W. (2000). Event-related fMRI contrast when using constant interstimulus interval: Theory and experiment. *Magnetic Resonance in Medicine*, 43(4), 540-548. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2594\(200004\)43:4<540::AID-MRM8>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2594(200004)43:4<540::AID-MRM8>3.0.CO;2-R)
- Barham, H. P., Cooper, S. E., Anderson, C. B., Tizzano, M., Kingdom, T. T., Finger, T. E., Kinnamon, S. C. et Ramakrishnan, V. R. (2013). Solitary chemosensory cells and bitter taste receptor signaling in human sinonasal mucosa. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 3(6), 450-457. <https://doi.org/10.1002/alr.21149>
- Bautista, D. M., Jordt, S.-E., Nikai, T., Tsuruda, P. R., Read, A. J., Poblete, J., Yamoah, E. N., Basbaum, A. I. et Julius, D. (2006, 2006/03/24/). TRPA1 Mediates the Inflammatory Actions of Environmental Irritants and Proalgesic Agents. *Cell*, 124(6), 1269-1282. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.023>

- Bernstein, J. A. et Singh, U. (2015). Neural Abnormalities in Nonallergic Rhinitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 15(4), 1-12. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0511-7>
- Bidaux, G., Beck, B., Zholos, A., Gordienko, D., Lemonnier, L., Flourakis, M., Roudbaraki, M., Borowiec, A. S., Fernández, J., Delcourt, P., Lepage, G., Shuba, Y., Skryma, R. et Prevarskaya, N. (2012, Jan 27). Regulation of activity of transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) channel by its short isoforms. *Journal of Biological Chemistry*, 287(5), 2948-2962. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.270256>
- Bilodeau, L., Boulay, M. E., Prince, P., Boisvert, P. et Boulet, L. P. (2010, Dec). Comparative clinical and airway inflammatory features of asthmatics with or without polyps. *Rhinology*, 48(4), 420-425. <https://doi.org/10.4193/Rhino09.095>
- Bloching, M. B. (2007). Disorders of the nasal valve area. *GMC Current Topics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*, 6, Doc07.
- Bohman, A., Oscarsson, M., Holmberg, K., Johansson, L., Millqvist, E., Nasic, S., Torinsson-Naluai, Å. et Bende, M. (2015, Mar). Heredity of nasal polyps. *Rhinology*, 53(1), 25-28. <https://doi.org/10.4193/Rhino14.032>
- Boyle, J. A., Heinke, M., Gerber, J., Frasnelli, J. et Hummel, T. (2007). Cerebral Activation to Intranasal Chemosensory Trigeminal Stimulation. *Chemical Senses*, 32(4), 343-353.
- Braun, T., Mack, B. et Kramer, M. F. (2011). Solitary chemosensory cells in the respiratory and vomeronasal epithelium of the human nose: a pilot study. *Rhinology*, 49(5), 507-512. <https://doi.org/10.4193/Rhino11.121>
- Burghardt, G. K. L., Cuevas, M., Sekine, R. et Hummel, T. (2023, Mar). Trigeminal Sensitivity in Patients With Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 133(3), 654-660. <https://doi.org/10.1002/lary.30512>
- Burrow, A., Eccles, R. et Jones, A. S. (1983, 1983/01/01). The Effects of Camphor, Eucalyptus and Menthol Vapour on Nasal Resistance to Airflow and Nasal Sensation. *Acta Oto-Laryngologica*, 96(1-2), 157-161. <https://doi.org/10.3109/00016488309132886>
- Carroll, I. (2007). Intravenous lidocaine for neuropathic pain: diagnostic utility and therapeutic efficacy. *Current pain and headache reports*, 11(1), 20-24.

- Chao, Y. T., Nakov, A., Haehner, A., Poletti, S. et Hummel, T. (2023, Feb 1). Olfactory stimulation may modulate the sensation of nasal patency. *Rhinology*, 61(1), 24-31. <https://doi.org/10.4193/Rhin22.333>
- Chen, C. R., Kachramanoglou, C., Li, D., Andrews, P. et Choi, D. (2014). Anatomy and cellular constituents of the human olfactory mucosa: a review. *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base*, 75(5), 293-300. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361837>
- Corey, J. P., Houser, S. M. et Ng, B. A. (2000). Nasal congestion: A review of its etiology, evaluation, and treatment [Article]. *ENT: Ear, Nose & Throat Journal*, 79(9), 690. <http://proxy.uqtr.ca/login.cgi?action=login&u=uqtr&db=ebSCO&ezurl=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=3592801&site=ehost-live>
- Desrosiers, M., Evans, G. A., Keith, P. K., Wright, E. D., Kaplan, A., Bouchard, J., Ciavarella, A., Doyle, P. W., Javer, A. R., Leith, E. S., Mukherji, A., Schellenberg, R. R., Small, P. et Witterick, I. J. (2011, February 10). Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis [journal article]. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 7(1), 2. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-2>
- Djupešland, P. G., Reitsma, S., Hopkins, C., Sedaghat, A. R., Peters, A. et Fokkens, W. J. (2022, Jun 1). Endoscopic grading systems for nasal polyps: are we comparing apples to oranges? *Rhinology*, 60(3), 169-176. <https://doi.org/10.4193/Rhin21.401>
- Doty, R. L. et Cameron, E. L. (2009). Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiology and Behavior*, 97(2), 213-228. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.032>
- Doty, R. L., Marcus, A. et Lee, W. W. (1996, Mar). Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope*, 106(3 Pt 1), 353-356. <https://doi.org/10.1097/00005537-199603000-00021>
- Doty, R. L., Shaman, P., Kimmelman, C. P. et Dann, M. S. (1984, Feb). University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*, 94(2 Pt 1), 176-178. <https://doi.org/10.1288/00005537-198402000-00004>
- Eccles, R. (1992). Nasal airway resistance and nasal sensation of airflow. *Rhinology*, 14, 86-90.
- Eccles, R. (2000). Nasal Airflow in Health and Disease. *Acta Oto-Laryngologica*, 120(5), 580-595.

- Eccles, R. (2003, 2003/05/01). Menthol: Effects on nasal sensation of airflow and the drive to breathe. *Current Allergy and Asthma Reports*, 3(3), 210-214. <https://doi.org/10.1007/s11882-003-0041-6>
- Eccles, R. (2011). A guide to practical aspects of measurement of human nasal airflow by rhinomanometry. *Rhinology*, 49, 2-10.
- Eccles, R., Jawad, M. S. M. et Morris, S. (1989). Olfactory and Trigeminal Threshold and Nasal Resistance to Airflow. *Acta Oto-Laryngologica*, 108, 268-273.
- Fattahi, T. (2008). Internal nasal valve: significance in nasal air flow. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 66(9), 1921-1926. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.10.064>
- Fernandes, E., Fernandes, M. et Keeble, J. (2012). The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. *British Journal of Pharmacology*, 166(2), 510-521. <https://doi.org/doi:10.1111/j.1476-5381.2012.01851.x>
- Filiou, R.-P., Lepore, F., Bryant, B., Lundström, J. N. et Frasnelli, J. (2015). Perception of Trigeminal Mixtures. *Chemical Senses*, 40(1), 61-69. <https://doi.org/10.1093/chemse/bju064>
- Finger, T. E., Böttger, B. r., Hansen, A., Anderson, K. T., Alimohammadi, H. et Silver, W. L. (2003). Solitary Chemoreceptor Cells in the Nasal Cavity Serve as Sentinels of Respiration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(15), 8981-8986.
- Finger, T. E., Getchell, M. L., Getchell, T. V. et Kinnamon, J. C. (1990). Afferent and efferent functions of peptidergic innervation of the nasal cavity. *Chemical Senses*, 2, 1-20.
- Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C., Hellings, P. W., Kern, R., Reitsma, S., Toppila-Salmi, S., Bernal-Sprekelsen, M. et Mullol, J. (2020, Apr 1). Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*, 58(2), 82-111. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.601>
- Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C., Hellings, P. W., Kern, R., Reitsma, S., Toppila-Salmi, S., Bernal-Sprekelsen, M., Mullol, J., Alobid, I., Terezinha Anselmo-Lima, W., Bachert, C., Baroody, F., von Buchwald, C., Cervin, A., Cohen, N., Constantinidis, J., De Gabor, L., Desrosiers, M., Diamant, Z., Douglas, R. G., Gevaert, P. H., Hafner, A., Harvey, R. J., Joos,

G. F., Kalogjera, L., Knill, A., Kocks, J. H., Landis, B. N., Limpens, J., Lebeer, S., Lourenco, O., Meco, C., Matricardi, P. M., O'Mahony, L., Philpott, C. M., Ryan, D., Schlosser, R., Senior, B., Smith, T. L., Teeling, T., Tomazic, P. V., Wang, D. Y., Wang, D., Zhang, L., Agius, A. M., Ahlstrom-Emanuelsson, C., Alabri, R., Albu, S., Alhabash, S., Aleksic, A., Aloulah, M., Al-Qudah, M., Alsaleh, S., Baban, M. A., Baudoin, T., Balvers, T., Battaglia, P., Bedoya, J. D., Beule, A., Bofares, K. M., Braverman, I., Brozek-Madry, E., Richard, B., Callejas, C., Carrie, S., Caulley, L., Chussi, D., de Corso, E., Coste, A., El Hadi, U., Elfarouk, A., Eloy, P. H., Farrokhi, S., Felisati, G., Ferrari, M. D., Fishchuk, R., Grayson, W., Goncalves, P. M., Grdinic, B., Grgic, V., Hamizan, A. W., Heinichen, J. V., Husain, S., Ping, T. I., Ivaska, J., Jakimovska, F., Jovancevic, L., Kakande, E., Kamel, R., Karpischenko, S., Kariyawasam, H. H., Kawauchi, H., Kjeldsen, A., Klimek, L., Krzeski, A., Kopacheva Barsova, G., Kim, S. W., Lal, D., Letort, J. J., Lopatin, A., Mahdjoubi, A., Mesbahi, A., Netkovski, J., Nyenbue Tshipukane, D., Obando-Valverde, A., Okano, M., Onerci, M., Ong, Y. K., Orlandi, R., Otori, N., Ouennoughy, K., Ozkan, M., Peric, A., Plzak, J., Prokopakis, E., Prepageran, N., Psaltis, A., Pugin, B., Raftopoulos, M., Rombaux, P., Riechelmann, H., Sahtout, S., Sarafoleanu, C. C., Searyoh, K., Rhee, C. S., Shi, J., Shkoukani, M., Shukuryan, A. K., Sicak, M., Smyth, D., Sindvongs, K., Soklic Kosak, T., Stjarne, P., Sutikno, B., Steinsvag, S., Tantilipikorn, P., Thanaviratananich, S., Tran, T., Urbancic, J., Valiulius, A., Vasquez de Aparicio, C., Vicheva, D., Virkkula, P. M., Vicente, G., Voegels, R., Wagenmann, M. M., Wardani, R. S., Welge-Lussen, A., Witterick, I., Wright, E., Zabolotniy, D., Zsolt, B. et Zwetsloot, C. P. (2020, Feb 20). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, 58(Suppl S29), 1-464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>

Fokkens, W. J., Lund, V. J., Mullol, J., Bachert, C., Alobid, I., Baroody, F., Cohen, N., Cervin, A., Douglas, R., Gevaert, P., Georgalas, C., Goossens, H., Harvey, R., Hellings, P., Hopkins, C., Jones, N., Joos, G., Kalogjera, L., Kern, B., Kowalski, M., Price, D., Riechelmann, H., Schlosser, R., Senior, B., Thomas, M., Toskala, E., Voegels, R., Wang de, Y. et Wormald, P. J. (2012, Mar). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology. Supplement*, 23, 3 p preceding table of contents, 1-298.

