

Le monoxyde d'azote : un nouvel éclairage sur la nécessité du rétablissement d'une ventilation nasale

Nitric oxide: a new insight on the importance of restoring nasal breathing

Philippe Amat¹

Carole Charavet²

1 DCD, SQODF, ex-AHU
Paris Cité

2 DCD, SQODF, PU-PH,
Responsable Unité
(UF Soins des Enfants)
et Département d'ODF,
Coordinatrice locale
DES d'ODF, Laboratoire
Mícoralis, CHU de Nice
et Université Côte d'azur

« C'est en optimisant directement le développement des capacités ventilatoires de leurs patients que nos traitements contribueront à optimiser indirectement leurs fonctionnements cardiovasculaires et neuropsychologiques. Cet objectif justifie pleinement l'investissement personnel des praticiens dans des formations longues et exigeantes. En atteignant cette cible, ils éprouveront la satisfaction partagée devant l'aboutissement de leur mission de santé publique ; et l'ODF parviendra ainsi à maturité, après avoir longtemps hésité à reconnaître sa véritable dimension. »

Jacques Talmant^[20]

RÉSUMÉ

Le monoxyde d'azote (NO) est libéré par les cellules endothéliales, les cellules du foie, les neurones et les macrophages. Dans l'organisme, le monoxyde d'azote remplit plusieurs fonctions clés. Par exemple, il prévient et traite l'hypertension, maintient la souplesse des artères et réduit le risque de formation de caillots dans le sang. Ainsi, il limite significativement les risques de maladies cardio-vasculaires et d'accidents vasculaires cérébraux. De plus, il aide à combattre les agents pathogènes, il favorise la cicatrisation de la peau et il intervient dans les mécanismes de la mémorisation.

les individus sains et au repos, avec une contribution mineure des voies respiratoires inférieures et des poumons. Il est synthétisé au niveau des sinus paranasaux lors de l'inhalation par le nez, mais il n'est pas produit lors de l'inhalation par la bouche.

La ventilation nasale et la mobilisation associée du NO des sinus par auto-inhalation induisent des effets significatifs à la fois localement et à distance, notamment en participant à la défense immunitaire de l'hôte et à la régulation de la fonction pulmonaire.

En outre, le monoxyde d'azote nasal tient une place importante dans la physiologie respiratoire. Présent dans l'air expiré chez l'homme, il provient principalement des voies respiratoires supérieures chez

Cette découverte apporte un nouvel éclairage sur la nécessité de rétablir une ventilation nasale optimale, démarche qui est soutenue, entre autres, par les traitements d'orthopédie dento-faciale

Adresse
pour correspondance :
amatphilippe@outlook.com

Article reçu : 05-09-2024
Accepté pour publication :
14-10-2024

associés à une rééducation myofonctionnelle oro-faciale (RMOF) et l'utilisation d'une gouttière de rééducation préfabriquée (GRP).

MOTS-CLÉS

Monoxyde d'azote, rééducation myofonctionnelle oro-faciale, ventilation nasale optimale, gouttière de rééducation préfabriquée.

ABSTRACT

Nitric oxide (NO) is released by endothelial cells, liver cells, neurons and macrophages. In the body, nitric oxide plays several key functions. For example, it prevents and treats hypertension, maintains arterial flexibility, and reduces the risk of blood clot formation. In this way, it significantly reduces the risks of cardiovascular diseases and strokes. Additionally, it helps fight pathogens, promotes skin healing, and is involved in memory mechanisms.

Moreover, nasal nitric oxide plays an important role in respiratory physiology. Present in the exhaled air of humans, it

originates primarily from the upper airways in healthy individuals at rest, with only a minor contribution from the lower airways and lungs. It is synthesized in the paranasal sinuses during nasal inhalation, but is not produced during mouth breathing.

Nasal breathing, along with the associated mobilization of NO from the sinuses through auto-inhalation, induces significant effects both locally and distally, particularly by contributing to the host's immune defense and the regulation of pulmonary function.

This discovery sheds new light on the need to re-establish optimal nasal ventilation, a process supported, among other things, by dentofacial orthopedic treatments in conjunction with oro-facial myofunctional rehabilitation (OFMR) and the use of a prefabricated rehabilitation appliance (PRA).

