

Paris, May 12th, 2020

Ref: PRECOIP project :

PREvention of COVid Infection with Physiotherapy / Prévention du COVid et Infections par Physiothérapie

Good morning,

After reading a good amount of medical articles on spread of infections, Covid-19 and treatments of induced pathologies, we have been conducted to formulate some hypotheses on the potential interest of restoring exclusive physiological nasal breathing as complementary prevention and/or physiotherapeutic adjuvant treatment of viral infections.

Airborne viruses spread in sputum and especially in aerosols exhaled with respiration. The amount of water is 1.5 times greater during oral breath out effort rather than nasal exhalation (1). Exhaled air through the mouth is very humid, potent, and therefore a higher viral charge than nasal exhalation, with a higher propagation factor and perimeter.

Oral inhalation bypasses the filtering and elimination barriers, processes and mechanisms naturally provided by the anatomy-histology and physiological characteristic of the nose as an organ (structurally and functionally), particularly the high concentration of Nitric Oxide (referred to as NO) continuously produced in paranasal sinuses (2,3). In addition, nasal breathing allows an optimal protective effect when wearing surgical masks (with or without breathing valve).

In vitro, NO inhibits the viral cycle of SARS-CoV1 (4). This explains the improvement observed in the condition of patients with SARS treated with inhaled NO in addition to the effect of pulmonary vasodilation (5). There is an analogy between infection mechanisms of viruses of the same family Sars-CoV1 and Sars-CoV2 (6). It is probably for this reason that realizing the ineffectiveness of prolonged Non-Invasive Ventilation on some patients with Covid-19 (7), some physicians have been using inhaled NO off-label as a therapeutic adjuvant. This protocol is currently being tested in 3 clinical studies.

Bonjour,

A la lecture d'un bon nombre d'articles médicaux sur la propagation des infections, le Covid-19 et des traitements des pathologies induites, nous avons été conduits à émettre l'hypothèse quant à l'intérêt potentiel à restaurer une respiration nasale physiologique exclusive, en complément de la prévention et/ou complément physiologique en traitement des infections virales.

Les virus aéroportés se propagent dans des postillons et surtout en aérosols exhalés avec la respiration. La quantité d'eau est 1,5 fois plus importante lors d'une expiration buccale plutôt que nasale (1). L'expiration par la bouche est plus puissante, humide et une charge virale potentiellement plus forte que l'expiration nasale, avec un facteur et périmètre de propagation plus importants.

L'inspiration buccale contourne les barrières, réactions et mécanismes naturellement présents dans le nez en tant qu'organe du fait de ses caractéristiques anatomo-histologique et physiologiques, en particulier la présence à haute concentration d'Oxyde d'Azote (ou NO en abrégé) produit continuellement dans les sinus paranasaux (2,3). De plus, une respiration nasale permet de maintenir une protection optimale pendant la durée du port d'un masque de protection (avec ou sans valve).

In vitro, le NO inhibe le cycle viral du SARS-CoV1 (4). Ceci explique l'amélioration constatée de l'état des patients atteints de SARS traités par inhalation de NO, s'ajoutant à l'effet de vasodilatation pulmonaire (5). Il y a une analogie des mécanismes d'infections des virus de la même famille Sars-CoV1 et Sars-CoV2 (6). C'est probablement pour ces raisons que constatant l'inefficacité de la Ventilation Non Invasive prolongée sur certains patients atteints du Covid-19 (7), des médecins font inhaler du NO aux patients infectés. Cette procédure est testée dans le cadre de 3 essais cliniques.

Researchers have shown that ACE2 receptors, gateway for SARS-CoV2 into the body, are present in the gastrointestinal tract (8) and are highly present on the tongue, highlighting the increased risk of infection through the mouth (9). This is probably an explanatory argument for Covid-19-related intestinal infections.

Furthermore, NO has a positive angiogenic effect and increases expression of VEGF, which induces an upregulation effect on angiotensin (10).

In addition, most patients with severe Covid-19 suffer from co-morbidities related to the presence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA): Arterial Hypertension (AHT), overweight, diabetes, ageing... Nocturnal mouth breathing is a symptom and aggravating factor of OSA (11). OSA induces systemic inflammation and poor sleep quality, which are contributing factors to a weakening of the immune system (12,13). Further OSA and oral breathing are likely causal factors for AHT (14) and other cardiovascular diseases likely being itself related to Angiotensin and its receptors regulation due to the lack of self-inhaled NO (15).

Lastly, NO is a temporary inhibitor of blood platelets (16). This could have a beneficial effect on initial arterial thromboses caused by Covid-19 virus (17).

These observations raise the question of the role of non-natural breathing through the mouth in the incidence and severity of viral infections through upper breathing airways and digestive tract, particularly SARS-CoV2.

