

Dr. Serge-Daniel Le Bon

TRAINING TRIGEMINAL INTRANASAL DANS LE SYNDROME DU NEZ VIDE

**Etude sur la physiopathologie
de l'obstruction nasale**



Promoteur : Dr C. Verbeurgt

Co-promoteur : Pr. S. Hassid

Service ORL de l'Hôpital Erasme, Bruxelles

Université Libre de Bruxelles

Année académique 2018-2019

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
Matériel & Méthodes	6
Résultats	9
Discussion	12
Conclusion	18
Annexes	19
Bibliographie	35

Tout ce qui peut conduire au diagnostic exact d'une maladie, et par conséquent à établir son degré de curabilité, nous semble un service rendu à la science.

Prosper Ménière, Gazette médicale de Paris (1861)

INTRODUCTION

OBSTRUCTION NASALE

L'obstruction nasale chronique est la plainte la plus fréquente en rhinologie, voire en ORL. L'obstruction nasale ponctuelle concerne tous les êtres humains à un moment de la vie par le simple fait des rhinites virales. La prévalence de l'obstruction nasale chronique est difficile à estimer ; toutefois elle pourrait toucher jusqu'à un milliard d'êtres humains entre autre à cause de la rhinite allergique (10-20% de la population mondiale ; 28,5% en Belgique¹), de la rhinosinusite chronique (10-20%) et de la polypose naso-sinusienne (2-4%). Elle coûte donc très cher : on considère qu'elle représente environ 6 milliards de dollars par an de dépenses aux Etats-Unis seulement.² Cette place prépondérante dans la vie de chacun s'explique par l'importance de sa nature : nous prévenir que l'air ne passe pas bien par nos fosses nasales et qu'il existe un risque de manque d'oxygène. A ce titre, le nez joue un rôle primordial, c'est la sentinelle du système respiratoire, le sas entre le monde extérieur et notre monde intérieur. L'air que l'on inhale doit être échantillonné, analysé et préparé pour arriver délicatement et efficacement dans les alvéoles pour permettre l'oxygénation du sang. Cette « préparation » comprend le conditionnement (réchauffement et humidification), la défense immunitaire et l'analyse sensorielle (chémosensation et olfaction) de l'air inhalé. La majeure partie de ce travail est réalisée par les cornets nasaux dont l'inférieur est à l'avant-plan. C'est cet organe – le cornet nasal – qui sera le fil rouge de ce travail (*« Fonctions des cornets nasaux », Annexes, p.20*).

Il faut rappeler que l'obstruction nasale est avant tout un symptôme, c'est-à-dire une sensation perçue par le patient, indépendamment de tout substrat clinique. Contrairement à ce que certains peuvent penser, elle ne se résume pas à la simple traduction cognitive du passage physique de l'air dans les fosses nasales. Elle est tributaire d'une afférentation sensitive et de son analyse complexe corticale. C'est donc une notion éminemment subjective qui échappe aux examens objectifs actuellement disponibles : de nombreuses études montrent l'absence de corrélation fiable entre les résultats des tests rhinométriques classiques et la sensation d'obstruction nasale, alors que c'est le gold-standard actuel.³⁻⁷ Ceci est dû au fait que la physiologie sous-tendant la perméabilité et le confort nasaux n'est pas encore entièrement élucidée (*« La recherche scientifique sur la perméabilité nasale », Annexes, p.23*). La théorie la plus couramment admise et vérifiée à l'heure actuelle est la suivante : la sensation de perméabilité nasale est le résultat de la perte de chaleur causée par le passage de l'air inhalé au niveau de la muqueuse nasale (et turbinale en particulier), ce qui déclenche l'activation de récepteurs au froid

épithéliaux de type TRPM8. Ces derniers activent les terminaisons nerveuses des deux premières branches du nerf trijumeau pour renseigner le cerveau.⁸ Zhao *et al.* montrent en 2014 que le refroidissement muqueux nasal est maximal au niveau de la zone directement postérieure au vestibule nasal, connue d'ailleurs pour être la plus riche en récepteurs trigéminés.⁹ D'un point de vue téléologique, il est sensé que cette zone d'information maximale se situe à l'entrée du système respiratoire.¹⁰

SYNDROME DU NEZ VIDE

En 2001, Kern et Moore publient une étude rétrospective sur 242 patients souffrant de rhinite atrophique.¹¹ La cause chez 72% de ces patients est attribuée à une chirurgie turbinaire pour soulager une obstruction nasale chronique. Ils introduisent alors le concept de « syndrome du nez vide » (SNV) pour décrire l'association des symptômes et des signes cliniques de la rhinite atrophique avec l'image scanographique coronale d'une absence totale de cornets inférieurs. Ils introduisent également la notion d'« obstruction nasale paradoxale » car l'absence totale d'obstacle au flux nasal sur le scanner laisserait penser que le patient devrait mieux respirer, alors qu'ils se plaignent de l'inverse. Même si cette entité nosologique encore mal définie fut dénommée il y a presque 20 ans, il faut saluer les médecins des années 1900 qui s'insurgèrent déjà contre la turbinectomie inférieure radicale pourvoyeuse d'« ozène secondaire ». ¹² Bien qu'une cinquantaine d'articles sur le « SNV » ait été publiée depuis 2001, cette pathologie reste actuellement très controversée, mal acceptée et assez méconnue, par la communauté ORL (« *La controverse sur l'existence du SNV* », Annexes, p.27).