KEYWORDS

Nitric oxide, oro-facial myofunctional rehabilitation, optimum nasal ventilation, prefabricated rehabilitation appliance.

INTRODUCTION

Comme Janus, le dieu romain des commencements et des fins, le monoxyde d'azote (NO) ou oxyde nitrique est une molécule à deux visages.

Son premier visage est celui d'avant 1992. Seul alors son statut de polluant de l'air que nous respirons est connu du grand public. Il est une substance nocive, responsable du « smog » photochimique. Il s'oxyde rapidement au contact de l'oxygène de l'air pour

former du dioxyde d'azote (NO₂) qui est un gaz brun-orange, dommageable pour la santé respiratoire à court et à long terme.

Son second visage apparaît en 1992. Un changement radical de la perception du NO par le grand public s'opère après sa consécration comme molécule de l'année par la revue Science^[12], en raison de ses nombreuses et importantes propriétés biologiques. Le NO est alors reconnu comme, certes, une substance

chimique dangereuse, mais aussi comme une substance bénigne qui maintient notre système cardiovasculaire en bonne santé.

Dès les années 1970, la recherche avait senti que le rôle de protection de l'endothélium, la couche la plus interne des vaisseaux sanguins, n'était pas sa seule fonction.

En 1977, Ferid Murad a montré que c'est en émettant du NO que la nitroglycérine activait une enzyme qui formait du monophosphate de guanosine cyclique (GMPc), ce qui induisait la dilatation des vaisseaux sanguins.

En 1980, Robert Furchgott^[8] a montré que la suppression de l'endothélium privait les vaisseaux sanguins de leur capacité à se contracter ou se dilater. Sa conclusion a été qu'une substance provoquant la dilatation se formait dans l'endothélium. Il l'a baptisée « facteur de relaxation dérivé de l'endothélium » (en anglais EDRF pour endothelium-derived relaxing factor). Au cours des années 1980, de nombreuses recherches ont été consacrées à l'identification de l'EDRF. Robert Furchgott, le premier, a suggéré que l'EDRF pourrait être le monoxyde d'azote.

Deux groupes, l'un sous la direction de Salvador Moncada et l'autre sous celle de Louis Ignarro ont démontré, indépendamment l'un de l'autre, que cette molécule était l'oxyde nitrique (NO). Les résultats de leurs recherches ont été publiés simultanément en janvier 1987^[11,18].

Le retentissement de cette découverte a été salué par l'attribution du prix Nobel de médecine et de physiologie 1998 à Robert Furchgott, Louis Ignarro et Ferid Murad. Ces trois pharmacologues ont montré que le monoxyde d'azote est une molécule messagère contrôlant la dilatation des vaisseaux sanguins en relâchant les muscles lisses qui les entourent. Le NO joue un rôle essentiel dans le système cardiovasculaire en déterminant ainsi la répartition du sang vers les organes.

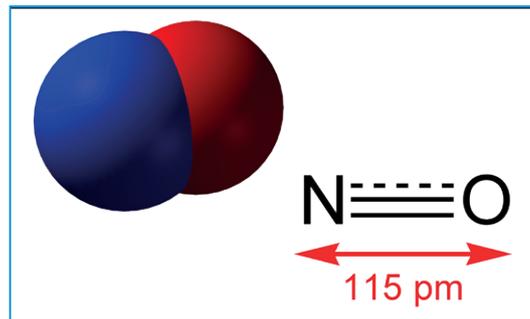


Figure 1 :
le monoxyde d'azote ou oxyde nitrique ou NO est un composé chimique formé d'un atome d'oxygène et d'un atome d'azote.

Que Salvador Moncada n'ait pas été récipiendaire de ce prix Nobel, a soulevé une importante polémique.

RÔLE DU MONOXYDE D'AZOTE (NO) EN PHYSIOLOGIE HUMAINE

Nature du Monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO), aussi appelé oxyde azotique ou oxyde nitrique, est un composé chimique formé d'un atome d'oxygène et d'un atome d'azote (fig. 1). C'est un gaz dans les conditions normales de température et de pression.

