



HAL
open science

Flairer les maladies neurodégénératives : l'odeur des patients, piste prometteuse d'aide au diagnostic précoce des maladies d'alzheimer et de parkinson ?

Caroline Manenc

► To cite this version:

Caroline Manenc. Flairer les maladies neurodégénératives : l'odeur des patients, piste prometteuse d'aide au diagnostic précoce des maladies d'alzheimer et de parkinson ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04913396

HAL Id: dumas-04913396

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04913396v1>

Submitted on 27 Jan 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 11/12/2024

PAR

Mme Caroline MANENC

Né(e) le 10/07/1992

à MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE : FLAIRER LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES :
L'ODEUR DES PATIENTS, PISTE PROMETTEUSE D'AIDE AU DIAGNOSTIC
PRÉCOCE DES MALADIES D'ALZHEIMER ET DE PARKINSON ?**

JURY :

Président : Pr Benjamin GUILLET

Membres : Dr Guillaume HACHE
Dr Audrey ATHLANI-JORNO

FACULTE DE PHARMACIE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Philippe CHARPIOT, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Flora GLATIGNY

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED Mme Pascale BARBIER
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES	M. Jérémy MAGALON

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Marie-Pierre SAVELLI
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI Mme Mélanie VELIER

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFLUG
---------------------	---

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Thierry TERME

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Béatrice BAGHDIKIAN
Mme Charifat SAID HASSANE
M. Elnur GARAYEV
Mme Valérie MAHIOU-LEDDET

A.H.U.

SERVICE CHIMIE ORGANIQUE ET RATTACHES

M. Romain PAOLI-LOMBARDO

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

Mme Haïfa LAYACHI RAHABI
M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET M. Philippe GARRIGUE
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 05 septembre 2024

REMERCIEMENTS

À mon directeur de thèse, M. Guillaume Hache, pour avoir accepté de diriger cette thèse. Pour son réel soutien, ses conseils et le temps consacré à la relecture de ce travail.

Aux membres du jury de thèse, le Pr Benjamin Guillet, président du jury, et le Dr Audrey Athlani-Jorno, ma manager, pour leur intérêt et le temps qu'ils ont passé à évaluer mon travail.

Je remercie ma famille, mon socle.

Plus particulièrement, ma mère Jane, ma sœur Sophie, (tatie) Cathy (chérie) et surtout ma cousine, ma sœur de cœur, Marie-Lou qui ont lutté à mes côtés pour la rédaction de cette thèse. Sans vous je ne serais pas celle que je suis aujourd'hui. Chacune à votre manière vous m'avez soutenue, portée, motivée, encouragée, et parfois aussi engueulée quand il le fallait, quand j'en avais besoin. Vous êtes mes « super women », les femmes que j'admire (tout en restant objective !), que je prends en exemple et cite en toute occasion.

À mon père Jacques et mes grands-mères, qui ont toujours cru en moi malgré cette petite question lancinante, revenant en boucle mais sans pression aucune : « Et la thèse, ça avance ? ». À la descendance de mémé, mon parrain Laurent et surtout à tous mes cousins, mon clan, Alexis, Julien, Vincent, Inès, Marius et Iris, vous êtes ma force.

À Marine, Binôme, notre année de PACES, les cours/jeux en amphi, les après-midi « révisions », les chansons, le poker ... Ma complice de TP, ma partenaire de « gym douce », de ronéos, mais aussi (et surtout) de rigolades et de commérages. A Chloé, tu as été un de mes principaux soutien dans la rédaction de cette thèse, pour les heures passées au téléphone à se raconter nos vies et à s'encourager mutuellement. Mais également, aux autres membres de la Crêpe Team, Morgane et Marie, sans qui mes études de pharmacie n'auraient pas eu la même saveur.

À la meute, Alice, Aurore, Cégolène, Mathilde et Roxane. Le stage qui nous a réuni à l'ANSM fut court mais notre amitié sera longue. Malgré la distance et le temps qui file, on a toujours réussi à se voir régulièrement, à s'organiser des petits weekends, à prendre des nouvelles et à se soutenir. Merci pour votre aide et vos conseils pour ma thèse mais également pour tout le reste. Comme vous le savez cette période de ma vie n'a pas été la plus simple.

À mes amis « parisiens » : Adrien, Anaëlle, Arthur, Clément, Elies, Émilie, Luc et Mathilde. A nos discussions toujours passionnantes (souvent politiques, mais pas que ... désolée Luc, merci Mathilde !). A « Martine à Giverny » (ou pas), « Kiffez la Suze » (toujours pas), « Kiffez Sofia et les rageuses » (carrément !) et aux records de notifications à la minute ! Merci de m'avoir tout de suite intégrée, de m'avoir permis de me sentir entourée d'amis dans cette ville où je venais d'arriver.

À tous mes amis, ceux que la vie a parfois trop éloignés mais qui ont laissé une empreinte précieuse à un moment clé de mon parcours. Erica, Léa, Martin, Clémence, Alix, Anna, Chloé, Adeline, vous avez contribué à façonner cette aventure qu'est la jeunesse et celle que je suis. Pour votre amitié et votre soutien, merci.

À mes collègues de bureau, Marie-Caroline, Laurence, Anne-Valérie, Audrey, Camille, Myriam, Rosalie, Marianne, Guillaume, Edgar, Sophie, Alexia, Ruth, Marine, Camalita, Arnaud, Pierre-Axel, Elodie, etc. Je ne peux malheureusement pas tous vous nommer ici, mais

sachez que vous avez participé, directement ou indirectement, à la rédaction de cette thèse. Avec votre esprit d'équipe infailible, vous avez su me motiver, m'écouter et me soutenir dans les moments difficiles.

À mon grand-père, Jean
À mon grand-père, Yves

Mes héros, mes modèles, votre sagesse a façonné mon regard sur le monde. A travers vos yeux, j'ai appris la valeur de la famille, l'amour de l'art et de la culture, la soif de connaissance mais aussi la beauté de la simplicité et de l'instant présent. Les meilleurs partent toujours en premier, mais vous êtes à jamais les étoiles qui éclairent mon chemin.

« Quand nous chanterons le temps des cerises
Et gais rossignols et merles moqueurs
Seront tous en fête

Les belles auront la folie en tête
Et les amoureux du soleil au cœur
Quand nous chanterons le temps des cerises
Sifflera bien mieux le merle moqueur

Mais il est bien court, le temps des cerises
Où l'on s'en va deux cueillir en rêvant
Des pendants d'oreilles

(...)