- Frasnelli, J. et Hummel, T. (2003, 2003/10/17/). Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event? *Brain Research*, 987(2), 201-206.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)03336-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)03336-5)
- Frasnelli, J. et Hummel, T. (2007, 2007/09/01/). Interactions between the chemical senses: Trigeminal function in patients with olfactory loss. *International Journal of Psychophysiology*, 65(3), 177-181.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.03.007>
- Frasnelli, J. et Manescu, S. (2017). The Intranasal Trigeminal System. Dans A. Buettner (dir.), *Springer Handbook of Odor* (p. 113-114). Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-26932-0_46
- Friedland, K. et Harteneck, C. (2017). Spices and Odorants as TRP Channel Activators. Dans A. Buettner (dir.), *Springer Handbook of Odor* (p. 85-86). Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-26932-0_34
- Gelardi, M. et Ciprandi, G. (2019, Jan 14). The clinical importance of the nasal valve. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*, 90(2-s). <https://doi.org/10.23750/abm.v90i2-S.8105>
- Genovese, F., Bauersachs, H. G., Gräßer, I., Kupke, J., Magin, L., Daiber, P., Nakajima, J., Möhrlen, F., Messlinger, K. et Frings, S. (2017, Feb). Possible role of calcitonin gene-related peptide in trigeminal modulation of glomerular microcircuits of the rodent olfactory bulb. *European Journal of Neuroscience*, 45(4), 587-600. <https://doi.org/10.1111/ejn.13490>
- Gerhold, K. A. et Bautista, D. M. (2009). Molecular and Cellular Mechanisms of Trigeminal Chemosensation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170(1), 184-189.
<https://doi.org/doi:10.1111/j.1749-6632.2009.03895.x>
- Guclu, B., Meyronet, D., Simon, É., Streichenberger, N., Sindou, M. et Mertens, P. (2009, 2009/04/01/). Anatomie structurelle des nerfs crâniens (V, VII, VIII, IX, X). *Neuro-Chirurgie*, 55(2), 92-98. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2009.02.001>
- Gudziol, H., Schubert, M. et Hummel, T. (2001). Decreased trigeminal sensitivity in anosmia. *ORL*, 63, 72-75.

- Hernandez, A. K. et Hummel, T. (2023, Jul-Dec). Intranasal trigeminal function in chronic rhinosinusitis: a review. *Expert Review of Clinical Immunology*, 19(8), 921-938. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2023.2231149>
- Hernandez, A. K., Uhl, C., Haehner, A., Cuevas, M. et Hummel, T. (2024, Aug 1). Objective nasal airflow measures in relation to subjective nasal obstruction, trigeminal function, and olfaction in patients with chronic rhinosinusitis. *Rhinology*, 62(4), 394-402. <https://doi.org/10.4193/Rhin23.270>
- Hernandez, A. K., Walke, A., Haehner, A., Cuevas, M. et Hummel, T. (2023, Sep). Correlations between gustatory, trigeminal, and olfactory functions and nasal airflow. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 280(9), 4101-4109. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-07962-6>
- Hopkins, C., Lee, S. E., Klimek, L. et Soler, Z. M. (2022, Feb 17). Clinical Assessment of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.008>
- Hornung, D. E. (2006). Nasal anatomy and the sense of smell. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, 63, 1-22. <https://doi.org/10.1159/000093747>
- Hsu, D. W. et Suh, J. D. (2018, Oct). Anatomy and Physiology of Nasal Obstruction. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 51(5), 853-865. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.05.001>
- Huart, C., Eloy, P., Collet, S. et Rombaux, P. (2012, Jan). Chemosensory function assessed with psychophysical testing and event-related potentials in patients with atrophic rhinitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 269(1), 135-141. <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1670-3>
- Hummel, T. (2000, 2000/05/01/). Assessment of intranasal trigeminal function. *International Journal of Psychophysiology*, 36(2), 147-155. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00108-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00108-7)
- Hummel, T., Barz, S., Lotsch, J., Roscher, S., Kettenmann, B. et Kobal, G. (1996). Loss of olfactory function leads to a decrease of trigeminal sensitivity. *Chemical Senses*, 21(1), 75-79.
- Hummel, T., Doty, R. L. et Yousem, D. M. (2005). Functional MRI of Intranasal Chemosensory Trigeminal Activation. *Chemical Senses*, 30(Supplement 1), i205-i206.

- Hummel, T. et Frasnelli, J. (2019). Chapter 8 - The intranasal trigeminal system. Dans R. L. Doty (dir.), *Handbook of Clinical Neurology* (vol. 164, p. 119-134). Elsevier.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00008-3>
- Hummel, T., Futschik, T., Frasnelli, J. et Hüttenbrink, K.-B. (2003, 2003/04/11/). Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicology Letters*, 140-141, 273-280.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(03\)00078-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4274(03)00078-X)
- Hummel, T., Iannilli, E., Frasnelli, J., Boyle, J. et Gerber, J. (2009). Central Processing of Trigeminal Activation in Humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170(1), 190-195.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03910.x>
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H. et Mackay-Sim, A. (2007, March 01). 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 [journal article]. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3), 237-243.
<https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., Kraetsch, H. G., Pauli, E. et Kobal, G. (1998, Dec). Responses to nasal irritation obtained from the human nasal mucosa. *Rhinology*, 36(4), 168-172.
- Hummel, T., Landis, B. N. et Hüttenbrink, K.-B. (2011, 04/26). Smell and taste disorders. *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*, 10, Doc04.
<https://doi.org/10.3205/cto000077>
- Hummel, T. et Livermore, A. (2002). Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 75(5), 305-313. <https://doi.org/10.1007/s00420-002-0315-7>
- Hummel, T., Schiessl, C., Wendler, J. et Kobal, G. (1996). Peripheral electrophysiological responses decrease in response to repetitive painful stimulation of the human nasal mucosa. *Neuroscience Letters*, 212(1), 37-40. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12767-1](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12767-1)
- Hummel, T., Whitcroft, K. L., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R. M., Damm, M., Frasnelli, J., Gudziol, H., Gupta, N., Haehner, A., Holbrook, E., Hong, S. C., Hornung, D., Huttenbrink, K. B., Kamel, R., Kobayashi, M., Konstantinidis, I., Landis, B. N., Leopold, D.

- A., Macchi, A., Miwa, T., Moesges, R., Mullol, J., Mueller, C. A., Ottaviano, G., Passali, G. C., Philpott, C., Pinto, J. M., Ramakrishnan, V. J., Rombaux, P., Roth, Y., Schlosser, R. A., Shu, B., Soler, G., Stjarne, P., Stuck, B. A., Vodicka, J. et Welge-Luessen, A. (2017, Jun 17). Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*, 54(Supplement 26), 1-30. <https://doi.org/10.4193/Rhin16.248>
- Iannilli, E., Del Gratta, C., Gerber, J. C., Romani, G. L. et Hummel, T. (2008). Trigeminal activation using chemical, electrical, and mechanical stimuli. *Pain*, 139(2), 376-388. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.05.007>
- Ikedo, K., Shiozawa, A., Ono, N., Kusunoki, T., Hirotsu, M., Homma, H., Saitoh, T. et Murata, J. (2013). Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophil and neutrophil. *The Laryngoscope*, 123(11), E1-E9. <https://doi.org/doi:10.1002/lary.24154>
- Isaacs, R. S. et Sykes, J. M. (2002, Dec). Anatomy and physiology of the upper airway. *Anesthesiol Clin North Am*, 20(4), 733-745, v. [https://doi.org/10.1016/s0889-8537\(02\)00017-2](https://doi.org/10.1016/s0889-8537(02)00017-2)
- Ishii, L. E. et Rhee, J. S. (2013). Are diagnostic tests useful for nasal valve compromise? *The Laryngoscope*, 123(1), 7-8. <https://doi.org/10.1002/lary.23484>
- Jones, A. S., Crosher, R., Wight, R. G., Lancer, J. M. et Beckingham, E. (1987, Dec). The effect of local anaesthesia of the nasal vestibule on nasal sensation of airflow and nasal resistance. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, 12(6), 461-464. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1987.tb00233.x>
- Jones, A. S., Wight, R. G., Crosher, R. et Durham, L. H. (1989, Aug). Nasal sensation of airflow following blockade of the nasal trigeminal afferents. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, 14(4), 285-289. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1989.tb00375.x>
- Kato, A., Schleimer, R. P. et Bleier, B. S. (2022, May). Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 149(5), 1491-1503. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.02.016>
- Keh, S., Facer, P., Yehia, A., Sandhu, G., Saleh, H. et Anand, P. (2011). The menthol and cold sensation receptor TRPM8 in normal human nasal mucosa and rhinitis. *Rhinology*, 49, 453-457. <https://doi.org/10.4193/Rhino11.089>

- Khanwalkar, A. et Welch, K. (2021). Update on the Evaluation and Management of Nasal Valve Collapse. *Current Otorhinolaryngology Reports*, 9(4), 399-408.
<https://doi.org/10.1007/s40136-021-00374-2>
- Kobal, G. (1985, Jun). Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation. *Pain*, 22(2), 151-163. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(85\)90175-7](https://doi.org/10.1016/0304-3959(85)90175-7)
- Kobal, G., Van Toller, S. et Hummel, T. (1989). Is there directional smelling? *Experientia*, 45, 130-132.
- Kondo, H., Matsuda, T., Hashiba, M. et Baba, S. (1998, Sep-Oct). A study of the relationship between the T&T olfactometer and the University of Pennsylvania Smell Identification Test in a Japanese population. *American Journal of Rhinology*, 12(5), 353-358.
<https://doi.org/10.2500/105065898780182390>
- Konstantinidis, I., Gartz, I., Gerber, J. C., Reden, J. et Hummel, T. (2010). Anatomy of the nasal cavity determines intranasal trigeminal sensitivity. *Rhinology*, 48, 18-22.
<https://doi.org/10.4193/Rhin09.060>
- Krumova, E. K., Zeller, M., Westermann, A. et Maier, C. (2012, 2012/02/01/). Lidocaine patch (5%) produces a selective, but incomplete block of A δ and C fibers. *Pain*, 153(2), 273-280.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.08.020>
- Landis, B. N., Hummel, T., Hugentobler, M., Giger, R. et Lacroix, J. S. (2003). Ratings of overall olfactory function. *Chemical Senses*, 28(8), 691-694.
- Landis, B. N., Konnerth, C. G. et Hummel, T. (2004). A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope*, 114(10), 1764-1769.
<https://doi.org/doi:10.1097/00005537-200410000-00017>
- Landis, B. N., Scheibe, M., Weber, C., Berger, R., Brämerson, A., Bende, M., Nordin, S. et Hummel, T. (2010). Chemosensory interaction: acquired olfactory impairment is associated with decreased taste function. *Journal Neurology*, 257, 1303-1308.
- Landis, B. N., Welge-Luessen, A., Brämerson, A., Bende, M., Mueller, C. A., Nordin, S. et Hummel, T. (2009). "Taste Strips" - A rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *Neurology*, 256, 242-248.