Pour simplifier, les symptômes manifestés par les patients SNV peuvent se regrouper en quatre catégories : symptômes locaux, respiratoires, neurologiques et psychologiques. Comme tout syndrome, les patients n'expriment jamais la totalité des symptômes et expriment ceux-ci à des degrés divers.

(1) Les *symptômes locaux* sont marqués avant tout par la sécheresse nasale, le plus souvent permanente et pouvant être responsable de la présence chronique de croûtes nasales, infectées ou non. Si l'air environnant change rapidement et devient sec (par de l'air conditionné au travail par exemple), les symptômes locaux s'empirent rapidement, le nez n'étant pas capable de s'acclimater.¹³

(2) Les *symptômes respiratoires* comprennent l'obstruction nasale paradoxale, symptôme emblématique et fréquent mais non nécessaire.¹⁴ Inversement, les patients peuvent se plaindre de la sensation que trop d'air passe par le nez, que leur « nez est trop ouvert », rendant la respiration nasale normale inconfortable. Ces deux symptômes ne sont pas mutuellement exclusifs car ils

surviennent fréquemment à des moments différents chez un même patient. Les problèmes de respiration peuvent aboutir à des épisodes de suffocation, à un manque d'air permanent, à des troubles du sommeil et de l'exercice physique. Certains patients décrivent la perte de la capacité à remplir leurs poumons au maximum. Plus rarement, les troubles de ventilation pulmonaire et de résistance nasale peuvent entraîner la perte de la capacité de crier et des troubles de la parole.^{15,16}

(3) *Les symptômes neurologiques.* La douleur est un symptôme cardinal du SNV. Elle peut se présenter sous forme de « brûlures intranasales » et de pression chronique situées au rebord de l'auvent nasal uni- ou bilatéralement et de céphalées. Au niveau de la face, la douleur intéresse principalement les territoires trigéminaux ophtalmique et maxillaire (V₁ et V₂). Il est à noter que de nombreux patients SNV se plaignent d'hyposmie, ce qui fut testé et confirmé à plusieurs reprises.¹⁷

(4) *Les symptômes psychologiques.* La détresse psychologique décrite par les patients SNV est un sujet particulièrement difficile à aborder. Indubitable pour quiconque s'est entretenu avec des patients SNV, elle est toujours présente mais à des degrés divers, allant de la gêne quotidienne vécue comme une maladie chronique, jusqu'à une dépression tenace, un trouble anxieux généralisé, à des idéations suicidaires et au suicide (« *La détresse psychologique liée au SNV* », *Annexes, p.29*).

A l'instar de nombreuses pathologies en médecine et a fortiori par la nature évasive de ce syndrome, il n'existe pas un seul et unique test permettant de poser un diagnostic de SNV. En pratique, c'est l'association de plusieurs critères qui suggèrent un diagnostic : certains sont nécessaires, aucun n'est suffisant.

(1) C'est une pathologie strictement iatrogène par définition, il faut donc un antécédent opératoire turbinale. De la radiofréquence à la turbinectomie radicale, un geste turbinale (moyen ou inférieur) est nécessaire à tout diagnostic de SNV, même s'il se manifeste de nombreuses années après la ou les interventions.

(2) L'association de différents symptômes décrits précédemment doivent orienter vers un SNV. La présence de symptômes de type SNV est également un critère nécessaire. En effet, et c'est toute la complexité de ce sujet, la plupart des patients opérés des cornets ne développent pas de plaintes de type SNV, vraisemblablement même en cas de turbinectomie inférieure radicale. Pour aider au diagnostic, une équipe ORL de la Stanford University School of Medicine a développé un questionnaire spécifique au SNV, le *Empty Nose Syndrome 6-item Questionnaire* (ENS6Q, **tableau 1**).¹⁸ Dans une seconde étude, ils ont montré qu'un résultat de 11/30 était la valeur cut-off qui maximisait la sensibilité et minimisait le taux de faux positifs (sensibilité de 86,7%, spécificité de 96,6%) ; la différence minimale cliniquement pertinente (*minimal clinically important difference* ou MCID) était calculée comme valant une diminution de 7 points sur 30.¹⁹

(3) L'*examen clinique* permet d'objectiver un statut post-opératoire sur les cornets lorsque le geste fut large mais ne permet toutefois pas d'exclure un SNV si l'endoscopie nasale semble normale. En effet, des lésions turbinales peuvent être microscopiques (histologiques, cicatricielles) et/ou fonctionnelles (homéostasie autonome, cycle nasal, immunité) et passeront inaperçues. Enfin, l'endoscopie permet également d'exclure d'autres pathologies (polypose naso-sinusienne, carcinomes, etc).

(4) Les deux *examens complémentaires* pouvant aider au diagnostic du SNV sont le test de latéralisation trigéminal et le coton-test (« *Tests d'aide diagnostique du SNV* », Annexes, p.31). En revanche, la rhinomanométrie antérieure, la rhinométrie acoustique et les examens d'imagerie servent essentiellement à exclure une autre pathologie rhinologique.