Il ne faut pas le confondre avec deux autres oxydes d'azote : le protoxyde d'azote (N_2O) et le dioxyde d'azote (NO_2). Le protoxyde d'azote N_2O , communément appelé « gaz hilarant », est utilisé pour ses propriétés anesthésiques et antalgiques. Le dioxyde d'azote NO_2 est un gaz rouge-brun toxique et suffocant à l'odeur âcre. Il se forme dans l'atmosphère à partir du monoxyde d'azote (NO) principalement issu de la combustion de combustibles fossiles, par exemple lors de la circulation routière. Il se transforme en acide nitrique, qui retombe au sol et contribue à l'acidification du milieu naturel.

Le poids moléculaire du NO est de 30 g/mol et sa demi-vie en milieu biologique est estimée entre une et cinq secondes, voire trente secondes.

Production du NO

Dans la nature, il est issu de la réaction du diazote et du dioxygène à haute température, par exemple sous l'effet de la foudre.

L'activité humaine, avec les moteurs automobiles à explosion, les moteurs industriels et certaines chaudières, est responsable de la formation de grandes quantités de monoxyde d'azote. La généralisation des pots catalytiques a pour objectif de diminuer ces émissions de NO.

De nombreux organismes, dont les mammifères, synthétisent du monoxyde d'azote en faibles quantités. Dans le corps humain, le monoxyde d'azote est fabriqué à partir de la L-arginine, grâce aux enzymes NO-synthases (ou NOS) dont trois isoformes ont été identifiées. La synthèse de la NOS inductible (ou iNOS, NOS II ou NOS-2) est induite par de nombreux stimuli. La NOS neuronale (ou NOS de type I ou NOS-1 ou nNOS) a été initialement identifiée dans les neurones. La NOS endothéliale (ou eNOS, NOS-3 ou NOS III) est principalement retrouvée dans les cellules endothéliales.

Le NO est libéré par les cellules endothéliales, les cellules du foie, les neurones et les macrophages. L'activité cellulaire du monoxyde d'azote emprunte deux voies principales, la formation de peroxy-nitrites cytotoxiques et la production de guanosine monophosphate cyclique intracellulaire (GMPc) à partir de la guanosine triphosphate (GTP).

Fonctions biologiques du NO

Le NO a d'abord été identifié comme molécule messagère contrôlant la dilatation des vaisseaux sanguins chez les mammifères avant que la recherche ne montre son rôle dans toute une série de tissus et d'organes^[16].

Dans l'organisme, le monoxyde d'azote remplit plusieurs fonctions. Il prévient et traite l'hypertension, maintient la souplesse des artères et réduit le risque de formation de caillots dans le sang. Ainsi, il limite significativement

les risques de maladies cardiovasculaires et d'accidents vasculaires cérébraux. Il aide à combattre les agents pathogènes et aide à la cicatrisation de la peau. Le NO joue un rôle dans la mémorisation et il améliore les performances physiques et sportives.

Il participe également à la réduction du risque et des effets du diabète, de l'asthme, de l'arthrose, de l'ostéoporose, de la dépression et des troubles de l'érection.

Nous exposerons succinctement trois exemples des multiples rôles joués par le NO en physiologie humaine.

Rôle du NO dans la vasodilatation

Le NO est produit dans les cellules endothéliales par l'enzyme NO synthétase endothéliale (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*) à partir de la L-arginine. Une fois produit, le NO diffuse à travers la membrane plasmique endothéliale pour atteindre les cellules musculaires lisses adjacentes où il induit une relaxation du muscle lisse et une vasodilatation. Il joue ainsi un rôle clé dans les fonctions vasculaires essentielles, telles que la pression artérielle, le flux sanguin, l'agrégation plaquettaire et l'apport en oxygène vers les tissus^[7].

Ce rôle central explique qu'un défaut de la production ou de la régulation du NO est fréquemment observée dans des pathologies vasculaires comme l'hypertension artérielle ou l'athérosclérose.

Rôle du NO dans la neurotransmission

Le NO joue le rôle d'un neurotransmetteur entre les neurones avec des caractéristiques spécifiques. Il possède la capacité de pouvoir parcourir les cellules nerveuses de façon antérograde mais aussi rétrograde (de post-synaptique à pré-synaptique). Au niveau synaptique, il est produit par l'activation de la NO synthase (NOS).