Tongue Lab is developing the Tongue Right Positioner (TRP), a custom-made tongue physiotherapy device. Preliminary results from TRP treatments have shown efficacy in sustainably normalizing patients' nasal patency, sometimes very rapidly (18). TRP thus enables the nose to regain its natural role as a structural and functional filter for foreign particles and bodies (infectious agents, allergens, pollutants), which cannot be achieved with mouth breathing subjects. It also led to significantly reducing OSA (19).

We therefore formulate the hypothesis that restoring physiological nasal breathing with TRP, or other alternative solutions, could contribute to better individual prevention against current or future Covid-19 pandemic.

To address this question, we want to set up a project to identify the proportion of mouth breathers among the population of Covid-19 patients, to evaluate the benefit of external NO supplement on

Des chercheurs ont montré que les récepteurs ACE2, clés d'entrée du SARS-CoV2 se trouvent le long du tube digestif (8) et sont également présents en nombre sur la langue, soulignant le risque accru d'infections par la voie orale (9). Ceci est un argument en faveur des infections intestinales liées au Covid-19. En outre, le NO a un effet angiogénique positif par inhibition de l'apoptose des cellules endothéliales et augmente l'expression du VEGF, ce qui a une action positive sur la synthèse d'angiotensine (10).

Par ailleurs, la plupart des patients sévèrement atteints par le Covid-19 souffrent de comorbidités liées à la présence d'un Syndrome d'Apnées Obstrucitives du Sommeil (SAOS): Hypertension artérielle (HTA), surpoids, diabète, vieillissement... La respiration buccale nocturne est une caractéristique du SAOS ou de son aggravation (11). Le SAOS induit une inflammation systémique et une mauvaise qualité du sommeil, contribuant ainsi à l'affaiblissement du système immunitaire (12, 13). De plus, le SAOS et la respiration buccale sont probablement un des facteurs d'aggravation de l'HTA (14) et autres maladies cardiovasculaires, probablement lié à l'auto-inhalation insuffisante du NO en tant qu'agent vasodilatateur via les mécanismes impliquant l'angiotensine et ses récepteurs (15).

Enfin, le NO, inhibiteur temporaire des plaquettes sanguines (16) pourrait avoir un effet bénéfique sur les thromboses artérielles initiales causées par le virus (17). La question se pose alors du rôle de la respiration buccale dans l'incidence et la sévérité des infections virales par les voies aériennes supérieures, et le tractus digestif, en particulier le SARS-CoV2.

Tongue Lab développe le Tongue Right Positioner (TRP), un dispositif sur mesure de rééducation linguale. Des résultats préliminaires de traitements avec TRP ont montré une efficacité durable sur la normalisation de la perméabilité nasale de patients, parfois très rapidement (18). Le TRP permet ainsi au nez de retrouver son rôle de barrière et filtre à particules et corps étrangers (agents infectieux, allergènes, polluants), absent lors d'une respiration buccale. Ceci a conduit à des réductions significatives du SAOS (19).

Nous émettons alors l'hypothèse, que la restauration d'une respiration nasale physiologique avec le TRP, ou d'autres solutions alternatives, pourrait contribuer à une meilleure prévention à l'échelle individuelle contre les pandémies Covid-19 actuelle ou futures

Pour répondre à cette question, nous voulons monter un projet d'étude visant à établir la proportion de patients à respiration buccale dans la population des patients atteints du Covid-19, d'évaluer le bénéfice

patients under treatment against Covid-19 infection and lastly to assess the potential benefit of TRP device for the prevention (transmission and infection) and/or reduction risk of severe decompensation for non or mild symptoms Covid-19 patients.

We are looking for partners with interest and capacity to contribute to this project. If this is of interest for you, please contact at :

precoip-project@tonguelab.com

Yours very truly,

Dr Karim Atroun, Clinique Pasteur, France

Dr Abdelmadjid Belattar, Polyclinique de la Roseraie, France

Dr. Mohammed Charki, Tongue Lab, France

Cl. Prof. Sandra R Coulson, Coulson Institute, USA

Dr Richard A Coulson, Past President of Colorado Orthodontic Association, USA

Mr. Thierry Gouzland, PEAS - Clinique Bel-Air, France

Dr. Jean Guillemot, AP Hôpitaux de Paris, France

Dr Seiji Hayashi, Hayashi Dental Clinic, Japan

Dr Ryoto Ishida, Ishida dental Clinic, Japan

Dr. Ayako Inoshita, Juntendo University, Japan

d'une supplémentation de NO exogène pour des patients en cours de traitement contre l'infection et enfin d'évaluer le bénéfice potentiel de notre approche avec TRP pour la prévention des risques de transmission et d'infections ou la réduction des risques de conversion d'infections Covid-19 asymptomatiques et paucisymptomatiques en formes plus graves.