La prise en charge thérapeutique des patients SNV est compliquée, en grande partie car la physiopathologie n'est pas entièrement élucidée. Les traitements comprennent des soins locaux (onguents, xylitol, inhalation, rinçage nasal, inhalations, humidificateur), la CPAP, la chirurgie pour combler l'espace laissé par les cornets (graisse, acide hyaluronique, derme acellulaire, cartilage de conque et costal), des médicaments du système nerveux (antidépresseurs, anxiolytiques), des antalgiques, des médecines alternatives (sophrologie, méditation).^{3,14,16,20-25} En pratique, les patients combinent plusieurs de ces différentes modalités avec un succès très variable. La recherche sur les cellules souches pour régénérer une muqueuse nasale fonctionnelle existe depuis quelques années mais des études sur une grande cohorte de patients et les résultats à long terme sont encore absents.^{26,27}

CHOIX DE L'ETUDE

Réaliser une étude sur le syndrome du nez vide nous a semblé important et pertinent pour les quatre raisons suivantes :

(1) La compréhension de la physiopathologie d'une entité nosologique peut être la clé pour élucider la physiologie normale d'un organe. Par exemple, la recherche sur la dystrophie musculaire de Duchenne a été un terreau extrêmement fertile dans la compréhension de la myophysiologie. Réciproquement, la recherche des mécanismes pathophysiologiques menant aux symptômes SNV peut être une voie expérimentale privilégiée pour élucider la physiologie de la sensation de perméabilité et de l'obstruction nasales.

(2) Bien que le SNV semble avoir une faible incidence, l'impact indéniable des symptômes et le retentissement fonctionnel et psychologique encourus par ces patients doivent être pris en compte et en charge par le corps médical, quelle que soit l'origine de ces troubles *in fine*.

(3) La potentielle iatrogénie des opérations réalisées par les ORL, qu'elle soit causale ou déclencheuse, est suffisante pour exiger d'être explorée et remise en question afin d'affiner constamment notre pratique. Cette responsabilité renvoie à la question fondamentale de la bonne indication opératoire et de la chirurgie optimale à pratiquer.

(4) L'absence de gold standard thérapeutique dans le SNV à l'heure actuelle justifie la recherche de voies de traitement non encore explorées.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

En 2018, Oleszkiewicz *et al.* étudient l'effet d'une stimulation pluriquotidienne et sur plusieurs semaines des terminaisons nerveuses trigéminales intranasales par des substances stimulantes inhalées chez des patients se plaignant d'obstruction nasale comparés à un groupe contrôle.²⁸ Ils observent une amélioration de la sensibilité trigéminal au CO₂ dans les deux groupes, proportionnelle à la compliance au training trigéminal, ainsi qu'une amélioration de la sensation de perméabilité nasale dans le groupe de cas.

En supposant qu'une partie de l'étiopathogénie de l'obstruction nasale paradoxale est attribuée au manque de stimulation des nerfs trijumeaux (par perte du nombre et/ou de la fonction des récepteurs TRPM8), nous avons voulu investiguer l'effet d'un training trigéminal intranasal (TTI) sur l'amélioration de l'obstruction nasale (paradoxale) des patients SNV. A cet égard, nous avons sélectionné le menthol et l'eucalyptol comme substances trigémino-stimulantes pour leur effet démontré d'activation des récepteurs TRPM8 et de leur absence d'effets secondaires significatifs.²⁹ Etant donné que le centre de gravité de la recherche thérapeutique sur le SNV concerne principalement la chirurgie et l'amélioration du flux d'air nasal, nous avons considéré qu'il était fondamental d'explorer davantage le versant neurosensoriel de cette pathologie vraisemblablement multifactorielle.

MATERIEL & METHODES

Design expérimental

Etude clinique prospective interventionnelle menée d'octobre 2018 à avril 2019 dans le service ORL de l'hôpital Erasme, Bruxelles, Belgique.

Critères d'inclusion

- Sujets majeurs (18 à 99 ans) et mineurs (15 à 18 ans), volontaires.
- Sujets compatibles avec le diagnostic d'un SNV, à savoir
 - Antécédent d'intervention chirurgicale rhinologique incluant au minimum une opération des cornets nasaux (inférieurs ou moyens), bilatéralement.
 - La présence de symptômes compatibles avec un SNV.
 - Au moins 11/30 au Empty Nose Syndrome 6-Item Questionnaire (ENS6Q)

Critères d'exclusion

- Présence d'une pathologie ORL rhinologique active, comme une polypose nasosinusienne, une néoplasie, ou rhinosinusite aiguë ou chronique, par exemple.
- Présence d'une intolérance ou allergie au menthol et à l'eucalyptol.

Recrutement des patients

Les patients furent recrutés directement parmi les patients en contact avec le service ORL de l'hôpital Erasme et via l'Association sur le Syndrome du Nez Vide (Mme F. Lepaisant, www.syndromedunezvide.com). Au total, 37 sujets ont été identifiés comme candidats potentiels. 11 candidats n'ont jamais répondu à la convocation de participation et 9 ont décliné d'entrée de jeu : 8 n'étaient pas intéressés par l'étude et un n'aimait pas le menthol. Les 17 patients restants ont donc rempli le questionnaire ENS6Q et 3 d'entre eux furent exclus de l'étude pour avoir obtenu un score inférieur à 11/30. Au final, 14 patients furent inclus dans l'étude clinique (**figure 1**).