À la différence des neurotransmetteurs classiques, le NO est synthétisé à la demande et

n'est ni stocké dans les vésicules synaptiques, ni libéré par exocytose, mais diffuse simplement et largement à partir des terminaisons nerveuses. Il peut influencer les structures à proximité de la cellule productrice, qu'elles soient neuronales ou non. Cela suggère qu'en plus d'agir comme neurotransmetteur, le NO a un rôle neuromodulateur^[9].

Le NO intervient dans de nombreux aspects de la fonction du système nerveux central et dans le système nerveux périphérique. Il est impliqué dans la mémorisation en assurant la mémorisation à long terme.

Rôle du NO dans les mécanismes de défense

Les cellules du système immunitaire, notamment les globules blancs circulants et les macrophages tissulaires, produisent du monoxyde d'azote à des fins antimicrobiennes. Le NO présent dans ces cellules réagit avec d'autres molécules, également produites par les mêmes cellules, pour former des agents antimicrobiens qui détruisent les micro-organismes envahissants, y compris les bactéries, les parasites, les virus et même des cellules tumorales.

En cas d'infections fulminantes dites septiciémies, les globules blancs rejettent une très grande quantité de NO pour défendre l'organisme ce qui peut induire un effet nuisible. La production excessive de NO conduit à une vasodilatation massive, cause principale de l'hypotension artérielle rencontrée dans le choc septique.

MONOXYDE D'AZOTE ET VENTILATION NASALE

Le monoxyde d'azote nasal tient une place importante dans la physiologie respiratoire. Ce sont Gustafsson et al.^[10] en 1991 qui ont les premiers démontré la présence de monoxyde d'azote dans l'air expiré par l'homme.

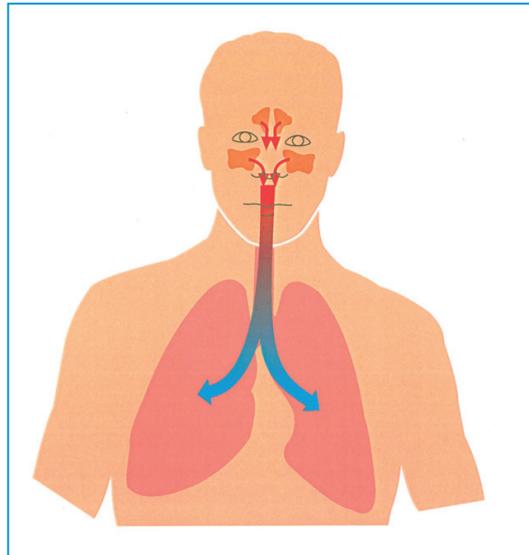


Figure 2 : le monoxyde d'azote (NO) est libéré dans les voies respiratoires nasales chez l'homme. Lors de l'inspiration par le nez, ce NO suit le courant d'air jusqu'aux voies aérifères inférieures et aux poumons.

Chez les sujets sains au repos, presque tout le NO trouvé dans l'air expiré provient des voies respiratoires supérieures avec seulement une contribution mineure des voies respiratoires inférieures et des poumons^[21]. Ce NO est vraisemblablement produit à partir de la L-arginine par les NO synthases (NOS) dans les voies respiratoires, puisque l'inhalation d'inhibiteurs de NOS (c'est-à-dire la N(G)-monométhyl-L-arginine) réduit l'excrétion de NO dans les voies respiratoires^[14]. Les trois isoformes connues de la NOS, neuronale (nNOS), inductible (iNOS) et endothéliale (eNOS), ont été identifiées dans la muqueuse des voies respiratoires chez l'homme.

Le monoxyde d'azote est synthétisé lors de l'inhalation par le nez. Le NO n'est pas produit lors de l'inhalation par la bouche. Il est donc indispensable d'inspirer par le nez pour synthétiser du NO et qu'il soit envoyé dans les poumons.

Le NO nasal est synthétisé au niveau des sinus paranasaux^[14] plutôt qu'à celui de la muqueuse des fosses nasales. Ainsi, les quantités de NO nasal sont élevées chez l'homme et les autres primates mais très faibles chez les babouins, le seul mammifère dépourvu de sinus paranasaux^[13]. Le NO produit dans la cavité nasale en inhalant par le nez suit le courant d'air jusqu'aux voies aérifères inférieures et aux poumons (fig. 2).