- Lane, A. P. (2004, Nov). Nasal anatomy and physiology. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 12(4), 387-395, v. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2004.04.001>
- Lee, R. J. et Cohen, N. A. (2014). Sinonasal solitary chemosensory cells “taste” the upper respiratory environment to regulate innate immunity. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 28(5), 366-373. <https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.4077>
- Lekakis, G., Dekimpe, E., Steelant, B. et Steelant, P. W. (2016). Managing nasal valve compromise patients with nasal dilators: objective vs. subjective parameters. *Rhinology journal*, 54(4), 348-354. <https://doi.org/10.4193/Rhin16.192>
- Leston, J. M. (2009, 2009/04/01/). Anatomie fonctionnelle du nerf trijumeau. *Neuro-Chirurgie*, 55(2), 99-112. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2009.01.001>
- Lin, J. K., Wheatley, F. C., Handwerker, J., Harris, N. J. et Wong, B. J. (2014, May-Jun). Analyzing nasal septal deviations to develop a new classification system: a computed tomography study using MATLAB and OsiriX. *JAMA Facial Plast Surg*, 16(3), 183-187. <https://doi.org/10.1001/jamafacial.2013.2480>
- Lindemann, J., Tsakiropoulou, E., Scheithauer, M. O., Konstantinidis, I. et Wiesmiller, K. M. (2008, Jul-Aug). Impact of menthol inhalation on nasal mucosal temperature and nasal patency. *American Journal of Rhinology*, 22(4), 402-405. <https://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3194>
- Macdonald, K. I., McNally, J. D. et Massoud, E. (2009, Jan). The health and resource utilization of Canadians with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 119(1), 184-189. <https://doi.org/10.1002/lary.20034>
- Mahmood, T. et Yang, P.-C. (2012). Western blot: technique, theory, and trouble shooting. *North American Journal of Medical Sciences*, 4(9), 429-434. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.100998>
- Mai, Y., Hernandez, A. K., Konstantinidis, I., Haehner, A. et Hummel, T. (2025, Feb 1). Normative data for the lateralization task in the assessment of intranasal trigeminal function. *Rhinology*, 63(1), 92-102. <https://doi.org/10.4193/Rhin24.063>
- Meusel, T., Negoias, S., Scheibe, M. et Hummel, T. (2010, 2010/11/01/). Topographical differences in distribution and responsiveness of trigeminal sensitivity within the human

nasal mucosa. PAIN®, 151(2), 516-521.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.08.013>

- Migneault-Bouchard, C., Boselie, F. J. M., Hugentobler, M., Landis, B. N. et Frasnelli, J. (2021, Apr 13). Trigeminal impairment in treatment-refractory chronic nasal obstruction. *Rhinology*.
<https://doi.org/10.4193/Rhin20.510>
- Migneault-Bouchard, C., Boselie, F. J. M., Landis, B. N. et Frasnelli, J. (2022). Intranasal trigeminal sensitivity may be impaired after functional nasal surgery *Rhinology Online*, 5, 8-9.
<https://doi.org/http://doi.org/10.4193/RHINOL/21.049>
- Migneault-Bouchard, C., Lagueux, K., Hsieh, J. W., Cyr, M., Landis, B. N. et Frasnelli, J. (2024, Feb 1). Trigeminal cold receptors and airflow perception are altered in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*, 62(1), 63-70. <https://doi.org/10.4193/Rhin23.128>
- Mishra, M., Tiwari, S. et Gomes, A. V. (2017). Protein purification and analysis: next generation Western blotting techniques. *Expert review of proteomics*, 14(11), 1037-1053.
<https://doi.org/10.1080/14789450.2017.1388167>
- Mladina, R., Cujić, E., Subarić, M. et Vuković, K. (2008, Mar-Apr). Nasal septal deformities in ear, nose, and throat patients: an international study. *American Journal of Otolaryngology*, 29(2), 75-82. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2007.02.002>
- Naclerio, R. M., Bachert, C. et Baraniuk, J. N. (2010). Pathophysiology of nasal congestion. *International Journal of General Medicine*, 3, 47-57. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s8088>
- Newton, D. J., McLeod, G. A., Khan, F. et Belch, J. J. F. (2007). Mechanisms influencing the vasoactive effects of lidocaine in human skin*. *Anaesthesia*, 62(2), 146-150.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2006.04901.x>
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. et Tank, D. W. (1990). Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast Dependent on Blood Oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(24), 9868-9872.
- Oleszkiewicz, A., Schultheiss, T., Schriever, V. A., Linke, J., Cuevas, M., Hähner, A. et Hummel, T. (2018). Effects of "trigeminal training" on trigeminal sensitivity and self-rated nasal patency. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German*

Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, 275(7), 1783-1788.

<https://doi.org/10.1007/s00405-018-4993-5>

Orlandi, R. R., Kingdom, T. T., Hwang, P. H., Smith, T. L., Alt, J. A., Baroody, F. M., Batra, P. S., Bernal-Sprekelsen, M., Bhattacharyya, N., Chandra, R. K., Chiu, A., Citardi, M. J., Cohen, N. A., DelGaudio, J., Desrosiers, M., Dhong, H. J., Douglas, R., Ferguson, B., Fokkens, W. J., Georgalas, C., Goldberg, A., Gosepath, J., Hamilos, D. L., Han, J. K., Harvey, R., Hellings, P., Hopkins, C., Jankowski, R., Javer, A. R., Kern, R., Kountakis, S., Kowalski, M. L., Lane, A., Lanza, D. C., Lebowitz, R., Lee, H. M., Lin, S. Y., Lund, V., Luong, A., Mann, W., Marple, B. F., McMains, K. C., Metson, R., Naclerio, R., Nayak, J. V., Otori, N., Palmer, J. N., Parikh, S. R., Passali, D., Peters, A., Piccirillo, J., Poetker, D. M., Psaltis, A. J., Ramadan, H. H., Ramakrishnan, V. R., Riechelmann, H., Roh, H. J., Rudmik, L., Sacks, R., Schlosser, R. J., Senior, B. A., Sindwani, R., Stankiewicz, J. A., Stewart, M., Tan, B. K., Toskala, E., Voegels, R., Wang de, Y., Weitzel, E. K., Wise, S., Woodworth, B. A., Wormald, P. J., Wright, E. D., Zhou, B. et Kennedy, D. W. (2016, Feb). International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 6 Suppl 1, S22-209.

<https://doi.org/10.1002/alr.21695>

Peier, A. M., Reeve, A. J., Andersson, D. A., Moqrich, A., Earley, T. J., Hergarden, A. C., Story, G. M., Colley, S., Hogenesch, J. B., McIntyre, P., Bevan, S. et Patapoutian, A. (2002, Jun 14). A heat-sensitive TRP channel expressed in keratinocytes. *Science*, 296(5575), 2046-2049.

<https://doi.org/10.1126/science.1073140>

Pezato, R., Voegels, R. L., Pinto Bezerra, T. F., Perez-Novo, C., Stamm, A. C. et Gregorio, L. C. (2014, Jun). Mechanical disfunction in the mucosal oedema formation of patients with nasal polyps. *Rhinology*, 52(2), 162-166. <https://doi.org/10.4193/Rhino13.066>

Poletti, S. C., Cuevas, M., Weile, S. et Hummel, T. (2017). Trigeminal sensitivity in chronic rhinosinusitis: topographical differences and the effect of surgery. *Rhinology*, 55, 70-74.

<https://doi.org/10.4193>

Poletti, S. C., Hausold, J., Herrmann, A., Witt, M. et Hummel, T. (2018, 2018/11//). Topographical distribution of trigeminal receptor expression in the nasal cavity. *Rhinology*.

<https://doi.org/10.4193/rhin18.181>

- Rea, P. (2014). Chapter 5 - Trigeminal Nerve. Dans P. Rea (dir.), *Clinical Anatomy of the Cranial Nerves* (p. 47-62). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800898-0.00005-1>
- Renner, B. et Schreiber, K. (2012). Olfactory and trigeminal interaction of menthol and nicotine in humans. *Experimental Brain Research*, 219(1), 13-26. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3063-2>
- Rhee, J. S., Weaver, E. M., Park, S. S., Baker, S. R., Hilger, P. A., Kriet, J. D., Murakami, C., Senior, B. A., Rosenfeld, R. M. et DiVittorio, D. (2010). Clinical consensus statement: Diagnosis and management of nasal valve compromise. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 143(1), 48-59. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.04.019>
- Ricci, E., Palonta, F., Preti, G., Vione, N., Nazionale, G., Albera, R., Staffieri, A., Cortesina, G. et Cavalot, A. L. (2001). Role of nasal valve in the surgically corrected nasal respiratory obstruction: evaluation through rhinomanometry. *American Journal of Rhinology*, 15(5), 307-310.
- Rudmik, L., Soler, Z. M., Hopkins, C., Schlosser, R. J., Peters, A., White, A. A., Orlandi, R. R., Fokkens, W. J., Douglas, R. et Smith, T. L. (2016, Jun). Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Int Forum Allergy Rhinol*, 6(6), 557-567. <https://doi.org/10.1002/alr.21769>
- Saliba, J., Fnais, N., Tomaszewski, M., Carriere, J. S., Frenkiel, S., Frasnelli, J. et Tewfik, M. A. (2016). The role of trigeminal function in the sensation of nasal obstruction in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 126(5), E174-E178. <https://doi.org/doi:10.1002/lary.25952>
- San Nicolás, M., Berghaus, A., Jacobi, C., Kisser, U., Haack, M. et Flatz, W. (2020). The nasal valve: new insights on the static and dynamic NV with MR-imaging. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 277(2), 463-467. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05715-y>

- Sarin, S., Undem, B., Sanico, A. et Togias, A. (2006). The role of the nervous system in rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118(5), 999-1014. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.09.013>
- Savic, I., Gulyás, B. et Berglund, H. (2002). Odorant differentiated pattern of cerebral activation: Comparison of acetone and vanillin. *Human Brain Mapping*, 17(1), 17-27. <https://doi.org/10.1002/hbm.10045>
- Schaefer, M. L., Böttger, B. r., Silver, W. L. et Finger, T. E. (2002). Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: A potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. *Journal of Comparative Neurology*, 444(3), 221-226. <https://doi.org/10.1002/cne.10143>
- Scheibe, M., Schulze, S., Mueller, C. A., Schuster, B. et Hummel, T. (2014, 2014/01/01). Intranasal trigeminal sensitivity: measurements before and after nasal surgery. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271(1), 87-92. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2466-4>
- Scheibe, M., Zahnert, T. et Hummel, T. (2006). Topographical differences in the trigeminal sensitivity of the human nasal mucosa. *Neuroreport*, 17(13), 1417-1420. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000224764.61959.e8>
- Schriever, V. A. et Hummel, T. (2015). Subjective changes in nasal patency after chewing a menthol-containing gum in patients with olfactory loss. *Acta Oto-Laryngologica*, 135, 254-257.
- Seki, N., Shirasaki, H., Kikuchi, M., Sakamoto, T., Watanabe, N. et Himi, T. (2006, Jun). Expression and localization of TRPV1 in human nasal mucosa. *Rhinology*, 44(2), 128-134.
- Shaida, A. M. et Kenyon, G. S. (2000, Mar). The nasal valves: changes in anatomy and physiology in normal subjects. *Rhinology*, 38(1), 7-12.
- Shankland, W. E. (2001, 2001/04/01). The Trigeminal Nerve. Part III: The Maxillary Division. *CRANIO®*, 19(2), 78-83. <https://doi.org/10.1080/08869634.2001.11746155>
- Shastri, K., Gao, Y., Davis, S. J., Kimura, K. S., Patel, P. N., Stephan, S. J. et Yang, S. F. (2023, Jan-Feb). Normative Values of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale. *Facial Plast Surg Aesthet Med*, 25(1), 35-39. <https://doi.org/10.1089/fpsam.2021.0303>