Protocole expérimental

1) Le bilan individuel du patient

- *Remplissage de trois questionnaires*
 - **NOSE** (*Nasal Obstruction Symptom Evaluation*) : questionnaire validé pour évaluer l'obstruction nasale de tout patient adulte et développé afin d'estimer l'efficacité d'un traitement (score de 0 à 20).³⁰
 - **SNOT-22** (*Sino-Nasal Outcome Test - 22 items*) : questionnaire général rhinologique validé pour mesurer l'impact des problèmes naso-sinusiens sur la qualité de vie des patients (score de 0 à 110).^{31,32}
 - **ENS6Q** (cf. supra)
- *Entretien* de deux à trois heures avec le patient sur son anamnèse, ses symptômes et son statut psychologique actuel et passé.
- *Examen endoscopique nasal.*
- *Rhinomanométrie antérieure*, avant et 5 minutes après vasoconstriction nasale par de la Xylométazoline en spray (NR6 Rhinomanometer, GM instruments®).
- *Test de latéralisation trigéminal* : deux flacons en verre opaque de 30mL portant un embout nasal sont présentés dans les fosses nasales du patient dont les yeux sont bandés. Un flacon contient 10gr de cristaux de lévomenthol préalablement dissouts dans 10mL de propylène glycol et l'autre flacon, 10mL de propylène glycol seul (molécule ne stimulant ni le nerf olfactif ni le nerf trigéminal). Une inspiration de chaque flacon est réalisée simultanément par le patient. Ce dernier doit alors latéraliser le stimulus mentholé par un choix forcé. Un total de 20 stimulations (dix stimulations par fosse nasale) est réalisé dans une séquence alternante randomisée avec une pause de 30 secondes entre chaque stimulation. Le score final sur 20 est le nombre de latéralisations correctes. La présence d'une perforation septale, en faisant communiquer les deux fosses nasales, est une contre-indication à ce test.

2) Le training trigéminal intranasal (TTI)

Le protocole du TTI est similaire à celui décrit par Oleszkiewicz *et al.*²⁸ Deux flacons en verre opaque de 30mL sont fournis au patient : (a) 10mL d'une solution de cristaux de menthol ($C_{10}H_{20}O$) dissous dans du propylène glycol à 1gr/1mL ; (b) 10mL d'eucalyptol pur ($C_{10}H_{18}O$). Le TTI consiste en l'inhalation triquotidienne de ces deux flacons. Il est recommandé d'inhaler pendant 10 secondes, idéalement par *sniffing*, le contenu de chaque flacon par narine, en espaçant les deux inhalations de 30 secondes. Dans cette étude, il a été convenu avec le patient que le TTI devait être réalisé un minimum de 28 jours pour que les résultats puissent être analysés. Pour

Training Trigéminal Intranasal dans le Syndrome du Nez Vide

améliorer la compliance des patients au fil du TTI, un carnet a été fourni pour y noter l'évolution de la rééducation et toute autre remarque sur l'étude. De plus, des contacts par courrier électronique ou par téléphone ont été proposés avec l'accord préalable du patient.

Le bilan après TTI comprenait (a) le remplissage des trois questionnaires (NOSE, SNOT-22 et ENS6Q) ainsi qu'une évaluation de la compliance au traitement : estimation (a) du nombre de fois par jour qu'ils ont fait les inhalations, ainsi que (b) du nombre de jours par semaine. Calcul du pourcentage de compliance : $(a/3) * (b/7) * 100$

Analyse des résultats

L'analyse des résultats se décline en deux parties. La première partie est une analyse des différents volets du bilan individuel des 14 patients et qui comprend l'entretien avec le patient, l'examen clinique, la rhinomanométrie antérieure, le test de latéralisation trigéminal et les trois questionnaires. L'absence de quelques résultats à la rhinomanométrie et au test de latéralisation est due au refus de participation de certains patients. La deuxième partie est l'analyse des résultats du training trigéminal intranasal par la comparaison des questionnaires avant et après TTI.

Analyse statistique

L'ensemble des tests a été réalisé avec *Statistical Packages for Social Sciences*® Version 20.0. (IBM, Armonk, NY). Etant donné que la cohorte est de petite taille, l'analyse statistique s'est portée sur des tests non-paramétriques. Selon l'appariement ou non des patients, la comparaison des moyennes a été réalisée par un test des rangs signés de Wilcoxon (échantillons appariés) ou par un test U de Mann-Whitney (échantillons non appariés). Dans les deux cas, l'analyse de la taille de l'effet a été calculé comme suit : $r = z / (\text{nombre d'observations})^{1/2}$ et en considérant les critères de Cohen, à savoir 0,1 (petit effet), 0,3 (effet moyen), 0,5 (grand effet).³³ Le niveau de signification statistique a été fixé à $\alpha = 0,05$. En cas de comparaisons multiples, un test de correction de Benjamini-Hochberg a été effectué pour minimaliser le taux d'erreur famille (*family-wise error rate*), avec un taux de fausses découvertes également fixé à $\alpha = 0,05$.

RESULTATS

(i) Bilan individuel du patient

Anamnèse

Les données démographiques et anamnestiques sont regroupées dans le **tableau 2**. La moyenne d'âge est de 41 ans et le rapport des sexes de 1:1. Le nombre d'opération rhinologique est le suivant : 1 opération (n=7), 2 opérations (n=5), 6 opérations (n=2). Sur les 14 patients, 13 ont eu des opérations concernant les cornets inférieurs, et une patiente, les cornets moyens. Les techniques chirurgicales utilisées pour opérer les cornets inférieurs sont basées sur les anamnèses des patients et sur les comptes-rendus opératoires lorsqu'ils étaient disponibles, et comprennent (soit en geste seul, soit en combinaison) : turbinectomies partielle et radicale (subtotale ou totale), laser, cautérisation à la pince bipolaire ou monopolaire, radiofréquence.