J'aimerai toujours le temps des cerises
Et le souvenir que je garde au cœur. »



L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

« Avez-vous déjà mesuré une odeur ? (...) A moins que vous ne puissiez mesurer leurs similitudes et différences, il n'y a pas de science de l'odeur. Si vous êtes ambitieux de découvrir une nouvelle science, mesurez une odeur. »

Alexander Graham Bell, 1914

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
SOMMAIRE	5
Liste des tableaux	7
Liste des figures.....	8
INTRODUCTION.....	11
PARTIE I – DEUX PRINCIPALES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES : ALZHEIMER ET PARKINSON	16
I. Les maladies neurodégénératives (MND).....	16
II. La maladie d’Alzheimer (MA).....	23
III. La maladie de Parkinson (MP).....	36
IV. Le dilemme éthique posé par le diagnostic précoce des MND	49
V. Y a-t-il un besoin d’innovation pour le diagnostic des MND ?.....	66
PARTIE II – L’ODEUR DES MALADIES.....	70
I. Les odeurs : molécules odorantes et composés volatils	70
II. Nos odeurs corporelles	74
III. Sentir les maladies ?.....	86
a. Histoire du diagnostic olfactif.....	88
b. L’odeur des maladies et le diagnostic olfactif de nos jours	98
PARTIE III – DÉTECTION OLFRACTIVE DES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES (ALZHEIMER ET PARKINSON).....	103
I. Existe-t-il une signature olfactive de la MA et de la MP ?	103
a. L’histoire de Joy Milne.....	103
b. Mise en évidence d’une empreinte olfactive spécifique à la MA et à la MP et identification de potentiels COVs d’intérêts.....	105
II. Détection olfactive animale : Les chiens de détection médicale.....	131
a. Un diagnostic olfactif animal ? Contexte.....	131
b. Recherches médicales actuelles dans la détection canine de la MP.....	132
c. Avantages et limites d’une détection olfactive canine	137
d. Futur déploiement opérationnel et autres perspectives	143
e. Bilan du diagnostic olfactif animal des MND.....	144
III. Détection olfactive artificielle : Les nez électroniques	146
a. Un diagnostic olfactif électronique ? Contexte.....	146
b. Les nez électroniques	148
c. Recherches médicales sur la détection olfactive par eNose de la MA et de la MP.....	163
d. Arrivée sur le marché et déploiement opérationnel	170
e. Avantages et limites des nez électroniques.....	175

DISCUSSION	181
CONCLUSION	187
BIBLIOGRAPHIE	191
ANNEXE 1 : Avis éthique de l'Académie nationale de médecine sur l'utilisation des biomarqueurs dans de diagnostic précoce des MND	211
ANNEXE 2 : Revue systématique de la littérature	213
Serment de Galien	227

Liste des tableaux

Tableau 1 – Liste non exhaustive de maladies neurodégénératives – Adapté de Burg & Combemorel, 2017 (2)

Tableau 2 – Exemple de classification courante en 4 stades principaux et symptômes de la MA – Adapté de Maladie d'Alzheimer : comment la pathologie évolue-t-elle au cours du temps ?(FRM) ; Scharre, 2019 (71,74)

Tableau 3 – Exemple de classification courante en 4 stades et symptômes principaux de la MP – Créé à partir de Poewe et al., 2017 ; Aubignat et al., 2021 ; INSERM et al., 2022 ; Hausser-Hauw, 2022 (85,89,98,99)

Tableau 4 – Exemples de relations structure/odeur – partie 1 – Adapté de Boelens et al., 2003 ; Meierhenrich et al., 2005 ; de March et al., 2015 (132,135,136)

Tableau 5 – Exemples de relations structure/odeur – partie 2 – Adapté de Boelens et al., 2003 ; Bentley R., 2006 (135,138)

Tableau 6 – Exemples de maladies présentant des corrélations odorantes évidentes et de maladies à l'odeur imperceptible (par le nez humain) mais pour lesquelles un profil de COVs spécifique a pu être mis en évidence – Créé à partir de Shirasu & Touhara, 2011 et Sharma et al., 2023 (28,29)

Tableau 7 – Identification provisoire des COVs plus élevés chez les patients atteints de la MA et de la MP – Adapté de Tisch et al. 2013 (8)

Tableau 8 – Scores d'évaluation des fonctions motrices et non motrices et de la zone hyperéchogène de la substance noire par échographie transcrânienne pour les patients MP et les témoins sains* – Adapté de Finberg et al., 2018 (23)

Tableau 9 – Résumé de la recherche systématique de la littérature effectuée dans PubMed pour cette thèse

Tableau 10 – Résumé des études incluses explorant le diagnostic olfactif de la MA et de la MP

Liste des figures

Figure 1 – Mécanisme de formation des agrégats de protéines dans les MND – D’après Forman, et al. 2004 (45) – Adaptée par Thibaut Burg (2)

Figure 2 – Exemple de classifications ancienne et moderne de MND (en fonction des protéines affectées en jeu) – Créé à partir de Kovacs GG, 2016 ; Kovacs GG, 2019 ; Allegri RF, 2020 et Moda et al., 2023 (48–51)

Figure 3 – Lésions tissulaires cérébrales de la MA : (A) formation des plaques bêta-amyloïdes ; (B) formation des dégénérescences neurofibrillaires – Adaptée de Jie et al., 2021 ; Hampel et al., 2021 ; Rastogi et al., 2021 (61,69,70)

Figure 4 – Lésions tissulaires cérébrales de la MP : formation des agrégats d’ α -synucléines et des corps de Lewy – Adaptée de Prajjwal et al., 2024 (97)

Figure 5 – Phénomènes on-off liés au traitement médicamenteux dopaminergique – Reproduit de chu-media.info, crédit : CHU de Rennes

Figure 6 – Coupes axiales de cerveau humain, à temps d’acquisition identique mais avec une intensité différente du champ magnétique – © CEA (126)

Figure 7 – Les trois catégories de l’odeur humaine associées à leurs sources et facteurs de variabilité – Reproduit de site de la Gendarmerie Nationale (PJGN) – La signature olfactive d’un individu : une approche qui a du nez !

Figure 8 – Les origines corporelles des odeurs – Reproduit de Shirasu et Touhara, 2011 (28)

Figure 9 – Représentation schématique de l’odeur du corps humain – Reproduit de Jha S. 2017 (149)

Figure 10 – Glandes sébacées et sudorales au niveau des aisselles – Reproduit de Baker L. B., 2019 (153)

Figure 11 – Principaux composés de l’air inspiré et expiré – Adaptée de Sharma et al., 2023 et Miekisch et al., 2004 (29,162)

Figure 12 – Exemple d’un flux de collecte, stockage et analyse du volatilome urinaire – Adaptée de Grizzi et al., 2023 (165)

Figure 13 – Organigramme montrant les différentes méthodes d’excrétion des COVs du corps – Reproduit de Oxner et al., 2023 (161) créé avec BioRender.com

Figure 14 – Hippocrate mirant les urines, miniature du XIVe siècle – Ph. Coll. Archives Labor

Figure 15 – Illustration d’un « Doctor Schnabel » (docteur bec), médecins de la peste du XVII^e siècle européen – Gravure de Paul Fürst, 1656

Figure 16 – Nombre de rapports publiés liés à la recherche sur les odeurs corporelles, incluant celles dans le cadre du dépistage médical, entre 1946 et 2015 – Reproduit de Jha S., 2017 (149)

Figure 17 – Nombre d’articles scientifiques publiés par an au cours des vingt dernières années concernant l’analyse de COVs comme biomarqueurs respiratoires pour le diagnostic de maladies – Reproduit de Catalão Moura et al., 2023 (33)

Figure 18 – Résumé des principales familles de substances volatiles associées à différents types de maladies en fonction de leur source. A : haleine, B: peau, C : sang, D : selles et urine – Adaptée de Hu et al., 2022 (30)

Figure 19 – Synthèse schématique des études sur l’association d’une odeur corporelle (d’un profil de COVs) à une maladie et de leurs futures applications – Reproduit de Shirasu & Touhara, 2011 (28)

Figure 20 – Schéma résumant la corrélation entre des COVs exhalés, le stress oxydatif et les états inflammatoires – Reproduit de Fens et al., 2013 et Kaloumenou et al., 2022 (223,224)

Figure 21 – Schéma générique d'un système « d'olfaction artificielle » pour l'analyse de l'air expiré basé sur un réseau de capteurs de gaz – Reproduit de Catalão Moura et al., 2023 (33)

Figure 22 – Schéma générique des mesures de chromatographie en phase gazeuse (GC) – Reproduit de Catalão Moura et al., 2023 (33)

Figure 23 – Schéma générique d'une mesure par spectrométrie de masse (MS) – Reproduit de Catalão Moura et al., 2023 (33)

Figure 24 – Présentations graphiques de la discrimination entre (A) la population de patients MA et des témoins sains, (B) les patients MP et les témoins sains, (C) les patients MA et MP et (D) les patients MA et MP ainsi que les contrôles sains (modèle AFD) – Reproduit de Tisch et al., 2013 (8).