- Shen, J., Hur, K., Li, C., Zhao, K., Leopold, D. A. et Wrobel, B. B. (2017, Aug). Determinants and Evaluation of Nasal Airflow Perception. *Facial Plastic Surgery*, 33(4), 372-377. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603788>
- Smith, T. D. et Bhatnagar, K. P. (2019). Anatomy of the olfactory system. *Handbook of Clinical Neurology*, 164, 17-28. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2>
- Sozansky, J. et Houser, S. M. (2014). The physiological mechanism for sensing nasal airflow: A literature review. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 4(10), 834-838. <https://doi.org/doi:10.1002/alr.21368>
- Stewart, M., Ferguson, B. et Fromer, L. (2010, Apr 8). Epidemiology and burden of nasal congestion. *International Journal of General Medicine*, 3, 37-45. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s8077>
- Tayebi Meybodi, A., Mignucci-Jiménez, G., Lawton, M. T., Liu, J. K., Preul, M. C. et Sun, H. (2023). Comprehensive microsurgical anatomy of the middle cranial fossa: Part II-neurovascular anatomy. *Front Surg*, 10, 1132784. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1132784>
- Terrier, L.-M., Hadjikhani, N. et Destrieux, C. (2022). The trigeminal pathways. *Journal of Neurology*, 269(7), 3443-3460. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11002-4>
- Thuerauf, N., Kaegler, M., Dietz, R., Barocka, A. et Kobal, G. (1999). Dose-dependent stereoselective activation of the trigeminal sensory system by nicotine in man. *Psychopharmacology*, 142(3), 236-243. <https://doi.org/10.1007/s002130050885>
- Tremblay, C. c. et Frasnelli, J. (2018). Olfactory and Trigeminal Systems Interact in the Periphery. *Chemical Senses*, 43(8), 611-616. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjy049>
- Tsounis, M., Swart, K. M. A., Georgalas, C., Markou, K. et Menger, D. J. (2014, 2014/12/01). The clinical value of peak nasal inspiratory flow, peak oral inspiratory flow, and the nasal patency index. *The Laryngoscope*, 124(12), 2665-2669. <https://doi.org/10.1002/lary.24810>
- Van Egmond, M. M. H. T., Rovers, M. M., Tillema, A. H. J. et van Neerbeek, N. (2018). Septoplasty for nasal obstruction due to a deviated nasal septum in adults: a systematic review. *Rhinology*, 56(3), 195-208. <https://doi.org/10.4193/Rhin18.016>

- Velasquez, N., Thamboo, A., Habib, A.-R. R., Huang, Z. et Nayak, J. V. (2017). The Empty Nose Syndrome 6-Item Questionnaire (ENS6Q): a validated 6-item questionnaire as a diagnostic aid for empty nose syndrome patients. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 7(1), 64-71. <https://doi.org/10.1002/alr.21842>
- Vogt-Eisele, A. K., Weber, K., Sherkheli, M. A., Vielhaber, G., Panten, J., Gisselmann, G. et Hatt, H. (2007, Jun). Monoterpenoid agonists of TRPV3. *British Journal of Pharmacology*, 151(4), 530-540. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707245>
- Waldmann, R., Champigny, G., Bassilana, F., Heurteaux, C. et Lazdunski, M. (1997, Mar 13). A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature*, 386(6621), 173-177. <https://doi.org/10.1038/386173a0>
- Walker, J. C., Kendal-Reed, M., Keiger, C. J., Bencherif, M. et Silver, W. L. (1996). Olfactory and trigeminal responses to nicotine. *Drug Development Research*, 38(3-4), 160-168. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2299\(199607/08\)38:3/4<160::AID-DDR4>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2299(199607/08)38:3/4<160::AID-DDR4>3.0.CO;2-K)
- Wang, Y. et Bonaparte, J. P. (2019, Dec 16). Diagnosis and management of septal deviation and nasal valve collapse - a survey of Canadian otolaryngologists. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery. Le Journal d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale*, 48(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s40463-019-0394-z>
- Wexler, D. B. et Davidson, T. M. (2004). The nasal valve: a review of the anatomy, imaging, and physiology. *American Journal of Rhinology*, 18(3), 143-150.
- Whitcroft, K. L., Altundag, A., Balungwe, P., Boscolo-Rizzo, P., Douglas, R., Enecilla, M. L. B., Fjaeldstad, A. W., Fornazieri, M. A., Frasnelli, J., Gane, S., Gudziol, H., Gupta, N., Haehner, A., Hernandez, A. K., Holbrook, E. H., Hopkins, C., Hsieh, J. W., Huart, C., Husain, S., Kamel, R., Kim, J. K., Kobayashi, M., Konstantinidis, I., Landis, B. N., Lechner, M., Macchi, A., Mazal, P. P., Miri, I., Miwa, T., Mori, E., Mullol, J., Mueller, C. A., Ottaviano, G., Patel, Z. M., Philpott, C., Pinto, J. M., Ramakrishnan, V. R., Roth, Y., Schlosser, R. J., Stjärne, P., Van Gerven, L., Vodicka, J., Welge-Luessen, A., Wormald, P. J. et Hummel, T. (2023, Oct 1). Position paper on olfactory dysfunction: 2023. *Rhinology*, 61(33), 1-108. <https://doi.org/10.4193/Rhin22.483>

- Xu, H., Delling, M., Jun, J. C. et Clapham, D. E. (2006, May). Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels. *Nature Neuroscience*, 9(5), 628-635. <https://doi.org/10.1038/nn1692>
- Yan, X., Menzel, S., Zhao, K., Kim, K. et Hummel, T. (2023, Dec). Intranasal trigeminal sensitivity to mechanical stimuli is associated with the perception of nasal patency. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 280(12), 5391-5399. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08126-2>
- Yarlagadda, B. B. et Dolan, R. W. (2011, Feb). Nasal valve dysfunction: diagnosis and treatment. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 19(1), 25-29. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3283419507>
- Zacharek, M. A. (2011). Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery. *JAMA*, 305(4), 410. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.36>
- Zhao, K. et Dalton, P. (2007, May). The way the wind blows: implications of modeling nasal airflow. *Current Allergy and Asthma Reports*, 7(2), 117-125. <https://doi.org/10.1007/s11882-007-0009-z>
- Zhao, K. et Jiang, J. (2014, Jun). What is normal nasal airflow? A computational study of 22 healthy adults. *Int Forum Allergy Rhinol*, 4(6), 435-446. <https://doi.org/10.1002/alr.21319>
- Zhou, X., Shen, Y., Zhao, C. et Luo, F. (2023). Lidocaine aerosol sprayed on oral and/or nasal mucosa for the rescue of acute trigeminal neuralgia exacerbations: A retrospective study. *Cephalalgia*, 43(5), 03331024231168086. <https://doi.org/10.1177/03331024231168086>
- Zuckerman, J. D., Lee, W. Y., DelGaudio, J. M., Moore, C. E., Nava, P., Nusrat, A. et Parkos, C. A. (2008, Nov-Dec). Pathophysiology of nasal polyposis: the role of desmosomal junctions. *American Journal of Rhinology*, 22(6), 589-597. <https://doi.org/10.2500/ajr.2008.22.3235>

Annexe 1 – Chapitre 5 : Le système trigéminal intranasal / interactions avec les autres systèmes sensoriels

Chloé Migneault-Bouchard¹, Johannes Frasnelli^{1,2}

1. Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Qc, Canada
2. Centre de recherche de l'hôpital de Sacré-Cœur, Montréal, Qc, Canada

Chapitre prochainement publié dans le livre « Qualités sensorielles des aliments » de l'encyclopédie ISTE – SCIENCE.

Migneault-Bouchard, C., Frasnelli, J. (2024). Chapitre 5 : Le système trigéminal / interactions avec les autres systèmes sensoriels. Encyclopédie ISTE-SCIENCES [en cours de publication]

Contribution des auteurs : En tant que première auteure, j'ai réalisé la conception, la planification ainsi que la recherche de la littérature. J'ai rédigé la première version du chapitre d'encyclopédie qui a été révisée et approuvée par J. Frasnelli.

Mise en contexte : Ce chapitre d'encyclopédie portant sur le système trigéminal intranasal et ses interactions avec les autres systèmes sensoriels a été rédigé au commencement de mon doctorat dans l'objectif de me bien connaître la littérature sur le sujet central de mes projets de recherche.

5.1. Introduction

Le système trigéminal est un troisième sens chimique, à côté de l'odorat et du goût. Relié au nerf trijumeau qui permet de percevoir des sensations comme la douleur et le toucher au niveau du visage, de réaliser certaines fonctions motrices comme la mastication, le système trigéminal fournit des informations chimiosensorielles orale et nasale comme des sensations de chaleur, de brûlure, de refroidissement, de picotement ou de chatouillement évoquées par des substances chimiques (Filiou et al. 2015, Hummel et al. 2011). La perception de ces sensations est possible par une interaction spécifique des molécules avec les chimiorécepteurs du nerf trijumeau localisés sur l'épithélium de la cavité nasale et de la cavité buccale (Cain et Murphy 1980, Filiou et al. 2015, Hummel et al. 2011, Hummel et Livermore 2002).

5.2. Neuroanatomie du système trigéminal

Le système trigéminal permet de communiquer les informations chimiosensorielles et somatosensorielles en provenance de la tête et du cou (visage, cavité nasale, cavité buccale, cornée et cuir chevelu) à l'organisme.

5.2.1. Branches sensorielles et somatosensorielles

Parmi les douze nerfs crâniens, le nerf trijumeau est le plus large (Guclu et al. 2009). Il est le cinquième nerf crânien (V). L'origine de son nom provient du fait qu'il est formé de trois branches principales. Ces branches sont le nerf ophtalmique (V1), le nerf maxillaire (V2) et le nerf mandibulaire (V3). Celles-ci quittent le crâne à travers trois foramens distincts, soit la fissure orbitaire supérieure (V1), le foramen rotonde (trou grand rond; V2) et le foramen ovale (trou ovale; V3) (Rea 2014).

Le nerf ophtalmique (V1), la plus petite division du nerf trijumeau (Rea 2014), se divise en trois branches, soit le nerf lacrymal, le nerf frontal et le nerf nasociliaire. Le nerf frontal se subdivise en nerfs supratrochléaire et sous-orbitaire. Le nerf nasociliaire est lié au ganglion ciliaire, point de départ pour les nerfs ciliaires courts, les nerfs ciliaires longs et les nerfs ethmoïdaux postérieur et antérieur. Le nerf ophtalmique est responsable de l'innervation de la peau du cuir chevelu, du front, des paupières supérieures, des yeux (cornée, conjonctive) et de la cavité nasale antérieure.

Ce nerf innerve les muqueuses des sinus frontaux, des sinus sphénoïdaux et du septum nasal (Leston 2009).

Le nerf maxillaire (V2), la branche moyenne du nerf trijumeau (Rea 2014), se divise en nerf zygomatique, puis en rameaux zygomaticotemporal et zygomatofacial ainsi qu'en nerf infraorbitaire. Celui-ci se subdivise afin de former les nerfs alvéolaires supérieurs postérieur, moyen et antérieur. Le nerf maxillaire est responsable de l'innervation des paupières inférieures, des joues, de la lèvre supérieure et la cavité nasale postérieure. Ce nerf innerve les muqueuses de la voûte et du voile du palais, la partie supérieure du pharynx, les dents et les gencives supérieures, les sinus maxillaires ainsi que la muqueuse nasale (Leston 2009, Shankland 2001).

Le nerf mandibulaire (V3), la plus grande division du nerf trijumeau (Rea 2014), est connecté au ganglion optique par des rameaux. Il se divise en trois branches, soit le nerf auriculotemporal, le nerf lingual et le nerf alvéolaire inférieur. Le nerf mandibulaire est responsable de l'innervation de la lèvre inférieure, du menton, de la mâchoire et de l'oreille. Ce nerf innerve les muqueuses des deux tiers antérieurs de la langue ainsi que les dents et les gencives inférieures (Leston 2009).