Examen nasofibroscopique

L'examen endoscopique, résumée dans le **tableau 2**, révèle un statut *radical* (le volume d'au moins un cornet nasal est inférieur à 30% du volume attendu) chez 7 patients et un statut *partiel* (le volume de tous les cornets nasaux dépassent 70% du volume attendu) chez 7 patients. Quatre patients, ayant reçu un geste *radical*, présentent une dégénérescence marquée du septum nasal de type polypoïde (**figure 2**). Deux patients étaient porteurs d'une perforation septale, absente sur le scanner pré-opératoire.

Retentissement fonctionnel

L'entretien approfondi avec les patients au sujet de leurs symptômes et de leur situations privée et professionnelle actuelles a permis de spécifier ceux qui présentaient un retentissement fonctionnel sévère sur leur qualité de vie. Sept patients en particulier sont concernés et ont décrit entre autres les problèmes suivants : burn out, éviction et invalidité professionnels, chômage, anxiété chronique, dépression, anhédonie, crise de panique, suffocation pendant la nuit, idées suicidaires, troubles du sommeil, aprosexia nasalis, perte de la sociabilité, de la libido et d'une vie sexuelle épanouie. Il est à noter que 5 des 7 patients (71%) à retentissement fonctionnel sévère ont eu un geste radical même si cette association n'est pas revenue significative dans notre étude ($p=0.14$).

Training Trigéminal Intranasal dans le Syndrome du Nez Vide

Questionnaires

Les scores totaux, les moyennes, les médianes, les minima et maxima et les déviations standard des trois questionnaires sont donnés dans le **tableau 3**. L'analyse descriptive item par item permet d'établir un classement par ordre décroissant de sévérité des différents items des trois questionnaires (**figure 3**).

NOSE. Le score moyen pour les 14 patients est de 12/20 avec une étendue large allant de 6 à 20. L'item prédominant est « la difficulté à s'endormir à cause de mon nez » qui obtient 2,9/4 en moyenne chez les 14 patients, devant l'obstruction nasale à 2,4/4.

ENS6Q. Le score moyen pour les 14 patients est de 17/30, bien au-delà du cut-off de 11/30 requis pour considérer un patient comme pouvant souffrir d'un syndrome du nez vide. L'item prédominant est la « sécheresse nasale » qui obtient 3,8/5 en moyenne chez les 14 patients.

SNOT-22. Les items prédominants concernent l'obstruction nasale (item 22), les troubles du sommeil (items 11 à 15) et les retentissements psychologiques (items 19 et 20) et fonctionnels (items 16 et 17). En revanche, les items avec les scores les plus bas concernent principalement des symptômes de type inflammatoire (items 2 à 6).

Rhinomanométrie antérieure (tableau 3)

La moyenne totale de la résistance moyenne nasale au flux d'air sans vasoconstriction des 11 patients (3 patients n'ont pas réalisé le test) est de 0,32 Pa/cm³/s. La moyenne après vasoconstriction des 9 patients (5 n'ont pas réalisé le test) est de 0,26 Pa/cm³/s. Enfin, la comparaison des moyennes de la résistance moyenne nasale au flux d'air avant et après vasoconstriction nasale montre une absence de différence (p=0,93) chez les 9 patients qui ont réalisé les deux tests.

Test de latéralisation trigéminal (tableau 3)

Les résultats de ce test ont été calculés sur 10 des 14 patients car 2 n'ont pas réalisé le test et 2 étaient porteurs d'une perforation septale large (cas 2 et 13). La moyenne obtenue est de 9,1/20.

(ii) Training trigéminal intranasal

Les résultats du TTI sont exposés dans le **tableau 4**. Sept patients sur 14 n'ont pas terminé le TTI : 5 ont abandonné dans les 12 jours et 2 n'ont jamais donné de réponse. La durée du TTI des 7 patients qui ont réalisé l'étude allait de 30 à 63 jours avec une moyenne de 41 jours. En ce qui concerne la compliance au traitement, seuls 3 patients sur 7 (cas 1, cas 2 et cas 8) ont donné une estimation qui allait de 50 à 75%.

NOSE. La moyenne du score NOSE a diminué de 12,4 à 9,8/20 de manière significative ($p=0,27$; $r=0,59$; **figure 4**).

ENS6Q. La moyenne du score ENS6Q a diminué de 16,6 à 13,8/30 – ainsi que les 6 items individuellement – mais de manière non significative (**figure 5**). Deux patients sur 7 (cas 1 et cas 2) ont une diminution de leur score de 12 et de 8 points respectivement et une patiente (cas 9) a eu une augmentation de son score de 5 points.

SNOT-22. La moyenne du score SNOT-22 a diminué de 63,7 à 50,7/110 de manière significative ($p=0,028$; $r=0,59$; **figure 6**). La visualisation, item par item, montre une diminution de la quasi-totalité des 22 items mais à des degrés divers (**figure 7**). La diminution la plus importante est réalisée par l'item 22 « obstruction nasale » qui diminue de 1,9/5. Une comparaison par un test de Wilcoxon montre une p-valeur de 0,027 corrigée à 0,11 (p-valeur de Benjamini-Hochberg) donc non-significative.

Biais d'abandon. Une comparaison entre les 7 patients qui n'ont pas continué l'étude et les 7 qui l'ont continuée a été réalisée en comparant les scores moyens des trois questionnaires et n'a montré aucune différence significative.