Figure 25 – Concentration moyenne de 24 COVs trouvés dans l'haleine de plus de 80 % des patients atteints de la MA et des témoins sains (IC à 95 %) – Reproduit de Tisch et al. 2013 (8)

Figure 26 – Concentration moyenne de 7 COVs trouvés dans l'haleine de plus de 75 % des patients atteints de la MP et des témoins sains (IC à 95 %) – Reproduit de Tisch et al. 2013 (8)

Figure 27 – (A) Présentation graphique de la discrimination entre parkinsonisme et MPi (modèle AFD). (B) Présentation graphique de la discrimination entre parkinsonisme et sujets sains (modèle AFD) – Adaptée de Nakhleh et al., 2015 (101)

Figure 28 – Détermination des COVs par analyse GC-MS de l'haleine expirée de patients parkinsoniens et de sujets témoin – Reproduit de Finberg et al., 2018 (23)

Figure 29 – (a) Empreinte olfactive de la MA ; (b) Fréquence des COV dans la MA et les témoins – Reproduit de Mazzatenta et al. 2015 (6)

Figure 30 – Schéma générique d'une mesure par Spectrométrie de Mobilité Ionique (IMS) – Reproduit de Catalão Moura et al., 2023 (33)

Figure 31 – Analyse discriminante linéaire (ADL) : Différenciation entre les patients atteints de deux troubles neurodégénératifs et les témoins sains à l'aide d'un eNose – Reproduit de Bach et al. 2015 (7)

Figure 32 – Arbre de décision à quatre variables mesurées à l'aide de l'IMS – Reproduit de Bach et al. 2015 (7)

Figure 33 – Aperçu schématique de la méthodologie de l'étude – de la collecte d'échantillons à la découverte de biomarqueurs – Reproduit de Trivedi et al. 2019 (37)

Figure 34 – Système olfactif artificiel intelligent (GC-capteur d'ondes acoustiques de surface avec algorithmes d'apprentissage automatique – Reproduit de Fu et al., 2022 (24)

Figure 35 – Nuages de mots présentant les mots choisis par les participantes dans la matrice de description de l'étude – Reproduit de Drnovsek et al., 2024 (241)

Figure 36 – Abondance relative des COVs dans les matières fécales de sujets témoins et de patients atteints de la MA – Reproduit de Ubada et al., 2023 (39)

Figure 37 – Diagrammes de charge des COVs fécaux chez les patients atteints de la MA en fonction des stades (GDS-3, GDS-4 et GDS-5) – Reproduit de Ubada et al., 2023 (39)

Figure 38 – Sensibilité des chiens pour un diagnostic de la maladie de Parkinson : design de l'étude – Reproduit de Gao et al., 2022 (259)

Figure 39 – Deux scénarios possibles de déploiement des chiens de détection médicale – Reproduit de Maughan et al., 2022 (245)

Figure 40 – Exemples de différentes technologies appelées "nez-électroniques" et leurs applications – Makin et al., 2022 ; Aryballe Technologies 2015 ; Nurputra et al., 2022 (276,279,280)

Figure 41 – Une chronologie du développement des nez électroniques dans des applications médicales – Reproduit de Wojnowski et al., 2019 (271)

Figure 42 – Analogie entre le nez biologique et le nez électronique – Reproduit de El Kazzy et al., 2021 (301)

Figure 43 – Traitement du signal et reconnaissance de formes dans un nez électronique moderne – Adaptée de Wojnowski et al. 2019 (271)

Figure 44 – Schéma illustrant des capteurs de COVs à base de nanomatériaux pour détecter des maladies: (a) approche de détection sélective ; (b) approche de détection globale (volatomique) associée à une intelligence artificielle – Reproduit de Rotem Vishinkin and Hossam Haick 2015 (316)

Figure 45 – Exemples de nez électroniques – (161,320,324)

Figure 46 – Exemples de nez électroniques, Owlstone medical – (321)

Figure 47 – Comparaison entre tous les patients atteints de MP (n = 29) et les sujets témoins (n = 19) par (à gauche) variable canonique 1 (CV1) à partir de l'analyse DFA des données du réseau de capteurs et (à droite) la courbe ROC – Reproduit de Finberg et al., 2018 (23)

INTRODUCTION

L'espérance de vie s'allongeant, la prévalence des maladies neurodégénératives (MND), telles que la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP), a atteint des proportions alarmantes, ce qui en fait une préoccupation croissante pour les individus, les soignants et la société du XXI^e siècle dans son ensemble. La MA et la MP, caractérisées par la dégénérescence progressive et la mort des cellules nerveuses, entraînent des conséquences dévastatrices, notamment des troubles moteurs (appelées ataxies) et des dysfonctionnements cognitifs (appelés démences), rendant peu à peu les patients totalement dépendants. Devenues un problème de Santé Publique majeur, ces maladies invalidantes et encore incurables font régulièrement l'objet de programmes de recherche ambitieux pour comprendre leur développement, améliorer leur diagnostic et mettre au point de nouvelles thérapies (1–3). En France, face à leur gravité, leur impact sur la qualité de vie des patients et le coût que représente le traitement de ces maladies, le gouvernement a lancé en 2014 le plan national maladies neurodégénératives (PMND 2014-2019), prolongé sous la forme d'une « feuille de route » pour 2021-2022 (1,4,5). Ce plan, élaboré par le ministère des affaires sociales et de la santé, avait pour objectif de répondre à l'urgence de la situation en définissant des axes prioritaires dont la promotion de la recherche et l'amélioration du diagnostic faisaient partie.

Actuellement, le diagnostic *ante mortem* de ces affections repose en grande partie sur l'évaluation de symptômes cliniques, donc associé à une sensibilité et une spécificité très variables en fonction de la compétence du médecin traitant, ainsi que sur d'autres méthodes (imageries médicales, ponction lombaire, ...), malheureusement coûteuses et/ou invasives.

Les retards de diagnostic des MND constituent une préoccupation mondiale, y compris en Europe et en France. Cette errance diagnostique résulte le plus souvent d'une interaction complexe de facteurs, tels que l'apparition subtile des symptômes, l'absence de marqueurs diagnostiques spécifiques et la stigmatisation des problèmes de santé mentale conduisant à une réticence à consulter un médecin. En outre, les obstacles du système de santé, notamment l'accès limité aux services de diagnostic spécialisés et la rareté des neurologues, contribuent en France, et plus largement en Europe, aux retards de diagnostic et soulignent la nécessité d'une sensibilisation accrue et d'une infrastructure de soins améliorée pour une reconnaissance et une gestion appropriée de ces maladies dégénératives. Les MND évoluant lentement, des efforts particuliers, notamment pour l'accès à un diagnostic au moment opportun, doivent être fournis afin d'optimiser la prise en charge des malades et faciliter la préservation de leur autonomie.