L'information provenant des trois branches du nerf trijumeau converge vers le ganglion trigéminal (Ganglion de Gasser ou ganglion semi-lunaire) dans la Grotte de Meckel, soit l'endroit où les corps cellulaires des fibres sensorielles pseudo-unipolaires sont localisés. Les fibres afférentes entrent dans le système nerveux central entre le pont et les pédoncules cérébelleux moyens. Dans le tronc cérébral, ils projettent sur le noyau sensoriel trijumeau, disposé de la moelle épinière rostrale (noyau du trijumeau rachidien) au mésencéphale (noyau mésencéphale). Le noyau spinal trigéminal est responsable des sensations protopathiques (douleur, température et toucher profond). C'est à cet endroit que le premier relais synaptique a lieu. L'information est transmise à des neurones projetant vers le deuxième relais, soit dans le thalamus au niveau des noyaux ventropostéromédiaux, responsables de la régulation de la conscience et de la vigilance. À partir de cette localisation, un troisième neurone envoie l'information au cortex primaire somatosensoriel du gyrus postcentral, soit une zone cérébrale responsable des sensations comme le toucher, la douleur ou la chaleur (Guclu et al. 2009, Leston 2009).

5.2.2. Fibres du nerf trijumeau

Le nerf trijumeau est constitué de deux types de fibres nerveuses nociceptives, soient les fibres de grand calibre myélinisée A-delta ayant une conduction rapide et les fibres de petit calibre non myélinisée C ayant une conduction lente. Ce sont ces fibres qui permettent de médier les sensations perçues par le système trigéminal (Savic et al. 2002).

L'activation des fibres A-delta permet la perception d'une douleur rapide, dite primaire. Les sensations produites, presque immédiatement après la stimulation de ces fibres, sont celles de picotement et de douleur aiguë. Contrairement aux fibres A-delta, l'activation des fibres C permet la perception d'une douleur lente, dite secondaire, ayant une latence et une durée plus longue. La douleur perçue est plus sourde et plus durable (p. ex. sensations de brûlure douloureuse). Elle est ressentie plusieurs secondes après la stimulation (Hummel 2000).

Les fibres A-delta et les fibres C ne réagissent pas de la même façon à la suite d'une stimulation répétée. Les fibres A-delta s'adaptent promptement à une stimulation soutenue : Elles répondent rapidement au début de la stimulation et deviennent silencieuses lorsque la stimulation se prolonge. Les fibres C, quant à elles, ont une adaptation lente. Elles donnent une réponse persistante à une stimulation durable. C'est en raison de cette différence au niveau de la réaction face aux stimulations que les sensations produites par les fibres A-delta et les fibres C sont différentes. En effet, une sensation de picotement occasionnée par l'activation des fibres A-delta disparaîtra après quelques temps tandis qu'une sensation de brûlure causée par l'activation des fibres C sera persistante dans le temps (Hummel 2000).

5.2.3. Récepteurs trigéminaux

Les récepteurs appartenant à la famille des canaux ioniques TRP (Transient Receptor Potential) occupent un rôle clé dans la perception des stimuli trigéminaux. Quatre principaux récepteurs de cette famille ont été découverts et décrits dans des études antérieures, soit les récepteurs TRPV1, TRPV3, TRPM8 et TRPA1 (Hummel et Frasnelli 2019). En plus des récepteurs appartenant à la famille des canaux ioniques, les récepteurs cholinergiques, les canaux ioniques sensibles aux acides (ASIC3 ou ACCN3; Acid-Sensitive Ion Channel) ainsi que les cellules chimiosensorielles

solitaires participent à la perception des sensations trigéminales (Barham et al. 2013, Hummel et Frasnelli 2019).

Les récepteurs TRPV1 (Transient Receptor Potential (Cation channel subfamily) Vanilloid (member) 1) sont des canaux cationiques non sélectifs (Keh et al. 2011). Ils sont activés par la capsaïcine (ingrédient actif du piment fort), la chaleur (température supérieure à 43°C Celsius) et les protons (Seki et al. 2006). Les récepteurs TRPV1 sont présents dans un sous-ensemble de neurones somatosensoriels primaires dans les ganglions sensoriels de la racine dorsale et trigéminale. Une blessure du nerf ou la présence d'inflammation peut perturber l'activité de ces récepteurs trigéminaux (Gerhold et Bautista 2009). Les récepteurs TRPV3 de la même famille sont activés par des températures au-dessus de 39°C Celsius (Peier et al. 2002). Le camphre, le carvacrol (composé de l'origan), le thymol (composé du thym) et le menthol (composé de la menthe) sont des composés pouvant également activer les récepteurs TRPV3 (Vogt-Eisele et al. 2007).

Les récepteurs TRPM8 (Transient Receptor Potential (Cation channel subfamily) Melastatin (member) 8) sont activés par le froid (température entre 22 et 27°C Celsius) et les composées donnant la sensation du froid tels que le menthol (composé de la menthe), l'icilin et l'eucalyptol (composé de l'eucalyptus). Les récepteurs TRPM8 sont présents dans deux sous-ensembles de neurones : les neurones nociceptifs et les neurones non-nociceptifs. L'expression de ce type de récepteur trigéminale peut augmenter en présence d'inflammation chronique (Keh et al. 2011).

Les récepteurs TRPA1 (Transient Receptor Potential (Cation channel subfamily) Ankyrin (member) 1) sont activés par des températures inférieures à 17°C Celsius et par le cinnamaldehyde (ingrédient actif de la cannelle) ainsi que l'allyl isothiocyanate (ingrédient actif de l'huile de moutarde). Les récepteurs TRPA1 sont présents dans les neurones sensoriels (Keh et al. 2011). Les récepteurs TRPA1 et les récepteurs TRPV1 jouent un rôle dans les sensations de douleur et l'inflammation neurogénique (Fernandes et al. 2012).

Les récepteurs cholinergiques sont présents dans la cavité nasale et la cavité buccale (Thuerauf et al. 1999, Walker et al. 1996). La nicotine est un composé pouvant activer ces récepteurs (Renner et Schreiber 2012, Thuerauf et al. 1999, Walker et al. 1996). Les récepteurs cholinergiques sont stéréosélectifs (Thuerauf et al. 1999).

Les canaux ioniques sensibles aux acides (ASIC3 ou ACCN3; Acid-Sensitive Ion Channel) sont des canaux sodium voltage insensible activés par des protons extracellulaires lors d'une réduction du pH extracellulaire et des protons. Les ASIC3 sont présents dans la cavité nasale et la cavité buccale en plus d'être exprimés dans les ganglions de la racine dorsale et le cerveau. Les ASIC3 jouent un rôle dans la nociception et la transduction du goût (Poletti et al. 2018, Waldmann et al. 1997).

Les cellules chimiosensorielles solitaires (SCCs; Solitary chemosensory cells) activent des nocicepteurs polymodaux du nerf trijumeau en réponse à divers irritants chimiques. Cette activation induit des réponses inflammatoires locales (Barham et al. 2013). Les SCCs sont présentes sur l'épithélium respiratoire de la cavité nasale (Braun et al. 2011, Finger et al. 2003). Elles occupent un rôle dans l'immunité des voies aériennes supérieures (Lee et Cohen 2014) en plus de moduler des réflexes trigéminaux (Braun et al. 2011). Les SCCs utilisent des récepteurs du goût et leurs cascades de signalisation pour la détection des stimuli (Braun et al. 2011).

5.3. Perceptions trigéminales

Le système trigéminal est régulièrement considéré comme un troisième système chimiosensoriel à côté de l'odorat et du goût. Il permet la perception de chaleur, de brûlure, de refroidissement, de picotement ou de chatouillement par des stimuli odorants (Doty et al. 1978, Laska et al. 1997). En d'autres termes, la perception de ces sensations est possible grâce à une interaction spécifique de substances chimiques avec des chimiorécepteurs spécifiques du nerf trijumeau, localisés dans la cavité buccale et la cavité nasale (Filiou et al. 2015).

5.3.1. Processus central et périphérique des perceptions trigéminales

Les sensations trigéminales sont perçues par la stimulation des récepteurs trigéminaux présents sur les fibres neuronales du nerf trijumeau (nerf crânien V). Ces récepteurs répondent à différents stimuli volatils chimiques comme le menthol, l'eucalyptus et la cannelle, mais également au changement de température intranasale causée par l'air inhalé. Les informations chimiosensorielles et somatosensorielles détectées sont transmises aux structures centrales.

5.3.2. Récepteurs trigéminaux et les sensations associées

Les récepteurs appartenant à la famille des canaux ioniques TRP ainsi que les autres récepteurs occupent un rôle clé dans la perception des stimuli trigéminaux. Ces récepteurs sont présents sur les fibres neuronales du nerf trijumeau dans la cavité nasale et la cavité buccale en outre. Une interaction spécifique entre les molécules volatiles et les récepteurs trigéminaux permet de percevoir les différentes sensations.

L'activation des récepteurs TRPV1 provoque des sensations de picotement, de chatouillement et de brûlure (Filiou et al. 2015). C'est d'ailleurs cette activation qui occasionne la sensation de chaleur de la nourriture épicée. Un phénomène d'habituation a lieu après une exposition de longue durée. Les récepteurs TRPM8 provoquent une sensation de fraîcheur et donnent l'impression que la perméabilité nasale a augmenté lorsqu'ils sont stimulés chimiquement ou par l'air inhalé (Filiou et al. 2015, Saliba et al. 2016). Tout comme pour les récepteurs TRPV1, une stimulation avec une exposition de quelques minutes provoque une désensibilisation. L'activation des récepteurs TRPA1 provoque une sensation de chaleur (Filiou et al. 2015). Une stimulation prolongée de ces récepteurs peut occasionner une hypersensibilité aux stimuli thermiques et mécaniques (Bautista et al. 2006). Finalement, lors de leur activation, les récepteurs TRPV3 provoquent une sensation de chaleur (Xu et al. 2006). Les récepteurs cholinergiques provoquent des sensations de brûlure et de picotements lorsqu'ils sont stimulés. Une stimulation répétée de ces récepteurs provoque une diminution de ces sensations (Renner et Schreiber 2012). L'activation des canaux ioniques sensibles aux acides est associée à la nociception ainsi qu'à la transduction du goût. Une sensation de douleur est associée à cette activation (Waldmann et al. 1997). Les cellules chimiosensorielles solitaires provoquent de l'irritation ou de la douleur (Braun et al. 2011).

5.3.3 Le rôle du système trigéminale dans la perception du flux d'air

Le système trigéminale occupe un rôle dans la perception du flux d'air intranasal. Cette perception se fait par l'activation des récepteurs du nerf trijumeau localisés sur l'épithélium de la cavité nasale et de la cavité buccale tels que les récepteurs TRPM8 (Filiou et al. 2015). Ces récepteurs répondent aux changements de températures intranasales causés par l'air inhalé (p. ex. de basses températures sont associées à une augmentation du flux d'air intranasal) et aux stimuli chimiques

tels que le menthol et l'eucalyptus. Sur une base moléculaire, l'activation par le menthol ou l'eucalyptus provoque la même sensation que le refroidissement lors de l'exposition à l'air frais. L'inhalation de ces composés odorants donne l'impression d'augmenter le flux d'air intranasal et de réduire la congestion. Toutefois, aucun changement objectivable au niveau du degré de congestion n'est mesurable (Eccles 2003). En d'autres termes, la perception du flux d'air est possible par l'interaction des substances chimiques avec les thermorécepteurs du nerf trijumeau, localisés dans la cavité nasale et orale, lesquels répondent aux changements de température.