Il y augmente le flux d'air et le flux sanguin et combat les micro-organismes et les virus. Il a été démontré que le NO d'origine nasale augmente l'oxygénation artérielle chez les sujets sains et réduit la pression artérielle pulmonaire chez les patients cardiaques postopératoires^[15].

Il est donc essentiel de favoriser la ventilation nasale afin de mobiliser le NO des sinus et de profiter de ses effets bénéfiques, tant locaux que distaux, notamment sur la défense immunitaire et la régulation de la fonction pulmonaire.

De nombreuses études sont consacrées à la mesure du NO exhalé, par exemple pour l'étude de l'asthme, maladie inflammatoire chronique hétérogène caractérisée par une obstruction du flux d'air causée par l'inflammation et le rétrécissement des voies respiratoires. On sait que le monoxyde d'azote augmente en présence d'une inflammation des voies respiratoires. Il a été montré^[17] que le dosage fractionné du monoxyde d'azote exhalé (FeNO) peut contribuer au diagnostic et à la prise en charge de l'asthme en mesurant la quantité de monoxyde d'azote dans l'air expiré.

MONOXYDE D'AZOTE ET GESTION DE LA VENTILATION NASALE

Certes, par son retentissement délétère sur la qualité de vie et ses possibles complications cardio-vasculaires et respiratoires, le SAHOS cristallise l'attention du monde médical sur l'importance du comportement ventilatoire. Pour autant, cette pathologie ne doit pas devenir l'arbre qui cache l'épaisse forêt de la dysfonction nasale. Une enquête épidémiologique a révélé une forte prévalence des malocclusions dentaires et des troubles fonctionnels. La ventilation orale et la position basse de la langue au repos sont les facteurs les plus importants dans la prédiction d'une malocclusion^[5].

L'optimisation des voies aérifères supérieures (VAS) est un des objectifs majeurs de

l'orthopédie dento-faciale et le diagnostic des troubles obstructifs du sommeil en est un élément clé.

Ventilation nasale optimale et orthopédie dento-faciale

La Ventilation Nasale Optimale ou VNO est une « ventilation spontanée exclusivement nasale au repos, y compris la nuit, en décubitus pendant le sommeil ». Cette définition fixe l'objectif ventilatoire à atteindre lors du traitement des dysmorphies oro-nasales dont les malocclusions ne montrent que l'aspect dentosquelettique^[19].

Sans rentrer dans les détails, par un traitement d'orthopédie dento-faciale (ODF) adapté du complexe oronasal, éventuellement associé à la suppression chirurgicale d'obstacles anatomiques et à la prise en charge médicale des allergies respiratoires, l'orthodontiste peut contribuer au rétablissement d'une ventilation nasale optimale dès la petite enfance.

Ainsi, il offre à l'enfant la capacité d'optimiser sa morphogenèse faciale et au futur adulte une prévention efficace des troubles obstructifs de son sommeil^[20].

J. Talmant avait montré le rôle des échangeurs thermiques, nasal et caveux et du refroidissement cérébral sélectif permis par la VNO^[19]. La découverte de la production de NO lors de l'inhalation nasale apporte un nouvel éclairage sur la nécessité du rétablissement de la VNO.

Ventilation nasale optimale, rééducation myofonctionnelle oro-faciale et gouttière de rééducation préfabriquée

La rééducation myofonctionnelle oro-faciale (RMOF)^[4,6] est le complément du traitement d'ODF pour atteindre, entre autres, l'objectif du rétablissement d'une ventilation nasale optimale dès la petite enfance.