DISCUSSION

(i) Bilan individuel du patient

Classement de sévérité des items des trois questionnaires

Concernant le SNOT-22, on remarque que parmi les items prédominants, le seul strictement rhinologique est l'obstruction nasale. Le reste du classement est dominé par des plaintes qui traduisent le retentissement psychologique et fonctionnel connu chez les patients SNV. Les cornets nasaux étant l'acteur principal de la réponse inflammatoire nasale et de la production de sécrétions, il n'est pas étonnant que les symptômes comme la toux, les éternuements, la rhinorrhée, et le besoin de se moucher soient au bas du classement. En effet, l'absence de sécrétions des cornets est à l'origine de la sécheresse nasale dont les patients SNV se plaignent fréquemment et qui est l'item de loin prédominant au classement de l'ENS6Q dans cette étude. Au moins 7 patients de cette étude ont présenté des allergies respiratoires dans le passé, raison de leur opération de levée d'obstruction nasale. Ces patients ont relaté une diminution de leur symptômes allergiques après l'intervention, seule l'obstruction nasale ne s'est pas améliorée au long terme.

Retentissement psychologique

Comme dans les autres études sur le SNV, les patients souffraient d'un retentissement fonctionnel et psychologique de leur pathologie, et sévère dans 50% des cas. Manji *et al.* ont observé le degré de retentissement psychologique de 53 patients SNV par des questionnaires.³⁴ Ils ont montré que le score du ENS6Q était fortement corrélé aux scores de questionnaires évaluant la dépression, l'anxiété, la baisse de production au travail, la douleur et la diminution de l'activité quotidienne. Tout le cœur du problème réside dans le dilemme de savoir si ces symptômes sont pré ou postmorbides. D'un côté, certains considèrent le SNV comme un trouble à symptomatologie somatique se basant sur la « normalité » de l'examen et du bilan ORL. Dans cette optique, Lemogne *et al.* ont montré l'efficacité d'un traitement par venlafaxine et thérapie comportementale chez un patient SNV.²² Similairement, certains soulignent une association du SNV avec un syndrome d'hyperventilation suggérant un terrain prémorbide déclenché par une opération turbinaire.³⁵ A l'inverse, d'autres observent une amélioration des scores de dépression et d'anxiété après une implantation sous-muqueuse favorisant l'hypothèse postmorbide que les troubles psychologiques découlent des problèmes respiratoires et non l'inverse.³⁶ L'incapacité

d'évaluer les patients avant leur opération et avant qu'ils soient considérés comme SNV empêche de résoudre ce problème à l'heure actuelle. Pour cette raison et bien que nécessairement partielles, seules l'hétéro-anamnèse (par les proches) et l'auto-évaluation (sous réserve de la bonne foi des patients), peuvent nous orienter. Le témoignage des patients de cette étude converge vers une hypothèse postmorbide en soulignant leur vie professionnelle et sociale normale ainsi que leurs mécanismes de défense psychologiques adéquats avant l'opération.

Rhinomanométrie antérieure

Les valeurs de résistance nasale moyenne mesurées chez les patients SNV ne diffèrent pas significativement des valeurs des sujets sains dans la littérature. En effet dans cette étude, bien que la résistance nasale des patients SNV se situe légèrement au-dessus de la moyenne des valeurs de la littérature, elle est toujours comprise dans l'intervalle de confiance à 95% (valeurs normales sans vasoconstriction : 0,32 Pa/cm³/s et IC 95% : 0.12-0.38 ; valeurs normales avec vasoconstriction : 0.18 Pa/cm³/s ; IC 95% : 0.10–0.27).³⁷ On aurait pu s'attendre à une valeur de résistance nasale plus basse et non plus haute (donc un flux d'air plus élevé) chez les patients SNV qui ont tous été opérés pour lever leur obstruction nasale et dont 7 ont un statut post-turbinectomie radicale. Ce n'est pas ce que l'on observe en réalité. Comme le montrent Konstantinidis *et al.*, il n'y a pas de différence à la rhinomanométrie antérieure entre des patients SNV, des patient non-SNV mais ayant subi une turbinectomie inférieure radicale et des sujets contrôles (**figure 8**).¹⁷ D'ailleurs, Moore et Kern, dans leur article princeps sur le SNV, objectivaient déjà des valeurs de rhinomanométrie antérieure normales.¹¹ Cette observation renforce l'idée que la rhinomanométrie, par la mesure seule du flux nasal et de la résistance, est un examen peu fiable pour objectiver la sensation d'obstruction nasale pour un patient donné (opéré ou non) et pour juger du succès d'une opération aussi irrévocable que la turbinectomie inférieure radicale.

Enfin, l'absence de différence de la résistance nasale moyenne avant et après vasoconstriction, comme il serait attendu sur un sujet contrôle³⁷, suggère que les cornets inférieurs sont la source principale de variation du flux nasal et des valeurs à la rhinomanométrie chez des sujets sains. De toute évidence, dans le cas d'un statut post-turbinectomie radicale, il y a une absence de tissu à vasoconstricter. En cas de geste turbinal partiel, on peut soupçonner l'existence d'un dysfonctionnement de la vasoconstriction ; il reste à savoir s'il s'agit d'un dysfonctionnement (a) cicatriciel au niveau de l'épithélium et de la sous-muqueuse des cornets, ou (b) fonctionnel le long de la boucle nerveuse autonome.