Des études antérieures suggèrent que la sensation d'obstruction nasale malgré l'absence d'une modification objectivement observable peut être causée par une altération de la perception du flux d'air par les chimiorécepteurs TRPM8 (Saliba et al. 2016). En effet, ces récepteurs trigéminaux seraient en plus faible concentration chez les patients ayant une sensation d'obstruction nasale (Poletti et al. 2018).

5.4. Évaluation du système trigéminal intranasal

La difficulté à évaluer le système trigéminal repose sur le fait qu'il est intimement lié au système olfactif. De ce fait, la plupart des stimuli trigéminaux activent le système olfactif en plus du système trigéminal, et ce, à des concentrations faibles. Ainsi, malgré le fait que l'intensité de la sensation trigéminale soit plus forte que celle de la sensation olfactive, il y a interférence entre les deux systèmes chimiques. Il existe plusieurs méthodes utilisées afin d'évaluer le système trigéminal, dont trois grandes catégories : Les tests psychophysiques, la neuroimagerie et l'électrophysiologie.

5.4.1. Tests psychophysiques

L'utilisation des tests psychophysiques permet d'évaluer la sensibilité trigéminale des individus. Les résultats de ces évaluations comportementales sont étroitement liés aux réponses fournies par les participants dépendant ainsi de leur collaboration.

5.4.1.1. Test de la sensibilité trigéminale intranasale

Le test de la sensibilité trigéminale, soit la tâche de la latérisation, est basé sur l'habileté de l'humain à détecter, à l'aveugle, un stimulus présenté unilatéralement à la narine droite ou à la

narine gauche (Kobal et al. 1989). Deux méthodes peuvent être utilisées pour la tâche de latéralisation.

La première méthode consiste à présenter deux bouteilles identiques aux narines droite et gauche. L'une de ces bouteilles contient une odeur pure, soit un stimulant trigéminal, et l'autre bouteille contient un solvant inodore. L'air est délivré dans chacune des narines simultanément pour un total de 40 stimulations à la même concentration, pseudo-randomisées et contrebalancées, appliquées à un intervalle de 30-40 secondes entre chaque stimulation. Chaque narine est ainsi stimulée 20 fois. Cette technique permet d'obtenir une mesure semi quantitative de la sensibilité trigéminale par la sommation des bonnes identifications effectuées par le participant (Hummel 2000).

La deuxième méthode consiste à présenter deux bouteilles identiques aux narines droite et gauche. Les bouteilles contiennent un stimulant trigéminal à diverses concentrations (plus faible à plus élevée ; 5 dilutions). Les stimulations sont délivrées d'une façon ascendante et descendante avec un intervalle de 30-40 secondes entre chaque stimulation. Après la présentation de chaque stimulation le participant est invité à se prononcer sur la sensation perçue (présence ou absence de sensation comme le froid, le piquant, etc.). S'il y a absence de sensation, une concentration plus élevée est présentée tandis que s'il y a détection de la présence successive de 3 sensations, une concentration plus faible est présentée, et ce, jusqu'à une absence de sensation. La procédure est reproduite jusqu'à l'obtention de sept inversions. Cette technique permet de déterminer le seuil pour la localisation des odeurs par la moyenne des quatre derniers renversements (Frasnelli et Hummel 2005, Wysocki et al. 2003).

Une autre possibilité est de laisser les individus normosmiques (sans perte de l'odorat) se concentrer sur les aspects trigéminaux. Dans cette technique, les sujets (normosmiques et anosmiques) sont évalués sur leur capacité à détecter la présence ou l'absence d'une sensation trigéminale telle que le picotement, la douleur, le piquant, le froid, etc. (Doty et al. 1978). Les individus anosmiques (perte complète de l'odorat) ont la capacité de détecter les odorants chimiques volatils ayant une composante trigéminale de même que les individus sains (Doty et al. 1978, Laska 2001). Dans des études antérieures, il est suggéré que les individus anosmiques

conserveraient leur capacité à percevoir les stimuli trigéminaux. Toutefois, cette capacité pourrait légèrement diminuer avec l'âge. La conservation de la capacité trigéminal pourrait être expliquée par la fonction protectrice du système trigéminal intranasal à détecter les organismes potentiellement nocifs (Laska 2001).

Une autre possibilité est d'utiliser des stimuli trigéminaux purs, c'est-à-dire des substances stimulant uniquement le système trigéminal, mais ne comportant pas de composante olfactive (Hummel 2000). Cependant, la plupart des molécules volatiles possède une odeur, et seulement le dioxyde carbonique (CO₂) est utilisé couramment dans les laboratoires de recherche, mais son utilisation requiert un appareillage d'envergure. En utilisant des stimuli trigéminaux purs, il est possible de mesurer des seuils de détection de la même façon que les seuils de détection pour l'odorat sont mesurés (Bensafi et al. 2007, Hummel et al. 2016).

5.4.1.2. Test comportemental dans l'anosmie

L'anosmie, soit la perte complète de l'odorat, affecte environ 5% de la population générale (Hummel et al. 2011, Landis et al. 2004). Les individus atteints de cette pathologie ne perçoivent pas la composante olfactive lors d'un stimulus odorant. Néanmoins, ils ont la capacité de détecter la composante trigéminal (perception des sensations de chaleur, de fraîcheur, de piquant, etc.), mais avec une sensibilité réduite (Frasnelli et al. 2006).

Afin d'être en mesure de comparer les résultats des individus anosmiques à ceux d'individus normosmiques, les techniques utilisées doivent reposer sur la réponse trigéminal (p. ex. le test de la sensibilité trigéminal comme le test de latéralisation), sur les sensations trigéminales (p. ex. le seuil psychophysique) ou l'utilisation de stimulants trigéminaux sélectifs (p. ex. le dioxyde de carbone gazeux) (Frasnelli et al. 2006).

5.4.2. Neuroimagerie

L'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRM), permet l'étude de la structure et de la fonction cérébrale du cerveau in vivo. Par l'entremise de cette technique, il est possible d'étudier le niveau d'activation des différentes régions du cerveau pendant que le patient réalise des tâches ou reçoit des stimuli (Iannilli et al. 2008). Cette méthode est basée sur les changements dans

l'oxygénation sanguine occasionnés par l'activité neuronale. Cette activité est reflétée par le ratio hémoglobine oxygénée / désoxygénée dans les différentes zones du cerveau (Bandettini et Cox 2000, Iannilli et al. 2008, Ogawa et al. 1990).

L'IRM a permis de mettre en évidence la relation étroite entre le système trigéminal et le système olfactif par la présence de chevauchement des aires chimiosensorielles lors de stimulations trigéminales (Boyle et al. 2007). Ces stimulations activent des régions olfactives telles que le cortex piriforme, le cortex orbitofrontal et le cortex insulaire (Boyle et al. 2007) en plus du réseau de la douleur incluant le cortex somatosensoriel primaire (SI) et secondaire (SII), le thalamus ainsi que le cortex cingulaire antérieur (Albrecht et al. 2010, Albrecht et al. 2009, Fitzek et al. 2004). Néanmoins, le cortex piriforme n'est pas continuellement actif lors d'une stimulation trigéminal somatosensorielle. C'est le cas lors d'une stimulation électrique de la branche ophtalmique, d'une stimulation électrique de la pulpe des dents et d'une stimulation thermique douloureuse de la branche mandibulaire (Hummel et al. 2009).

Les régions activées en réponse aux stimuli trigéminaux sont plus grandes dans l'hémisphère droit que dans l'hémisphère gauche (Hummel et al. 2009).

5.4.3. Électrophysiologie

Les mesures électrophysiologiques fournissent des données objectives de la sensibilité trigéminal et elles sont complémentaires aux autres tests comportementaux (Livermore et al. 1992). Contrairement aux tests comportementaux (p. ex. test de la sensibilité trigéminal intranasale et test comportemental dans l'anosmie), elles dépendent moins de la collaboration et de la réponse des participants.

5.4.3.1. Potentiels liés aux événements

Les potentiels liés aux événements trigéminaux mettent en évidence les modifications au niveau du cerveau à la suite d'un stimulus trigéminal. Ils permettent d'obtenir une représentation du traitement du système nerveux en réponse aux sensations trigéminales (Hummel 2000). Ce sont des signaux polyphasiques obtenus à la surface du cuir chevelu par électroencéphalographie, soit une technique permettant d'obtenir le signal de l'activité corticale globale due à l'activation

de neurones du cortex somatosensoriel secondaire générant un champ électromagnétique. Le signal lié à l'activité trigéminal peut être extrait en éliminant le bruit de fond.

Les enregistrements électroencéphalographiques sont réalisés pour des stimuli trigéminaux. Les stimuli sont présentés à l'aide d'un olfactomètre contrôlé par un ordinateur. Ce dispositif permet une stimulation trigéminal et olfactive avec des odorants exempts de costimulation mécanique ou thermique avec un flux d'air constant et humidifié. La diffusion des substances odorantes se fait par un tube inséré dans chacune des narines (Rombaux et al. 2008). La durée de chaque stimulus est de 300ms, limite après laquelle le processus informatif trigéminal et olfactif est similaire (Iannilli et al. 2013). La durée entre chaque stimulus est de 30 à 40 secondes afin d'éviter un effet d'accoutumance (Hummel et Kobal 1999). Afin d'obtenir un ratio signal-bruit acceptable, un minimum de 10 stimuli est nécessaire. Pendant la réalisation de ce test, les participants pratiquent un type de respiration permettant la fermeture vélopharyngée (Pause et al. 1996).

La nomenclature des enregistrements électroencéphalographiques est similaire à celle des autres domaines sensoriels. Elle est formée des composantes N1, P2 et P3. La composante N1, soit une composante négative large, reflète l'activité corticale exogène liée au traitement des propriétés du stimulus. L'amplitude de N1 dépend du niveau et de l'intensité du stimulus ; un stimulus brusque à concentration élevée produira une amplitude augmentée et une latence diminuée (Pause et Krauel 2000, Rombaux et al. 2006). La composante N1 est suivie de la composante positive P2. Cette composante est régulièrement décrite comme un complexe formé des composantes P2 et P3. Ce complexe reflète l'activité corticale endogène (Rombaux et al. 2006). Les potentiels reliés aux événements peuvent être générés en réponse à des stimuli trigéminaux et à des stimuli olfactifs. Néanmoins, il existe des différences entre les potentiels évoqués engendrés à la suite de ces stimuli : 1) l'amplitude des potentiels évoqués est supérieure lors de stimuli trigéminaux comparativement aux stimuli olfactifs et 2) la topographie du cuir chevelu des potentiels évoqués affiche une position d'enregistrement centrale lors de stimuli trigéminaux comparativement aux stimuli olfactifs affichant une distribution pariétale (Rombaux et al. 2006).

5.4.3.2. Potentiel négatif lié à la muqueuse nasale

Le potentiel négatif de la muqueuse (PNM) permet de mettre en évidence les changements périphériques au niveau de l'épithélium respiratoire de la cavité nasale en réponse aux stimuli trigéminaux produisant des sensations comme la chaleur, la fraîcheur, le picotement, etc. (Frasnelli et Hummel 2003, Hummel 2000, Hummel et al. 1996, Kobal 1985). Cette technique permet d'estimer le seuil d'irritation et de localiser les changements à la suite d'une stimulation trigéminale au niveau de la muqueuse nasale (Frasnelli et Hummel 2003). Cette technique a été utilisée, en outre, afin d'étudier les différences topographiques dans la distribution et la réactivité de la sensibilité trigéminale au niveau de la muqueuse nasale (Meusel et al. 2010).