Ainsi, développer de nouvelles méthodes de diagnostic précoce, efficaces, accessibles, économiques et non invasives semble impératif (1–3).

Dans ce contexte difficile, une convergence de preuves, provenant de cohortes à risque de MA et MP ainsi que d'individus âgés cliniquement normaux, suggère que les processus physiopathologiques de ces maladies démarrent des années, voire des décennies, avant qu'un diagnostic clinique ne soit possible. Ainsi, la recherche de biomarqueurs capables d'identifier précocement des altérations pathologiques caractéristiques, avant que des dommages neuronaux importants ne se produisent, pourrait devenir la pierre angulaire du diagnostic opportun de la MA et de la MP (2,3,6,7).

Pour relever ce défi diagnostique, sur la base de résultats probants observés pour d'autres affections, la détection des MND par l'odorat, animal ou artificiel, apparaît comme l'une des possibilités à envisager (6,8). Un test olfactif, basé sur l'odeur des patients, pourrait-il être une des alternatives aux méthodes, plus coûteuses et invasives, de diagnostic précoce utilisées à l'heure actuelle ?

L'odorat, longtemps négligé et sous-estimé tant dans le domaine philosophique que scientifique, connaît aujourd'hui une renaissance. Ce sens attire désormais l'attention et l'intérêt des chercheurs comme du grand public (9–12). Son utilisation s'étend progressivement à divers domaines, de l'industrie (chimique, alimentaire, cosmétique etc.) à la sécurité nationale en passant par l'art, le bien-être et, bien sûr, la santé. Nous pouvons citer en exemple les contrôles qualité organoleptiques, la muséologie olfactive ou encore l'odorologie¹ (10,11,13,16).

Dans le domaine de la santé, l'odorat est aujourd'hui reconnu comme un moyen précieux pour mieux comprendre nos conditions, contribuer au diagnostic des maladies et améliorer notre bien-être. Avec l'explosion de la recherche sur l'odorat, qu'il s'agisse d'étudier les troubles de l'olfaction en tant que symptômes, d'utiliser ce sens pour la détection de maladies dont l'odeur

¹ L'odorologie, ou science des odeurs, est une technique relativement récente majoritairement utilisée dans le domaine de la criminalistique pour l'identification judiciaire. L'odorologie policière repose sur l'existence d'une odeur unique, propre à chaque individu telle une empreinte digitale, que l'on laisse tous sur notre passage sans qu'aucune précaution ne permette de l'empêcher. Cette méthode, opérationnelle en France depuis juin 2003, offre un outil supplémentaire aux enquêteurs pour confondre les criminels grâce à l'analyse des odeurs par des chiens spécialement entraînés, permettant de comparer les traces odorantes prélevées sur les scènes de crime avec les odeurs corporelles des suspects ou des victimes (13–15).

serait un biomarqueur ou d'évaluer ses applications thérapeutiques et ses apports dans l'amélioration de la prise en charge (aromathérapie, olfactothérapie, aromachologie etc.), des avancées significatives ont été réalisées (17–21). Par exemple, concernant le diagnostic des MND, des tests qui étudient la perte de la fonction olfactive chez les patients, tels que le test d'identification des odeurs de l'Université de Pennsylvanie (UPSIT, *university of Pennsylvania smell identification test*), se sont révélés prometteurs dans la détection précoce de la MA et de la MP (22–24). Citons comme autres exemples l'utilisation de parfums pour apaiser les patients dans certains contextes de chimiothérapie et de soins palliatifs ou, dans le cadre d'une initiative à l'hôpital Raymond-Poincaré de Garches, pour aider les patients qui ont été dans le coma à retrouver la mémoire (25,26). Par ailleurs, le regain d'intérêt concernant l'odorat et l'étude du système olfactif a ouvert la porte à de nouveaux questionnements et développements passionnants, offrant l'espoir de nouvelles approches thérapeutiques. De récents résultats dans la thérapie cellulaire en constituent un exemple remarquable. L'utilisation de cellules souches dérivées de la muqueuse olfactive humaine s'est révélée prometteuse dans l'amélioration de symptômes locomoteurs de la MP et dans la lutte contre la perte de mémoire dans la MA. En effet, d'après les recherches du Projet AD HOC², les cellules souches olfactives humaines seraient capables de se transformer en neurones et de rétablir des capacités perdues (27).

Dans cette thèse, nous traiterons exclusivement de l'utilisation de l'odorat, qu'il soit humain (selon Hippocrate, le médecin devait être « l'homme aux narines bien mouchées »), animal (canin, par exemple) ou artificiel (nez électronique), pour détecter des maladies grâce à leur odeur. Nos effluves s'apparentent à un code que l'on commence à exploiter cliniquement dans les diagnostics de santé. En effet, depuis quelques années, le diagnostic olfactif est un domaine de recherche en plein essor ; pourtant le concept de diagnostic des maladies par l'odeur n'est pas nouveau (9,11).

Plusieurs maladies sont connues depuis longtemps pour avoir des odeurs caractéristiques sur lesquelles reposait leur diagnostic. Par exemple, l'association d'une odeur sucrée des urines et

² Le projet AD HOC, axé sur la thérapie cellulaire et la maladie d'Alzheimer, est une collaboration de recherche publique-privée démarrée en mars 2011 et ayant duré 41 mois. Ce projet ayant bénéficié d'une aide de l'agence nationale de la recherche (ANR) de 580 000 €, s'est concentré sur l'utilisation de cellules souches olfactives humaines pour évaluer leur potentiel thérapeutique dans des modèles murins de la MA. En utilisant une variété de stratégies méthodologiques, incluant des modèles animaux, des tests comportementaux et des cultures cellulaires, le projet a abouti à des découvertes significatives, démontrant notamment la capacité des cellules souches à se transformer en neurones et à améliorer les capacités d'apprentissage chez les souris amnésiques. Ces résultats ont été publiés dans 14 articles, reflétant l'engagement d'AD HOC dans la génération de connaissances et l'exploration de nouvelles voies thérapeutiques pour la maladie d'Alzheimer (27).

d'une odeur de pomme de l'haleine permettait de déceler un diabète non contrôlé ; aujourd'hui nous pouvons, sommairement, attribuer cette « signature olfactive » à l'acétone, un composé organique volatil (COV) (28). Pourtant si, faute d'autres moyens, l'association de maladies à une odeur corporelle spécifique n'avait pas échappée à la vieille médecine, l'utilisation de l'odorat dans le diagnostic médical fût peu à peu abandonnée, notamment après la révolution hygiéniste du XIX^e siècle. En 1886, le docteur Ernest Monin, dans son ouvrage, *Les Odeurs du corps humain dans l'état de santé et dans l'état de maladie*, déplorait que le diagnostic olfactif fût « l'objet du plus injuste discrédit » (11). Ce n'est qu'à partir de la seconde moitié du XX^e siècle que celui-ci réapparaît progressivement dans la littérature scientifique pour finalement devenir de nos jours une méthode de diagnostic largement étudiée et réellement prise au sérieux (11,29).