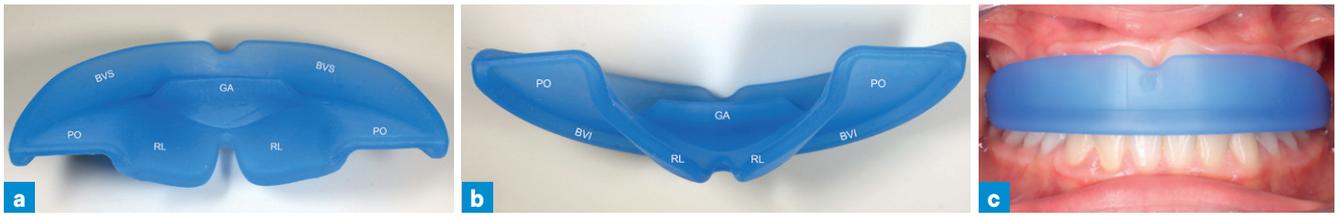


Figure 3 :
gouttière myofonctionnelle oro-faciale (GMO®), une nouvelle gouttière de rééducation préfabriquée. (a) vue supérieure postéro-antérieure. (b) vue postéro-antérieure. (c) vue intra-orale vestibulaire de la GMO®. BVS : Bandeau vestibulaire supérieur ; BVI : bandeau vestibulaire inférieur PO : plan occlusal RL : rampe à langue GA : guide antérieur.

Une récente revue systématique de la littérature^[3] a conclu, sur la base de 14 études publiées (1 105 sujets étudiés) de niveaux de biais hétérogènes, à la supériorité d'une rééducation myofonctionnelle oro-faciale associée au port d'une gouttière de rééducation préfabriquée (GRP) comparée à la mise en œuvre d'une RMOF sans GRP. Une RMOF associée au port d'une GRP permet une amélioration de paramètres fonctionnels (ventilation, déglutition, équilibre musculaire) et anthropométriques (dento-alvéolaires et squelettiques).

Notons que la RMOF assistée par GRP ne se limite pas à la pose d'un appareil, il s'agit de fournir au patient, les explications, les exercices et la motivation nécessaires pour que les changements indispensables se concrétisent. Le patient doit comprendre ce qu'il fait, comment il le fait, et plus important encore, pourquoi il le fait.

Si nous évoquons l'exemple du rétablissement d'une ventilation nasale optimale, il est capital d'enseigner au patient :

- à se moucher correctement,
- à réaliser régulièrement le lavage de son nez à la seringue ou avec un autre dispositif de lavage de nez, en employant du sérum physiologique ou une solution saline adaptée à l'hygiène nasale,
- à effectuer, debout dos au mur, des inspirations et expirations avec sa GRP en bouche ;
- à exécuter des exercices de respiration unilatérale alternée.

De plus, bien que la plupart des GRP permettent d'atteindre l'objectif d'un rétablissement de la VNO, un nouveau dispositif, la gouttière myofonctionnelle oro-faciale (GMO®), brevetée mais non encore distribuée (fig. 3), tend à se démarquer : elle semble constituer

une amélioration des GRP existantes et conjuguer efficacité, sécurité et simplicité d'utilisation. De plus, l'observance est favorisée par sa rigidité et son encombrement réduit^[1]. Ses caractéristiques, dont chacune répond à un ou plusieurs buts précis, ont déjà été exposées en détail^[1] et nous ne rappellerons que celles directement en relation avec la rééducation de la ventilation nasale :

Le matériau de la gouttière est rigide, de grade médical avec un colorant alimentaire, répondant aux principales normes et ne contient ni phtalates, ni perturbateurs endocriniens, ni bisphénol. La préférence a été donnée à un élastomère thermoplastique (TPE) d'une dureté d'environ 80 Shore A et stérilisable à 134° C. La rigidité du matériau aide à prévenir la dégradation de la gouttière en conservant un excellent confort de port grâce à son encombrement très réduit.

Une rampe à langue spécifique (RL) contribue à une propulsion linguale, accompagnée d'un dégagement des voies aérifères supérieures et favorise une ventilation nasale. Cette rampe à langue induit également une élévation passive du dôme lingual, obtenue par le dessin particulier de la rampe à langue et la suppression du bandeau qui borde habituellement la partie supérieure du plan occlusal des GRP du côté lingual (fig. 3a). Tous ces éléments permettent à la langue de pouvoir entrer librement en contact avec l'intégralité de la muqueuse palatine, dont la papille rétroincisive, et avec l'intégralité des faces palatines des secteurs prémolo-molaire maxillaires, afin d'assurer la stabilité de la dimension transversale du maxillaire.