Tests de latéralisation trigéminal

Le score de 9,1/20 de cette étude est similaire à celui des patients SNV de l'étude de Konstantinidis *et al.* qui obtiennent 10,9/20, significativement inférieurs aux patients turbinectomisés sans SNV (14,9/20) et des patients contrôles (17,3/20), comme illustré sur la **figure 8**.¹⁷ Il faut noter que les scores des turbinectomisés non-SNV et des patients contrôles n'étaient pas significativement différents. Ceci suggère que les patients SNV ont une sensibilité trigéminal anormalement basse et que la turbinectomie inférieure radicale n'explique pas à elle seule cette observation. Il reste à savoir si cette sensibilité trigéminal anormalement basse des patients SNV était déjà présente avant l'opération turbinaire. Au-delà du test de latéralisation, Huart *et al.* ont montré que six de leurs huit patients souffrant d'une rhinite atrophique post-turbinectomie totale avaient des potentiels évoqués trigéminaux absents.³⁸

(ii) Training trigéminal intranasal

Le résultat principal de cette étude est la diminution significative du score NOSE après le TTI réalisé pendant une durée moyenne de 41 jours. De plus, la diminution significative du score total du SNOT-22 après TTI suggère que la possible amélioration de l'obstruction nasale par stimulation chronique trigéminal pourrait avoir un bénéfice sur les autres symptômes des patients SNV, a fortiori si la diminution de l'item « obstruction nasale » n'est pas à elle seule responsable de la diminution du score total. La diminution de cet item, bien que non significatif après correction, supporte toutefois en partie la consistance interne de l'étude en corroborant le résultat du NOSE. En ce qui concerne l'ENS6Q, la diminution du score total n'est pas significative et suggère que la sévérité des plaintes liées au syndrome du nez vide ne se résume pas à l'obstruction nasale. En effet, la présence de croûtes et la sécheresse nasale sont logiquement plus liées au climat intranasal désormais déficient qu'à l'amélioration de la sensation de passage de l'air par le menthol et l'eucalyptol. Toutefois, il faut noter que 2 patients sur 7 ont montré une diminution de 12 et 8 points, donc au-delà du MCID de 7 points.¹⁹ Cette diminution a entraîné la chute des scores des 2 patients sous le cut-off de 11/30. En revanche, une patiente sur sept a montré une péjoration de son score.

(iii) Limitations

La première limitation est la taille de la cohorte de patients SNV et pose directement la question de la représentabilité de l'échantillon étudié. C'est un problème fréquent dans les études sur le traitement du SNV qui comportent en moyenne une dizaine voire une vingtaine de patients. A notre connaissance, l'équipe de Manji *et al.* a publié en 2018 sur la plus grande cohorte de patients SNV (n=53) mais c'était une étude descriptive, réalisée sur internet.^{13,34} Malgré le fait que le SNV soit une pathologie d'incidence faible et que les patients SNV souffrent et luttent à être reconnus, il est regrettable de constater que 20 des 37 candidats potentiels contactés (55%) ont refusé de participer à l'étude, ce qui constitue une grosse perte de patients. De plus, sur les 14 patients inclus dans l'étude, seule la moitié l'a terminée : 5 patients ont abandonné et 2 n'ont plus répondu. Toutefois, un biais de sélection liée à l'abandon peut être raisonnablement écarté car les scores des trois questionnaires n'étaient pas significativement différents entre les 7 patients qui ont fini et les 7 qui n'ont pas fini l'étude.

Au problème de la taille de la cohorte s'ajoute le problème de la compliance au training pluriquotidien. Cette limitation est plus spécifique à notre étude et vraisemblablement liée au caractère contraignant du training trigéminal. L'étude d'Oleszkiewicz *et al.*, dont le TTI de cette étude s'inspire, ne portait pas sur le SNV mais sur l'obstruction nasale en général. Ceci leur a permis d'inclure 32 cas, leur laissant le luxe d'exclure tous les patients dont la compliance était inférieure à 50%, ce qui n'était pas réalisable dans notre étude au vu de la petite cohorte. Ici, seuls 3 patients sur 7 ont donné une estimation de leur compliance qui allait entre 50 et 75%, ce qui laisse à penser, par un biais de réponse, que ces valeurs sont probablement les taux de compliance les plus élevés de la cohorte. Notons de surcroît que sur ces 3 patients, on retrouve les 2 qui ont obtenu une diminution significative de leur score ENS6Q (cas 1 et cas 2), ce qui peut être cohérent avec l'observation d'Oleszkiewicz *et al.* que l'efficacité du training trigéminal dépendait de la régularité quotidienne.²⁸ Il en découle que les résultats obtenus après TTI devraient, dans une étude idéale avec une plus grande cohorte, être pondérés à l'aune de la compliance au training. Il est probable que la désillusion de ne pas voir de résultat immédiatement efficace, l'angoisse d'empirer les symptômes rhinologiques par les inhalations répétées et la nécessité d'une régularité pluriquotidienne firent partie des facteurs responsables de l'abandon rapide de l'étude par la moitié des patients et d'une compliance basse pour ceux qui l'ont terminée.