Les nombreuses études publiées sur ce sujet depuis le début du XXI^e siècle ont pu établir que l'odeur des patients est une signature qui peut être décryptée et exploitée pour détecter certaines maladies (19,28,30). A l'heure actuelle, la grande majorité des revues de littérature, des articles scientifiques, des mémoires ou des thèses portant sur l'odeur des maladies s'intéresse à ce sujet dans son ensemble – en abordant un grand nombre de maladies variées productrices de COVs – ou se concentre sur le diagnostic olfactif d'affections spécifiques telles que des cancers et des maladies respiratoires ou infectieuses (19,28–35). Ces recherches reposent sur le fait que les changements physiopathologiques au sein du corps humain, incluant le cerveau, se reflètent dans l'air expiré et divers bio-fluides par la production de COVs conduisant à une odeur unique caractéristique d'un état de santé. Partant de ce postulat, un nombre croissant de nouvelles études se sont penchées sur les caractéristiques olfactives des maladies neurodégénératives, notamment la MA et la MP (6–8,19,23,24,36–40). Pourtant, probablement en raison du nombre encore limité de données et de l'émergence relativement récente de la recherche dans ce domaine, le diagnostic olfactif de la MA et de la MP n'a, à ma connaissance, pas encore fait l'objet d'un sujet de thèse en France.

En conséquence, je me suis fixée comme objectif principal pour cette thèse d'évaluer, à travers une revue de la bibliographie, la faisabilité et les promesses d'une nouvelle méthode, basée sur les odeurs corporelles (haleine et bio-fluides) et l'analyses des COVs qui la composent, pour diagnostiquer, au moment opportun, la MA et la MP, exemples représentatifs de MND.

Ce travail est structuré en trois parties : la première présente la MA et la MP, leurs principales caractéristiques, leur diagnostic actuel et leur traitement. Elle sera également l'occasion de se questionner sur les besoins en nouveaux outils de diagnostic et la recevabilité éthique d'un dépistage précoce pour ces maladies encore incurables. La deuxième partie explore le concept de « l'odeur des maladies », en abordant les notions d'odeurs corporelles et de production de COVs, et son évolution dans la pratique médicale et la recherche scientifique. La troisième partie, cœur du sujet de cette thèse, se concentrera sur la détection olfactive des MND, en examinant, à travers une revue systématique de la littérature, l'existence d'une signature olfactive spécifique de la MA et de la MP ainsi que la pertinence et l'applicabilité de deux méthodes diagnostiques en développement, à savoir la détection animale (notamment canine) et les systèmes d'olfaction artificiels (nez électroniques et bioélectroniques).

D'autre part, cette thèse n'a pas pu être complètement exhaustive concernant le sujet du diagnostic olfactif des MND, des COVs identifiés, des méthodes d'échantillonnage et des capteurs de gaz ou nez électroniques développés. **L'objectif a été de présenter les principales données supportant la possibilité de l'arrivée prochaine en contexte clinique d'une nouvelle stratégie diagnostique de la MA et de la MP basée sur l'odeur de ces dernières.**

PARTIE I – DEUX PRINCIPALES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES : ALZHEIMER ET PARKINSON

I. Les maladies neurodégénératives (MND)

Les MND touchent plus d'un million de Français et représentent un défi majeur pour notre système de santé et nos politiques de recherche. Avec le vieillissement de la population et en l'absence de traitements curatifs, le nombre de personnes concernées par ces maladies a considérablement augmenté au fil des dernières décennies et cette tendance devrait se poursuivre dans les années à venir (4,41,42).

Les MND forment un groupe diversifié et hétéroclite d'affections chroniques, évolutives et invalidantes. Elles peuvent affecter une ou plusieurs zones particulières du système nerveux central (SNC) voire le système nerveux entier (42). D'une manière générale, elles provoquent la détérioration du fonctionnement des neurones et conduisent à la mort cellulaire de ces derniers (2,43).

Ces maladies, qui présentent une grande hétérogénéité physiopathologique et symptomatique, partagent pourtant un certain nombre de caractéristiques communes (2,42,44):

- Tout d'abord, un terrain génétique. En effet, bien que majoritairement de forme sporadique, elles sont toutes déterminées par des facteurs génétiques de nature variable. Généralement, le patient présente une prédisposition génétique, c'est-à-dire, un profil génétique augmentant le risque de développer une MND. Les cas sporadiques seraient le plus souvent un mélange d'interactions génétiques et environnementales (2). Plus rarement, la MND est due à une transmission autosomique (dominante ou récessive) (44).
- Une protéinopathie. Autrement dit, une anomalie sur le site de fabrication et/ou de dégradation d'une protéine. Que ce soit au niveau tissulaire ou à l'échelle cellulaire un dépôt anormal de protéines (inclusions intranucléaires, intracytoplasmiques ou agrégats extracellulaires aussi nommés plaques séniles) va devenir toxique et engendrer une perturbation de la fonction neurale qui s'exprimera par l'apparition de symptômes (Figure 1). Ainsi la progression des MND est en relation avec le métabolisme anormal d'une protéine.

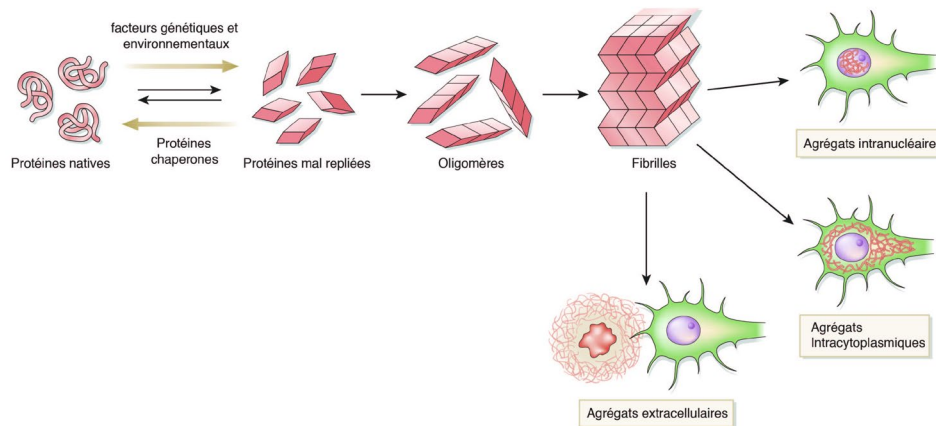


Figure 1 – Mécanisme de formation des agrégats de protéines dans les MND – D’après Forman, et al. 2004 (45) – Adaptée par Thibaut Burg (2)

- Une systématisation anatomique des lésions. Pour chaque MND un ou plusieurs secteurs spécifiques du SNC vont être fragilisés et présenter des lésions consécutives à des mécanismes de dégénérescence encore méconnus (42). Cela se traduit par l’altération d’un ou plusieurs système anatomo-fonctionnels et entraîne une lignée de symptômes plus ou moins caractéristique d’une MND particulière.
- Enfin, une mort cellulaire entraînant une dégénérescence lente et progressive du système nerveux.

Malgré cette liste de caractéristiques communes, la physiopathologie de ces maladies demeure, jusqu’à présent, largement méconnue en dépit d’un grand nombre d’études menées sur divers modèles.

Le clinicien a la tâche de distinguer la MND en jeu et d’établir un diagnostic en analysant l’ensemble des symptômes et en émettant des hypothèses sur les parties lésées du SNC et la ou les protéine(s) causale(s) impliquée(s).