CONFLIT D'INTÉRÊT

Carole Charavet n'a aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

Philippe Amat est le concepteur de la gouttière GMO*.

CONCLUSION

La découverte des multiples rôles joués par le monoxyde d'azote en physiologie humaine et de sa production lors de l'inhalation nasale apporte un nouvel éclairage sur la nécessité du rétablissement d'une ventilation nasale optimale. En effet, la ventilation nasale, et la mobilisation associée du NO des sinus par auto-inhalation, produit des effets notables, tant localement qu'à distance, en contribuant

notamment à la défense immunitaire de l'organisme et à la régulation de la fonction pulmonaire.

Gardons à l'esprit que nos décisions en matière de traitement influent sur la santé et la qualité de vie de nos jeunes patients et que : « nous pouvons contribuer à changer des vies !^[2] »

BIBLIOGRAPHIE

1. Amat P. Rééducation myofonctionnelle orofaciale assistée par gouttière de rééducation préfabriquée et orthodontie : vers un nécessaire changement de paradigme. *Orthod Fr.* 2023;94(2):335-376.
2. Amat P, Charavet C. Gouttière de rééducation myofonctionnelle orofaciale : gadget ou nécessité médicale ? *L'Orthodontiste* 2023;12(5):1.
3. Amat P, Tran Lu Y E. Rééducation myofonctionnelle orofaciale assistée par gouttière de rééducation préfabriquée : une revue systématique de la littérature. *Orthod Fr.* 2023 ;94(1):131-161.
4. Biegel M. L'éducation fonctionnelle en orthodontie, ou l'éducation des dysfonctions orofaciales dans notre pratique. *Rev Orthop Dento Faciale* 2024;58:35-47.
5. Borsal L, Estève D, Charavet C, Lupi L. Malocclusions and oral dysfunctions: A comprehensive epidemiological study on 359 schoolchildren in France. *Clin Exp Dent Res.* 2023 Apr;9(2):332-340.
6. Courson F, Fougeront N, Gil H, Amat P. Rééducation myofonctionnelle orofaciale et orthodontie intégrative. Un entretien avec Frédéric Courson, Nicolas Fougeront et Hélène Gil. *Rev Orthop Dento Faciale* 2021;55-4: 421-441.
7. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(7):829-837.
8. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980 Nov 27;288(5789):373-376.
9. Garthwaite J, Boulton CL. Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol.* 1995;57:683-706.
10. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;181:852-857.
11. Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S., Byrns R.E., Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *PNAS* 1987; 84:9265-9269.
12. Koshland DE Jr. The molecule of the year. *Science.* 1992 Dec 18;258(5090):1861.
13. Lewandowski K, Busch T, Lohbrunner H, et al. Low nitric oxide concentrations in exhaled gas and nasal airways of mammals without paranasal sinuses. *J Appl Physiol* 1998;85:405-410.
14. Lundberg JO, Rinder J, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Nasally exhaled nitric oxide in humans originates mainly in the paranasal sinuses. *Acta Physiol Scand.* 1994 Dec;152(4):431-432.
15. Lundberg JO, Settergren G, Gelinder S, Lundberg JM, Alving K, Weitzberg E. Inhalation of nasally derived nitric oxide modulates pulmonary function in humans. *Acta Physiol Scand* 1996;158:343-347.
16. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell.* 1994;78(6):915-918.
17. Ontario Health (Quality). Fractional Exhaled Nitric Oxide Testing for the Diagnosis and Management of Asthma: a Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2024 Jul 31;24(5):1-225. eCollection 2024.
18. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987 Jun 11-17;327(6122):524-526.
19. Talmant J, Deniaud J. Ventilation nasale optimale : définition. *Arch Pediatr.* 2008 Jun;15(5):873-874.
20. Talmant J, Talmant J-C, Deniaud J, Amat P. Du traitement étiologique des apnées obstructives du sommeil. *Orthod Fr* 2019;90:423-428.
21. Törnberg DC, Marteus H, Schedin U, Alving K, Lundberg JO, Weitzberg E. Nasal and oral contribution to inhaled and exhaled nitric oxide: a study in tracheotomized patients. *Eur Respir J.* 2002 May;19(5):859-864