Nous cherchons des partenaires avec l'intérêt et la capacité de collaborer à ce projet. Si vous êtes intéressé, contactez-nous à :

precoip-project@tonguelab.com

Bien sincèrement,

Mr. Michael Karegeannes, Freedom PT, USA

Ass. Prof.- Takatoshi Kasai, Juntendo University, Japan

Dr Stephanie Köhler, Sleepclinic.be, Belgium

Dr. Sangmin Lee, Shiningyou dental clinic, S Korea

Mr. Jean-Michel Mauclair, Tongue Lab, France

Dr. Yann Saint Georges Chaumet, Tongue Lab, France

Pr Morio Tonogi, Nihon University, Japan

Mr. Frederic Vanpouille, CETOF, France

Dr. Björn Winter, Tannami Klinik, Norway

Dr. Paul Wulleman, Sleepclinic.be, Belgium

1. Svensson S, Olin AC, Hellgren J. Increased net water loss by oral compared to nasal expiration in healthy subjects. *Rhinology* [Internet]. 2006 Mar;44(1):74–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16550955>
2. MacMicking J, Xie Q, Nathan C. NITRIC OXIDE AND MACROPHAGE FUNCTION. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 1997 Apr 28 [cited 2020 Apr 9];15(1):323–50. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.immunol.15.1.323>
3. LUNDBERG JON, LUNDBERG JM, SETTERGREN G, ALVING K, WEITZBERG E. Nitric oxide, produced in the upper airways, may act in an ‘aerocrine’ fashion to enhance pulmonary oxygen uptake in humans. *Acta Physiol Scand* [Internet]. 1995 Dec [cited 2018 Jun 21];155(4):467–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8719268>
4. Keyaerts E, Vijgen L, Chen L, Maes P, Hedenstierna G, Van Ranst M. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro by S-nitroso-N-acetylpenicillamine, a nitric oxide donor compound. *Int J Infect Dis*. 2004;8(4):223–6.
5. Chen L, Liu P, Gao H, Sun B, Chao D, Wang F, et al. Inhalation of Nitric Oxide in the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome: A Rescue Trial in Beijing. *Clin Infect Dis*. 2004;39(10):1531–5.
6. Wang H, Yang P, Liu K, Guo F, Zhang Y, Zhang G, et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res*. 2008 Feb 29;18(2):290–301.
7. Sterberate bei Beatmungspatienten gibt Rätsel auf [Internet]. *Die Welt*. 2020 [cited 2020 Apr 13]. p. 1. Available from: <https://www.welt.de/vermischtes/article207221877/Corona-Pandemie-Sterberate-bei-Beatmungspatienten-gibt-Raetsel-auf.html>
8. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631–7.
9. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr 1;8(4):420–2.
10. Cooke JP, Losordo DW. Nitric Oxide and Angiogenesis. *Circulation* [Internet]. 2002 May 7 [cited 2020 Apr 20];105(18):2133–5. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000014928.45119.73>
11. McNicholas WT. The nose and OSA: variable nasal obstruction may be more important in pathophysiology than fixed obstruction. *Eur Respir J* [Internet]. 2008 Jul [cited 2014 Nov 13];32(1):3–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18591332>
12. Aldabal L, Bahammam AS. Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation. *Open Respir Med J* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Sep 3];5:31–43. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3132857&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Cubillos-Zapata C, Avendaño-Ortiz J, Hernandez-Jimenez E, Toledano V, Casas-Martin J, Varela-Serrano A, et al. Hypoxia-induced PD-L1/PD-1 crosstalk impairs T-cell function in sleep apnoea. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;50(4):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00833-2017>
14. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Nov 10;353(19):2034–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16282178>
15. Lundberg JO. Nitric Oxide and the Paranasal Sinuses. *Anat Rec Adv Integr Anat Evol Biol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2017 Apr 12];291(11):1479–84. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ar.20782>
16. Gresele P, Momi S, Guglielmini G. Nitric oxide-enhancing or -releasing agents as antithrombotic drugs. Vol. 166, *Biochemical Pharmacology*. Elsevier Inc.; 2019. p. 300–12.
17. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr;
18. Mauclair C, Vanpouille F, Belattar A, Saint-Georges-Chaumet Y. Importance of the lingual reeducation by the tongue right positioner on the upper airways permeability in young orthodontic patients. *Sleep Med* [Internet]. 2017 Dec;40(2017):e288. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1389945717312790>
19. Wulleman P, Belattar A, Coulson S, Vanpouille F, Saint-Georges-Chaumet Y. Facteurs favorisant le traitement rééducatif des troubles respiratoires du sommeil par Tongue Right Positionner. *Médecine du Sommeil* [Internet]. 2020 Mar;17(1):51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1769449319303917>