Pour autant, il est important de rappeler que dans ces maladies il n’existe pas de corrélation claire entre la génétique, la neuropathologie et la clinique. Une mutation donnée pourra engendrer des symptômes variés et des progressions différentes. De la même manière, un symptôme observé cliniquement ne correspondra pas forcément à une lésion neuronale spécifique. Ainsi, le diagnostic final des MND ne pourra être validé définitivement que lors de l’examen post-mortem des patients (2,46).

Depuis les premières descriptions de la MP en 1817 et de la MA en 1907, la nosologie³ des MND a bien évolué. Initialement fondés sur des critères cliniques et anatomopathologiques, la classification et le diagnostic reposaient sur l'association de symptômes observés en clinique et de lésions découvertes à l'autopsie. Bien que présentant des imprécisions et de possibles chevauchements entre les différentes MND, cette classification est toujours en usage. Pourtant, les avancées de la recherche de ces dernières années ont permis d'identifier des causes génétiques dans un grand nombre de ces maladies, telles que la MA, la sclérose latérale amyotrophique (SLA) aussi nommée maladie de Charcot, la MP, la chorée de Huntington ou encore la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Nous sommes ainsi entré dans l'ère de la nosologie moléculaire des MND (44). Ces protéinopathies peuvent désormais être classées en différents sous-groupes en fonction de l'agrégation spécifique de certaines protéines (Figure 2). Par exemple, la MP, l'atrophie multisystématisée (AMS) ou la démence à corps de Lewy (DCL), qui présentent des agrégations d'alpha-synucléine, peuvent être regroupées sous le terme d'alpha-synucléinopathie (Figure 2) (27).

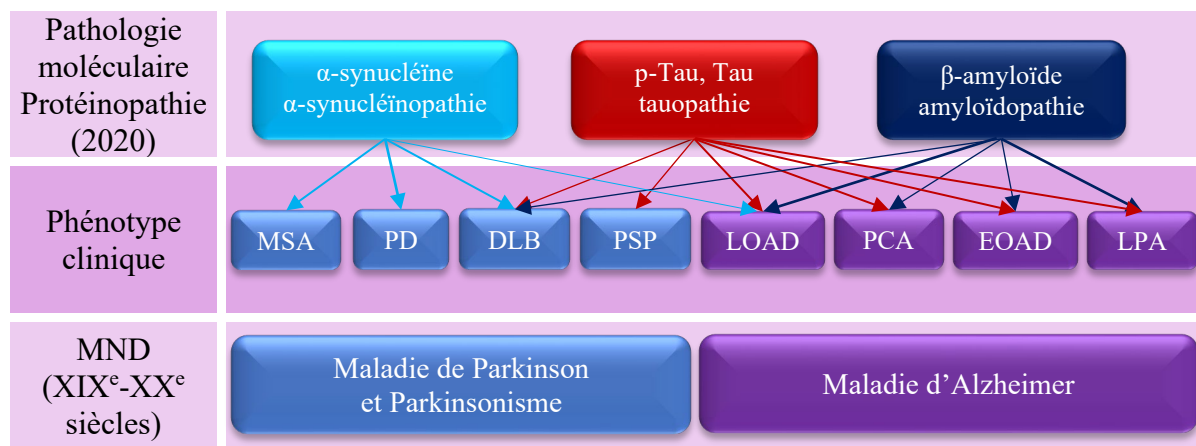


Figure 2 – Exemple de classifications ancienne et moderne de MND (en fonction des protéines affectées en jeu) – Créé à partir de Kovacs GG, 2016 ; Kovacs GG, 2019 ; Allegri RF, 2020 et Moda et al., 2023 (48–51)
 DLB: Dementia with Lewy Bodies (Démence à corps de Lewy), EOAD: Early Onset Alzheimer Disease (Maladie d'Alzheimer d'apparition précoce), LOAD: Late Onset Alzheimer Disease (Maladie d'Alzheimer d'apparition tardive), LPA: Logopenic Progressive Aphasia (Aphasie progressive logopénique), MSA: Multiple system atrophy (atrophie multisystématisée), PCA: Posterior Cortical Atrophy (Atrophie corticale postérieure), PD: Parkinson Diseases (Maladie de Parkinson), PSP: Progressive Supranuclear Palsy (Paralysie supranucléaire progressive), p-Tau : phospho-Tau

Dans l'ensemble, les MND se manifestent par (42):

- Des troubles moteurs dominants (comme par exemple dans la SLA ou la MP)
- Des troubles cognitifs dominants conduisant à une démence (comme par exemple dans la DCL, les dégénérescences fronto-temporales [DFT] ou la MA)

³ Nosologie : Discipline médicale qui étudie les critères servant à définir les maladies afin d'établir une classification (47).

- Des troubles moteurs et cognitifs associés dès l'apparition de la maladie (comme par exemple dans la maladie de Huntington [MH] ou la MCI)

Ces maladies évolutives sont majoritairement diagnostiquées tardivement. En effet, alors qu'il peut s'écouler des années entre les prémices de la maladie et l'apparition de signes cliniques, le diagnostic est encore aujourd'hui essentiellement posé lorsque les troubles moteurs et/ou cognitifs sont clairement visibles. Il existe plusieurs approches et méthodes diagnostiques qui dépendent notamment des symptômes observés et de la maladie recherchée : interrogatoire du patient (anamnèse, symptômes etc.), examens cliniques et tests neuropsychologiques, imagerie cérébrale (par exemple, tomographie à émission de positons [TEP ou PET-scan, *positron emission tomography*] ou imagerie par résonance magnétique [IRM]), test de laboratoires (par exemple, analyses de sang ou de liquide cébrospinal pour identification de biomarqueurs génétiques ou protéiques), etc. Pour autant, il est important de rappeler que dans ces maladies il n'existe pas de corrélation claire entre la génétique, la neuropathologie et la clinique. Une mutation donnée pourra engendrer des symptômes variés et des progressions différentes. De la même manière, un symptôme observé cliniquement ne correspondra pas forcément à une lésion neuronale spécifique. Ainsi, le diagnostic final des MND ne pourra être validé définitivement que lors de l'examen post-mortem des patients (2,27,42,46).

Reflétant les avancées dans la compréhension des mécanismes sous-jacents, les traitements de ces maladies ont, eux aussi, connu des évolutions significatives ces dernières années (3). Malheureusement, comme précédemment mentionné, il n'existe actuellement aucun traitement curatif des MND. En effet, les produits sur le marché visent à atténuer les symptômes ou à ralentir la progression de ces maladies mais, n'agissant pas sur les causes, ils ne permettent pas la guérison. Par ailleurs, la majorité sont associés à de nombreux effets indésirables et une efficacité qui diminue dans le temps. Pour autant, une variété d'approches thérapeutiques sont aujourd'hui disponibles (2,3).

En France, la modulation chimique des voies de signalisation constitue l'une des principales stratégies de soin bien que son bénéfice soit parfois contesté. Cette approche se base sur l'utilisation de précurseurs et d'analogues de neurotransmetteurs ou d'inhibiteurs de leur dégradation afin de restaurer des niveaux compensant les défauts de stimulation neuronale dû à la mort des cellules nerveuses en amont (3).

Par ailleurs, des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs ont été développés pour contrôler les poussées inflammatoires comme celles associées à la sclérose en plaque (SEP) par exemple. Le contrôle de l'expression du génome, qui vise à inhiber la synthèse de protéines dysfonctionnelles toxiques, actuellement testé contre la MH, commence à être utilisé en pratique clinique aux États-Unis dans le traitement de la SLA.