Les enregistrements sont réalisés pour des stimuli trigéminaux à l'aide d'électrodes localisées sur la muqueuse respiratoire (Hummel 2000). Les stimuli sont présentés à l'aide d'un olfactomètre contrôlé par un ordinateur. Ce dispositif permet une stimulation trigéminale et olfactive avec des odorants exempts de costimulation mécanique ou thermique avec un flux d'air constant et humidifié. La diffusion des substances odorantes se fait par un tube inséré dans chacune des narines. L'amplitude et le temps de latence dépendent de l'intensité du stimulus.

Les PNM dépendent de la durée et la concentration du stimulus trigéminale. L'amplitude des PNM négatifs diminue lorsque les stimuli sont appliqués de façon répétitive avec de courts intervalles entre chacun. Inversement, leur amplitude est plus grande lorsque l'intervalle inter-stimulus est plus long (Hummel et al. 1996).

5.5. Interaction du système trigéminale avec les deux autres sens chimiques (olfaction et gustation)

Les trois sens chimiques, soit le goût, l'odorat et le système trigéminale, interagissent mutuellement par le chevauchement de zones corticales et par la présence de voies de connections. L'interaction entre les trois sens chimiques permet de fournir de l'information sensorielle supplémentaire au système.

5.5.1. Interaction du système trigéminal avec le système olfactif

Le système trigéminal et le système olfactif sont étroitement liés par leurs connections et leurs interactions. Plusieurs odorants ont la capacité d'activer simultanément ces deux systèmes chimiosensoriels. Ils interagissent ensemble afin de supprimer et d'améliorer leur processus (Frasnelli et Hummel 2007).

Le système trigéminal et le système olfactif possèdent plusieurs zones de chevauchement. Ainsi, leurs interactions peuvent avoir lieu à divers endroits (Frasnelli et Hummel 2007). Une première modulation peut prendre place dans la cavité nasale. À cet endroit, les aires liées à la sensibilité trigéminal et la sensibilité olfactive se chevauchent sous la plaque criblée et la portion antérieure de la cavité nasale (Konstantinidis et al. 2010). Une seconde modulation peut avoir lieu au niveau des zones d'activation cérébrale. Les stimulations chimiques trigéminales et olfactives activent des aires cérébrales au niveau du thalamus médiodorsal ainsi que le bulbe olfactif (Hummel et al. 2009).

5.5.2. Interaction des trois sens chimiques (trigéminal, olfactif, gustatif)

Les interactions entre les sens chimiques, et plus particulièrement les effets d'amplification entre la fonction trigéminal, l'odorat et le goût chez les individus en bonne santé sont connus depuis des décennies. La fonction trigéminal, l'olfaction et la gustation interagissent ensemble chez les individus sains (Cain et Murphy 1980, Lundstrom et al. 2012). Ces trois sens chimiques partagent des localisations anatomiques et ils sont rarement activés individuellement (Lundström et al. 2011). C'est notamment le cas lors de la perception des saveurs pendant la dégustation d'un produit alimentaire. La perception des saveurs résulte de l'intégration de l'information principalement des trois sens chimiques (système trigéminal, gustation et olfaction). Le système trigéminal fournit de l'information concernant l'irritation chimique et la nociception (p. ex. piquant et picotement), ainsi que de l'information sur la température (p. ex. fraîcheur et chaleur), la texture et la consistance des aliments (p. ex. viscosité) par l'intermédiaire des récepteurs trigéminaux présents dans la cavité orale et la cavité nasale. Le système gustatif permet de percevoir les saveurs, soit le sucré, le salé, l'acidité, l'amer et l'umami, par l'intermédiaire des cellules gustatives présentes dans les bourgeons gustatifs parsemant la surface de la langue. Le

système olfactif permet de percevoir et d'identifier les odorants par l'interaction des molécules volatiles libérées par la mastication et la déglutition avec les récepteurs des nerfs olfactifs situés dans la cavité nasale. Ce procédé se fait par rétro-olfaction, soit par le déplacement des molécules volatiles dans les voies aériennes (Auvray et Spence 2008). L'intégration de l'information détectées par les trois sens chimiques permet la perception des saveurs des aliments consommés.

Lors d'une dysfonction olfactive acquise, la fonction trigéminal et la fonction gustative diminuent proportionnellement à la perte olfactive. Ces deux sens sont corrélés à la dysfonction olfactive (Migneault-Bouchard et al. 2019).

5.6. Les facteurs influençant le système trigéminal intranasal

La sensibilité trigéminal intranasale peut être affectée par divers éléments tels que le genre, le vieillissement, l'anatomie nasale, la présence de dysfonctions des autres sens chimiosensoriels et la présence de maladie neurodégénérative.

5.6.1. Genre (sexe)

La sensibilité trigéminal est affectée par le genre. Des études antérieures, effectuées par électrophysiologie, ont mis en évidence le fait que les femmes sont plus sensibles aux stimulants trigéminaux que les hommes (Hummel et al. 1998, Hummel et Livermore 2002). La différence observée entre les femmes et les hommes est similaire au niveau du système olfactif dans lequel les femmes ont une meilleure capacité à identifier, discriminer et détecter les odeurs (Doty et Cameron 2009).

5.6.2. Âge

Les sensibilités trigéminal, olfactive et gustative diminuent avec l'âge (Frasnelli et Hummel 2003, Hummel et al. 2003). Les personnes plus âgées ont tendance à présenter une sensibilité inférieure aux individus plus jeunes (Hummel et al. 2003).

Cette diminution de la sensibilité trigéminal chez les individus plus âgés peut être expliquée par différents facteurs tels que les fibres A-delta et les fibres C ainsi que la condition de la muqueuse nasale. Les perceptions trigéminales sont possibles grâce à l'interaction des fibres A-delta et des

fibres C. Néanmoins, avec l'âge, la réactivité des fibres A-delta diminue contrairement à celle des fibres C. Il résulte de ce phénomène une diminution de la perception des composantes irritantes par le système trigéminal. La différence au niveau de la sensibilité trigéminal, observée entre les individus plus âgés et les individus plus jeunes, peut résider dans les différentes conditions de la muqueuse nasale. Les individus plus âgés ont tendance à rapporter avoir un nez plus sec que les individus plus jeunes (Frasnelli et Hummel 2003).

5.6.3. Anatomie intranasale

L'anatomie intranasale influence la sensibilité trigéminal par divers facteurs tels que la présence de diverses anomalies intranasales et la taille de la cavité nasale. La présence d'anomalies intranasales telles que l'inflammation de la muqueuse nasale ou la présence d'une déviation septale, peuvent diminuer la sensibilité trigéminal en réduisant la fonction des récepteurs et/ou des fibres trigéminales (Sozansky et Houser 2014). À l'opposé, la sensibilité aux stimuli trigéminaux augmente avec la taille de la cavité nasale (Konstantinidis et al. 2010).

Une étude antérieure a mis en évidence le fait que la sensibilité trigéminal de la muqueuse nasale variait selon le site de stimulation et le type de stimulant chimiosensoriel (Meusel et al. 2010). Les régions anatomiques de la cavité nasale impliquées dans la sensibilité trigéminal sont les portions antérieures et postérieures de la cavité ainsi que la partie supérieure sous la plaque criblée (Konstantinidis et al. 2010). La portion antérieure du nez a une plus grande sensibilité aux stimuli comme le CO₂, l'acétate d'éthyle et l'acide acétique (Poletti et al. 2018) tandis que la partie postérieure du nez a une plus grande sensibilité aux stimuli rafraichissants (p. ex. menthol) ou piquants (p. ex. capsaïcine, eugénol et éthanol) (Meusel et al. 2010).

5.6.4. Dysfonction olfactive

Le système trigéminal et le système olfactif sont étroitement liés par leur connectivité. Les stimuli trigéminaux ont la capacité, à certaines concentrations, de supprimer les sensations olfactives médiées. D'un autre côté, l'activation olfactive a la capacité d'amplifier la sensibilité trigéminal médiée par des stimuli (Gudziol et al. 2001).

Des études antérieures ont démontré qu'une dysfonction olfactive est associée à une diminution des deux autres sens chimiques, soit le goût et le système trigéminal (Frasnelli et Hummel 2007, Hummel et al. 2003, Migneault-Bouchard et al. 2019). Ce phénomène de réduction pourrait être dû à une absence d'interaction entre les sens chimiques au niveau central. De ce fait, chez les patients atteints d'une dysfonction olfactive, un manquement serait présent au niveau du cortex orbitofrontal et de l'insula rostrale, soit deux aires responsables de l'amplification de la sensibilité trigéminal (Frasnelli et Hummel 2007).

5.6.5. Maladies neurodégénératives

Au sein de la population atteinte de la maladie de Parkinson, 90 à 96% des individus vont présenter un dysfonctionnement olfactif. Cette dysfonction apparaît jusqu'à 20 ans avant le diagnostic de la maladie neurodégénérative et sert de critère diagnostique de soutien (Tremblay et al. 2018). Néanmoins, l'affectation de l'olfaction n'est pas spécifique à la maladie de Parkinson. Une diminution des capacités olfactives peut survenir suite à une infection des voies respiratoires supérieures, à un traumatisme crânien, etc. (Migneault-Bouchard et al. 2019). Des études sont menées afin de mieux caractériser la perte olfactive liée à la maladie de Parkinson en raison de la faible valeur prédictive de diagnostic de cette maladie uniquement basé sur le critère de la perte olfactive. Des études ont mis en évidence l'absence d'affectation de la sensibilité trigéminal dans cette maladie neurodégénérative malgré la diminution de l'odorat (Tremblay et al. 2018). La diminution de l'odorat est normalement accompagnée d'une diminution des autres sens chimiques (gustation et système trigéminal) (Migneault-Bouchard et al. 2019). Ainsi, le fait que la sensibilité trigéminal soit préservée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson alors qu'une diminution de la sensibilité olfactive est observée, pourrait aider à distinguer un trouble de l'odorat parkinsonien des autres causes de trouble de l'odorat.

5.7 Références

Albrecht, J., Kopietz, R., Frasnelli, J., Wiesmann, M., Hummel, T. et Lundström, J. N. (2010). The neuronal correlates of intranasal trigeminal function—an ALE meta-analysis of human functional brain imaging data. *Brain Research Reviews*, 62(2), 183-196.

Albrecht, J., Kopietz, R., Linn, J., Sakar, V., Anzinger, A., Schreder, T., Pollatos, O., Brückmann, H., Kobal, G. et Wiesmann, M. (2009). Activation of olfactory and trigeminal cortical areas following stimulation of the nasal mucosa with low concentrations of S(–)-nicotine vapor—An fMRI study on chemosensory perception. *Human Brain Mapping*, 30(3), 699-710.

Auvray, M. et Spence, C. (2008). The multisensory perception of flavor. *Consciousness and Cognition*, 17(3), 1016-1031.

Bandettini, P. A. et Cox, R. W. (2000). Event-related fMRI contrast when using constant interstimulus interval: Theory and experiment. *Magnetic Resonance in Medicine*, 43(4), 540-548.

Barham, H. P., Cooper, S. E., Anderson, C. B., Tizzano, M., Kingdom, T. T., Finger, T. E., Kinnamon, S. C. et Ramakrishnan, V. R. (2013). Solitary chemosensory cells and bitter taste receptor signaling in human sinonasal mucosa. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 3(6), 450-457.