Idéalement, un groupe contrôle formés de patients SNV sans TTI aurait dû être intégré à cette étude pour éliminer des facteurs confondants potentiels. Toutefois, l'amélioration (a) de la sensibilité trigéminal et (b) de la sensation de perméabilité nasale après TTI a déjà été démontrée dans l'étude d'Oleszkiewicz *et al* et cette étude-ci se construit justement sur ce postulat. De plus, la basse prévalence du SNV, la basse participation à cette étude et le taux élevé d'abandon auraient

abouti à un nombre de patients insuffisants dans les deux groupes et à l'invalidation de cette étude clinique prospective. Par ailleurs, force est de constater que la nature du protocole d'un groupe contrôle potentiel n'aurait pas été évidente à concevoir. Trois grands scénarios ont été envisagés : (a) Si les patients SNV contrôles ne devaient simplement pas faire de TTI, nous pouvons raisonnablement supposer que les résultats de sévérité des scores auraient été similaires à 40 jours d'intervalle, étant donné que ces patients ont une évolution en général lente et stable de leurs symptômes. (b) L'incapacité de séparer l'odeur de l'eucalyptol et du menthol de leur effet trigéminal rend impossible la réalisation d'un TTI où le patient SNV ignore la composition de ses inhalations. Donc une étude en simple ou double aveugle n'est pas réalisable. (c) Enfin, s'ils devaient réaliser des inhalations sans produit actif trigéminal (comme du propylène glycol par exemple), la compliance aurait probablement été extrêmement basse, voire nulle, et invaliderait les résultats. Ce qui est regrettable au final car cela aurait pu estimer la part de stimulation trigéminal attribuable au simple fait du « sniffing » et non pas à la molécule trigéminal en soi.³⁹

Enfin, l'effet à long terme d'un tel training n'est pas connu et risque de s'estomper rapidement en cas de manque de stimulation chronique. Toutefois, c'est une critique qui est également valable au sujet des interventions chirurgicales à visée de lever d'obstruction nasale, dont les résultats au long terme sont plus décevants que généralement admis (« *L'indication opératoire de l'obstruction nasale* », *Annexes, p.32*). De plus, la poursuite d'un effet peut s'imaginer non par un training pluriquotidien strict mais par des cures épisodiques adaptées aux symptômes du patient, idéalement associées à une humidification. Parmi les sept patients de l'étude, certains ont d'ailleurs manifesté leur envie de continuer les inhalations sur base régulière.

(iv) Points forts

Ces limitations justifient pourquoi aucun lien de causalité ne peut être conclu directement à partir des résultats de cette étude pilote et seules des hypothèses et des suggestions peuvent être formulées. En revanche, cette étude possède certains points forts à souligner :

- A notre connaissance, c'est la première fois qu'une étude clinique prospective propose une prise en charge axée sur le versant chémosensitif trigéminal chez des patients souffrant de syndrome du nez vide.
- Le TTI est une prise en charge alternative qui possède de nombreux avantages : pratique ambulatoire, peu coûteux, facile de réalisation même si contraignant, et porteur d'aucuns effets secondaires modérés ni majeurs.

- Cette étude supporte et corrobore l'importance de la sensibilité trigéminal intranasale comme facteur critique dans la physiopathologie du SNV et de l'obstruction nasale de manière générale.
- Cette étude rejoint la position que la mesure de la résistance nasale comme examen diagnostique objectif de l'obstruction nasale n'est pas fiable, alors que c'est le gold standard actuel.⁴⁰
- Cette étude étaye l'utilité du test de latéralisation trigéminal comme élément diagnostique de l'obstruction nasale et pronostique d'une opération à ce dessein.

(v) La prévention et la sélection opératoire

Au-delà de la recherche actuelle pour tenter de soulager les maux des patients SNV, la question fondamentale et plus large est celle de l'indication opératoire appropriée d'un patient se plaignant d'obstruction nasale et, ipso facto, du repérage des potentiels futurs patients SNV pour les dissuader d'être opérés. En l'absence de test diagnostique objectif et fiable à l'heure actuelle chez un patient plaintif d'obstruction nasale, l'utilisation d'un test pronostique du succès opératoire serait idéale. Certains auteurs recommandent, dans un futur proche, un CT-scan systématique préalable avec analyse par mécanique des fluides numérique.^{8,41,42} Cette étude soutient l'idée qu'à ce CT-scan tridimensionnel il faudrait ajouter systématiquement un questionnaire pour évaluer la sévérité des plaintes nasales (par le NOSE ou le SNOT-22 par exemple⁴) ainsi qu'un test de latéralisation trigéminal pour diagnostiquer tout patient avec une sensibilité trigéminal anormale pré-opératoire. L'analyse des résultats permettrait d'informer le patient du risque majoré d'insuccès d'une opération rhinologique, voire d'une péjoration de ses symptômes.

CONCLUSION

Un training trigéminal intranasal a été réalisé par sept patients atteints d'un syndrome du nez vide pour une durée moyenne de 41 jours. Nous avons observé une diminution significative du score total du NOSE, questionnaire évaluant la sévérité de l'obstruction nasale, ainsi que du score total du SNOT-22. Bien que la diminution du score total de l'ENS6Q ne fût pas significative, 2 des 7 patients, probablement les plus compliants de la cohorte, ont vu une diminution de leur score supérieure au MCID de 7 points. La petite taille de la cohorte, l'incertitude sur la compliance des patients et l'absence de groupe contrôle limitent tout lien ferme de causalité. Toutefois, ces résultats pilotes exhortent à la recherche du versant neurosensoriel trigéminal de la physiopathologie du syndrome du nez vide et à l'élucidation des mécanismes sous-tendant l'obstruction nasale de manière générale.