En parallèle, l'immunothérapie passive, autrement dit l'administration d'anticorps ciblant les agrégats protéiques, testée depuis plusieurs décennies pour ralentir la progression des MND, s'est récemment révélée efficace, notamment pour ralentir le déclin cognitif chez les patients atteints de la MA. Cependant, les lourds effets indésirables engendrés diminuent l'intérêt des patients pour ces nouveaux traitements (2,3).

Pour autant, la modulation de l'inflammation, le contrôle de l'expression du génome et l'immunothérapie passive semblent encore pouvoir ouvrir de nouvelles perspectives dans la prise en charge des MND (3,27).

En complément de ces approches pharmacologiques classiques, et d'interventions chirurgicales comme la stimulation cérébrale profonde avec des dispositifs médicaux implantables (DMI), de nouvelles thérapies émergent. Bien que leur accès puisse être limité par des contraintes logistiques et financières, des stratégies non médicamenteuses, telles que la stimulation cognitive, physique et sociale ainsi que l'éducation thérapeutique, jouent un rôle croissant dans la prise en charge globale et gagnent chaque jour en reconnaissance pour leur impact sur la qualité de vie des patients et des aidants (3,27). Par ailleurs, la science ne cessant jamais de progresser, de nouvelles technologies, testées avec succès sur des modèles animaux, sont ou seront bientôt étudiées chez l'homme. C'est le cas, entre autres, de thérapies géniques ou de nouvelles thérapies cellulaires (par exemple, l'obtention récente de cellules souches pluripotentes induites par reprogrammation de cellules épithéliales permettrait de se passer des cellules embryonnaires) (2,3,27). En France, l'Institut Pasteur travaille actuellement sur la stimulation de l'autophagie neurale, qui permettrait de stopper la progression des MND en augmentant l'élimination des agrégats toxiques (52). Parallèlement, le CEA (commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives) développe à travers son projet NIR (Near infra-red) la photobiomodulation, où un DMI entraînerait une neurostimulation cérébrale profonde par illumination intracrânienne (3,42).

Ces avancées, malgré les échecs de certains des derniers essais cliniques, restent prometteuses. Et si, en dépit de la multiplicité des approches étudiées, aucun traitement ciblant la cause, le

« *primum movens* », des MND n'est encore disponible, l'espoir d'une amélioration très prochaine de leur prise en charge est là. Aujourd'hui, les résultats de ces recherches soulignent la nécessité d'une approche holistique et multidisciplinaire, intégrant différentes modalités thérapeutiques, pour répondre aux besoins individuels des patients et améliorer leur qualité de vie. Une prise en charge intégrée des malades, combinant traitements pharmacologiques, dispositifs médicaux (DM) et interventions non médicamenteuses, représente un défi crucial dans la gestion des MND qui nécessite une collaboration étroite entre professionnels de la santé, patients et associations (2,3,27).

Parmi une liste de plus d'une centaine de MND (Tableau 1), la MA et la MP sont les plus connues car les plus répandues (2,4,42,53). Certainement pour ces raisons, ce sont également les plus étudiées dans le domaine médical. De plus, leurs prévalences croissantes, en grande partie attribuées au vieillissement de la population, en font des sujets de recherche prioritaires (4). Par ailleurs, si chacune de ces maladies a des lésions histologiques et des symptômes spécifiques, ces affections présentent aussi des voies de dégénérescence communes – par exemple, gènes partagés, agrégation intracellulaire de protéines *Tubulin Associated Unit* (Tau), stress oxydatif, neuroinflammation – elles sont régulièrement étudiées ensemble et offrent des opportunités uniques de développement de nouvelles méthodes de diagnostic précoce et précis (54). Ainsi, il m'a semblé pertinent de les choisir pour cette thèse comme exemples représentatifs de MND.

Tableau 1 – Liste non exhaustive de maladies neurodégénératives – Adapté de Burg & Combemorel, 2017 (2)

Maladie	Zones du système nerveux affectées	Symptômes principaux
Maladie d'Alzheimer	Cortex, hippocampe, tronc cérébral	Trouble de la mémoire, altérations des pensées, du jugement, du langage, changements comportementaux
Maladie de Parkinson	Substance noire, cortex	Tremblements des membres au repos, ralentissement de la vitesse d'exécution des gestes, diminution de la mobilité spontanée, raideur musculaire
Démence à corps de Lewy (DCL)	Ganglions de la base	Trouble de la mémoire, du langage, de l'attention, apathie, hallucinations visuelles
Dégénérescence cortico-basale (DCB)	Ganglions de la base, cortex	Ralentissement de la vitesse d'exécution des gestes, contractions involontaires des muscles
Paralysie supranucléaire progressive (PSP)	Mésencéphale, ganglions de la base, cortex frontal, cervelet, moelle épinière	Ralentissement intellectuel ; apathie, irritabilité, dépression, trouble de l'équilibre, du langage, de l'attention, de la vision, de la déglutition
Dégénérescence fronto-temporale (DFT) dont maladie de Pick	Cortex frontal et temporal, hippocampe	Trouble du comportement, changement de la personnalité, aphasie, apathie, désinhibition, trouble du langage, rigidité des mouvements
Maladie de Charcot ou Sclérose latérale amyotrophique (SLA)	Cortex moteur, moelle épinière	Paralysie progressive des muscles, atrophie musculaire, spasticité, trouble de la respiration et de la déglutition
Maladie d'Huntington (MH)	Striatum et autres ganglions de la base	Troubles moteurs (chorée), difficulté respiratoires, trouble de la parole, de la déglutition
Maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)	Système nerveux entier	Saut d'humeur, trouble de la mémoire, changement du comportement, problèmes d'équilibre, gestes maladroits, problèmes de vision, problèmes musculaires

II. La maladie d'Alzheimer (MA)

La MA a été décrite pour la première fois en 1906 par le médecin allemand Alois Alzheimer. Il mis en évidence, en réalisant une étude histopathologique du cerveau d'une patiente atteinte de démence, la présence de deux types de lésions : des plaques et des dégénérescences neurofibrillaires. Sur la base de cette observation, il rapporta « une étrange maladie du cortex cérébral »⁴ (55).

Cette maladie est une affection neurodégénérative du SNC caractérisée par un déclin cognitif et fonctionnel progressif et insidieux. L'altération initiale de la mémoire et des fonctions cognitives peut être suivie de symptômes comportementaux, neuropsychiatriques et moteurs. Ainsi, la capacité des malades à accomplir les activités courantes de la vie diminue (6,56).

C'est la première source de démence dans la population âgée (60 à 75% des cas) et la 4^e cause de mortalité en France (27,42,56–59). Il est crucial de bien faire la distinction entre la démence et la MA. Le terme plus généraliste de démence indique simplement que des troubles cognitifs affectent l'autonomie quotidienne du patient. La démence englobe diverses affections, parmi lesquelles la MA est la plus emblématique. Selon un rapport de l'*Alzheimer's Disease International* daté de 2019, une personne développe une démence toutes les 3 secondes à travers le monde (60,61). En parallèle, c'est potentiellement 75% de ces cas de démence qui ne seraient pas diagnostiqués (62).

La MA est la maladie neurodégénérative la plus fréquente avec près de 35 millions de malades dans le monde et plus d'un million en France⁵; environ 20 % des personnes de plus de 85 ans et 40 % des personnes de plus de 90 ans sont touchées (3,56,57,59,63). Cela représente plus de 225 000 nouveaux cas dépistés chaque année en France (42,57,63). Avec le vieillissement de la population, on anticipe pour la France autour de 2 million de personnes atteintes de la MA d'ici 2050 (4,5,27,64).