Bautista, D. M., Jordt, S.-E., Nikai, T., Tsuruda, P. R., Read, A. J., Poblete, J., Yamoah, E. N., Basbaum, A. I. et Julius, D. (2006). TRPA1 Mediates the Inflammatory Actions of Environmental Irritants and Proalgesic Agents. *Cell*, 124(6), 1269-1282.

Bensafi, M., Frasnelli, J., Reden, J. et Hummel, T. (2007). The neural representation of odor is modulated by the presence of a trigeminal stimulus during odor encoding. *Clinical Neurophysiology*, 118(3), 696-701.

Boyle, J. A., Heinke, M., Gerber, J., Frasnelli, J. et Hummel, T. (2007). Cerebral Activation to Intranasal Chemosensory Trigeminal Stimulation. *Chemical Senses*, 32(4), 343-353.

Braun, T., Mack, B. et Kramer, M. F. (2011). Solitary chemosensory cells in the respiratory and vomeronasal epithelium of the human nose: a pilot study. *Rhinology*, 49(5), 507-512.

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

Doty, R. L., Brugger, W. E., Jurs, P. C., Orndorff, M. A., Snyder, P. J. et Lowry, L. D. (1978). Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiology & Behavior*, 20(2), 175-185.

Doty, R. L. et Cameron, E. L. (2009). Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiology & behavior*, 97(2), 213-228.

Eccles, R. (2003). Menthol: Effects on nasal sensation of airflow and the drive to breathe. *Current Allergy and Asthma Reports*, 3(3), 210-214.

Fernandes, E., Fernandes, M. et Keeble, J. (2012). The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. *British Journal of Pharmacology*, 166(2), 510-521.

Filiou, R.-P., Lepore, F., Bryant, B., Lundström, J. N. et Frasnelli, J. (2015). Perception of Trigeminal Mixtures. *Chemical Senses*, 40(1), 61-69.

Finger, T. E., Böttger, B. r., Hansen, A., Anderson, K. T., Alimohammadi, H. et Silver, W. L. (2003). Solitary Chemoreceptor Cells in the Nasal Cavity Serve as Sentinels of Respiration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(15), 8981-8986.

Fitzek, S., Fitzek, C., Huonker, R., Reichenbach, J. r. R., Mentzel, H.-J., Witte, O. W. et Kaiser, W. A. (2004). Event-related fMRI with painful electrical stimulation of the trigeminal nerve. *Magnetic Resonance Imaging*, 22(2), 205-209.

Frasnelli, J. et Hummel, T. (2003). Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event? *Brain Research*, 987(2), 201-206.

Frasnelli, J. et Hummel, T. (2005). Intranasal trigeminal thresholds in healthy subjects. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 19(3), 575-580.

Frasnelli, J. et Hummel, T. (2007). Interactions between the chemical senses: Trigeminal function in patients with olfactory loss. *International Journal of Psychophysiology*, 65(3), 177-181.

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

Gerhold, K. A. et Bautista, D. M. (2009). Molecular and Cellular Mechanisms of Trigeminal Chemosensation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170(1), 184-189.

Guclu, B., Meyronet, D., Simon, É., Streichenberger, N., Sindou, M. et Mertens, P. (2009). Anatomie structurelle des nerfs crâniens (V, VII, VIII, IX, X). *Neurochirurgie*, 55(2), 92-98.

Gudziol, H., Schubert, M. et Hummel, T. (2001). Decreased trigeminal sensitivity in anosmia. *ORL*, 63, 72-75.

Hummel, T. (2000). Assessment of intranasal trigeminal function. *International Journal of Psychophysiology*, 36(2), 147-155.

Hummel, T. et Frasnelli, J. (2019). Chapter 8 - The intranasal trigeminal system. In R. L. Doty. (Ed.), *Handbook of Clinical Neurology*. (pp. 119-134, Elsevier.

Hummel, T., Futschik, T., Frasnelli, J. et Hüttenbrink, K.-B. (2003). Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicology Letters*, 140-141, 273-280.

Hummel, T., Iannilli, E., Frasnelli, J., Boyle, J. et Gerber, J. (2009). Central Processing of Trigeminal Activation in Humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1170(1), 190-195.

Hummel, T., Kaehling, C. et Grosse, F. (2016). Automated assessment of intranasal trigeminal function. *Rhinology*, 54(1), 27-31.

Hummel, T. et Kobal, G. (1999). Chemosensory event-related potentials to trigeminal stimuli change in relation to the interval between repetitive stimulation of the nasal mucosa. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 256(1), 16-21.

Hummel, T., Kraetsch, H. G., Pauli, E. et Kobal, G. (1998). Responses to nasal irritation obtained from the human nasal mucosa. *Rhinology*, 36(4), 168-172.

Hummel, T., Landis, B. N. et Hüttenbrink, K.-B. (2011). Smell and taste disorders. *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*, 10, Doc04.

Hummel, T. et Livermore, A. (2002). Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 75(5), 305-313.

Hummel, T., Schiessl, C., Wendler, J. et Kobal, G. (1996). Peripheral electrophysiological responses decrease in response to repetitive painful stimulation of the human nasal mucosa. *Neuroscience Letters*, 212(1), 37-40.

Iannilli, E., Del Gratta, C., Gerber, J. C., Romani, G. L. et Hummel, T. (2008). Trigeminal activation using chemical, electrical, and mechanical stimuli. *Pain*, 139(2), 376-388.

Iannilli, E., Wiens, S., Arshamian, A. et Seo, H.-S. (2013). A spatiotemporal comparison between olfactory and trigeminal event-related potentials. *NeuroImage*, 77, 254-261.

Keh, S., Facer, P., Yehia, A., Sandhu, G., Saleh, H. et Anand, P. (2011). The menthol and cold sensation receptor TRPM8 in normal human nasal mucosa and rhinitis. *Rhinology*, 49, 453-457.

Kobal, G. (1985). Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation. *Pain*, 22(2), 151-163.

Kobal, G., Van Toller, S. et Hummel, T. (1989). Is there directional smelling? *Experientia*, 45, 130-132.

Konstantinidis, I., Gartz, I., Gerber, J. C., Reden, J. et Hummel, T. (2010). Anatomy of the nasal cavity determines intranasal trigeminal sensitivity. *Rhinology*, 48, 18-22.

Landis, B. N., Konnerth, C. G. et Hummel, T. (2004). A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope*, 114(10), 1764-1769.

Laska, M. (2001). Perception of trigeminal chemosensory qualities in the elderly. *Chemical senses*, 26(6), 681-689.

Laska, M., Distel, H. et Hudson, R. (1997). Trigeminal Perception of Odorant Quality in Congenitally Anosmic Subjects. *Chemical Senses*, 447-456.

Lee, R. J. et Cohen, N. A. (2014). Sinonasal solitary chemosensory cells “taste” the upper respiratory environment to regulate innate immunity. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 28(5), 366-373.

Leston, J. M. (2009). Anatomie fonctionnelle du nerf trijumeau. *Neurochirurgie*, 55(2), 99-112.

Livermore, A., Hummel, T. et 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.

Lundström, J. N., Boesveldt, S. et Albrecht, J. (2011). Central Processing of the Chemical Senses: An Overview. *ACS Chemical Neuroscience*, 2(1), 5-16.

Lundstrom, J. N., Gordon, A. R., Wise, P. et Frasnelli, J. (2012). Individual differences in the chemical senses: is there a common sensitivity? *Chem Senses*, 37(4), 371-378.

Meusel, T., Negoias, S., Scheibe, M. et Hummel, T. (2010). Topographical differences in distribution and responsiveness of trigeminal sensitivity within the human nasal mucosa. *PAIN®*, 151(2), 516-521.

Migneault-Bouchard, C., Hsieh, J. W., Hugentobler, M., Frasnelli, J. et Landis, B. N. (2019). Chemosensory decrease in different forms of olfactory dysfunction. *Journal of Neurology*.

Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. et Tank, D. W. (1990). Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast Dependent on Blood Oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(24), 9868-9872.

Pause, B. M. et Krauel, K. (2000). Chemosensory event-related potentials (CSERP) as a key to the psychology of odors. *International Journal of Psychophysiology*, 36(2), 105-122.

Pause, B. M., Sojka, B., Krauel, K. et Ferstl, R. (1996). The nature of the late positive complex within the olfactory event-related potential (OERP). *Psychophysiology*, 33(4), 376-384.

Peier, A. M., Reeve, A. J., Andersson, D. A., Moqrich, A., Earley, T. J., Hergarden, A. C., Story, G. M., Colley, S., Hogenesch, J. B., McIntyre, P., Bevan, S. et Patapoutian, A. (2002). A heat-sensitive TRP channel expressed in keratinocytes. *Science*, 296(5575), 2046-2049.

Poletti, S. C., Hausold, J., Herrmann, A., Witt, M. et Hummel, T. (2018). Topographical distribution of trigeminal receptor expression in the nasal cavity. *Rhinology*.

Rea, P. (2014). Chapter 5 - Trigeminal Nerve. In P. Rea. (Ed.), *Clinical Anatomy of the Cranial Nerves*. (pp. 47-62) San Diego, Academic Press.

Renner, B. et Schreiber, K. (2012). Olfactory and trigeminal interaction of menthol and nicotine in humans. *Experimental Brain Research*, 219(1), 13-26.

Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Guerit, J. M. et Hummel, T. (2006). Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials. *Neurophysiol Clin*, 36(2), 53-62.

Rombaux, P., Mouraux, A., Keller, T. et Hummel, T. (2008). Trigeminal event-related potentials in patients with olfactory dysfunction. *Rhinology*, 46(3), 170-174.

Saliba, J., Fnais, N., Tomaszewski, M., Carriere, J. S., Frenkiel, S., Frasnelli, J. et Tewfik, M. A. (2016). The role of trigeminal function in the sensation of nasal obstruction in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 126(5), E174-E178.

Savic, I., Gulyás, B. et Berglund, H. (2002). Odorant differentiated pattern of cerebral activation: Comparison of acetone and vanillin. *Human Brain Mapping*, 17(1), 17-27.

Seki, N., Shirasaki, H., Kikuchi, M., Sakamoto, T., Watanabe, N. et Himi, T. (2006). Expression and localization of TRPV1 in human nasal mucosa. *Rhinology*, 44(2), 128-134.

Shankland, W. E. (2001). The Trigeminal Nerve. Part III: The Maxillary Division. *CRANIO®*, 19(2), 78-83.

Sozansky, J. et Houser, S. M. (2014). The physiological mechanism for sensing nasal airflow: A literature review. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 4(10), 834-838.

Thuerauf, N., Kaegler, M., Dietz, R., Barocka, A. et Kobal, G. (1999). Dose-dependent stereoselective activation of the trigeminal sensory system by nicotine in man. *Psychopharmacology*, 142(3), 236-243.

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

Vogt-Eisele, A. K., Weber, K., Sherkheli, M. A., Vielhaber, G., Panten, J., Gisselmann, G. et Hatt, H. (2007). Monoterpenoid agonists of TRPV3. *Br J Pharmacol*, 151(4), 530-540.

Waldmann, R., Champigny, G., Bassilana, F., Heurteaux, C. et Lazdunski, M. (1997). A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature*, 386(6621), 173-177.

Walker, J. C., Kendal-Reed, M., Keiger, C. J., Bencherif, M. et Silver, W. L. (1996). Olfactory and trigeminal responses to nicotine. *Drug Development Research*, 38(3-4), 160-168.

Wysocki, C. J., Cowart, B. J. et Radil, T. (2003). Nasal trigeminal chemosensitivity across the adult life span. *Percept Psychophys*, 65(1), 115-122.

Xu, H., Delling, M., Jun, J. C. et Clapham, D. E. (2006). Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels. *Nat Neurosci*, 9(5), 628-635.