Moins de 2% des cas sont héréditaires. En effet, dans la majorité des cas les patients présentent une forme sporadique de la MA, c'est-à-dire non-familiale. Les formes héréditaires, purement

⁴ Titre original de l'article publié en 1907 : „Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“

⁵ Donnée issue de l'étude épidémiologique française PAQUID et des données de la Sécurité sociale. En 2018, le nombre de patients de plus de 65 ans atteints de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées a été évalué à environ 1 million.

génétique, se caractérisent par une transmission dite autosomique dominante et par une apparition particulièrement précoce des symptômes. Bien que non héréditaires, les formes sporadiques, qui se développent généralement après 65 ans, semblent souvent comporter une prédisposition génétique (56,57,59).

Si les causes exactes de cette maladie restent encore inconnues, une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux propre à chaque individu pourrait en être à l'origine ou favoriser son apparition (27,56–59,63,65):

- L'âge est le facteur principal. À partir de 65 ans, il est le premier facteur de risque avéré avec une prévalence qui double tous les 5 ans (passant de 2% après 65 ans à 15% après 80 ans). En Europe, l'incidence de la MA est environ 10 fois plus élevée dans les populations âgées de plus de 85 ans que dans celles âgées de 65 à 74 ans.
- Le génome, plus de 70 gènes augmenteraient le risque de MA (ApoE⁶, APP⁷, PSEN1⁸ ou encore PSEN2⁹ par exemple). Le gène ApoE4 est le facteur de risque le plus important de la forme sporadique quand le gène PSEN1 est le plus fréquemment impliqué dans la MA autosomique dominante. Les mutations ou duplications de ces gènes engendrent des modifications aux niveaux de certaines protéines telles que la β -amyloïde, les présénilines 1 et 2 ou l'apolipoprotéine E. Néanmoins, en dehors des 3 gènes familiaux de la MA, les gènes identifiés sont des facteurs de susceptibilité génétique et ne sont pas déterminants. Par exemple, la présence de l'ApoE4 n'est ni suffisante, ni nécessaire pour développer la maladie. Une personne porteuse de ce gène ne sera pas obligatoirement touchée quand un patient atteint de la MA pourra ne pas être porteur de la variante ApoE4.

⁶ L'allèle ϵ 4 du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE) est le facteur de risque génétique connu le plus important dans la MA. L'hétérozygotie ϵ 4 augmenterait le risque de MA de 3 à 4 fois et l'homozygotie de 10 à 15 fois (56).

⁷ Le gène Amyloid Beta Precursor Protein (APP) est situé sur le chromosome 21. Ses mutations expliquent environ 9% des familles avec transmission autosomique dominante de la MA, ses duplications représentent quant à elles 7% des familles en France. A ce jour, 24 mutations considérées pathogènes ont été répertoriées dans la base de données *AD-FTD Mutation Database* (66).

⁸ Le gène Presenilin 1 (PSEN1), identifié en 1995, est le plus fréquemment impliqué dans la MA autosomique dominante. Plus de 180 mutations de ce gène ont été répertoriées à ce jour dans la base de données *AD-FTD Mutation Database* (67).

⁹ Le gène Presenilin 2 (PSEN2), est beaucoup plus rarement impliqué dans la MA que les mutations du gène PSEN1. Actuellement, les 13 mutations identifiées de ce gène représente 6% des familles avec transmission autosomique dominante de MA (68).

- Le mode de vie et le niveau socio-économique sont des facteurs de risque majeurs : les facteurs d'athérogénèse, qui accélèrent les processus de vieillissement normaux et anormaux, notamment l'obésité, la sédentarité, le tabac mais également des facteurs tels que les traumatismes crâniens, l'hypertension non-contrôlée, le diabète, l'alcool, la pollution, certains médicaments ainsi qu'un faible niveau d'instruction favorisent le développement de la MA.
- Le sexe, les femmes étant plus à risque que les hommes (environ 60% des malades). Si cela s'explique en partie par une espérance de vie plus longue, l'existence de facteurs génétiques spécifiques, qui restent à explorer, est probable. En effet, à âge comparable, plusieurs études ont suggéré un risque plus faible chez les hommes que chez les femmes. Ce constat pourrait également être attribué aux populations étudiées jusqu'à présent, les femmes de ces générations ayant généralement fait des études plus courtes que les hommes.
- L'hypothèse de l'excitotoxicité : Selon cette hypothèse une accumulation de glutamate extracellulaire, qui serait due à des transporteurs de glutamate déficient (EAAT) induit une mort sélective des neurones. Le glutamate stimule des récepteurs pré et post-synaptiques, en particulier les récepteurs ionotropiques AMPA (récepteurs à l' α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate) et NMDA (récepteurs au N-méthyl-D-aspartate) perméables aux ions Na^+ et K^+ . Cette stimulation continue induit la dépolarisation des neurones et l'accumulation de Ca^{2+} dans ces derniers. C'est cette accumulation de calcium qui déclencherait la nécrose et l'apoptose des neurones cholinergiques.

Biologiquement, comme observé par le Dr. Alois Alzheimer, la MA se caractérise par deux protéinopathies emblématiques : des amas de peptides Bêta-amyloïdes ($\text{A}\beta$) extraneuronaux, les plaques séniles et des enchevêtrements intraneuronaux composés de protéines Tau hyperphosphorylées, les dégénérescences neurofibrillaires (56,61).

Les plaques séniles apparaissent à la suite d'un dysfonctionnement de la protéine amyloïde. Le clivage protéolytique de la protéine transmembranaire APP par les β - et γ -sécrétases conduit à la production de monomères de peptide $\text{A}\beta$. Ces peptides mal régulés s'accumulent et un phénomène d'agrégation se produit, conduisant à la formation de différentes espèces d' $\text{A}\beta$,

caractérisées par leur taille, leur structure et leur solubilité : dimères, oligomères, protofibrilles, fibrilles. L'agrégation et le dépôt de fibrilles insolubles conduisent à leur tour à la formation de plaques amyloïdes dans le cerveau, principalement dans l'hippocampe, zone essentielle à la mémorisation et l'apprentissage (Figure 3 (A)). Les formes agrégées d'A β , y compris les oligomères solubles et les plaques amyloïdes, peuvent être synaptotoxiques et neurotoxiques, alors que les monomères ne sont pas préjudiciables. Un effet néfaste direct des fibrilles A β déposées dans les plaques amyloïdes sur la morphologie et la fonction des axones voisins a été démontré. Par ailleurs, les plaques amyloïdes agissent également comme un réservoir d'oligomères synaptotoxiques. De plus, des réactions inflammatoires impliquant la microglie et les astrocytes ont été décrites à proximité des plaques amyloïdes (56,61,69).

Les dégénérescences neurofibrillaires apparaissent à la suite d'un dysfonctionnement de la protéine Tau. La phosphorylation excessive de la protéine Tau, qui stabilise en temps normal le cytosquelette des neurones en favorisant l'autoassemblage de la tubuline, conduit à son inactivation et son détachement des microtubules qui se désintègrent. Sans squelette, les neurones dégèrent et les connexions entre eux se perdent. La protéine Tau anormale se conforme en paires de filaments hélicoïdaux qui s'accumulent, s'enchevêtrent et s'agrègent en amas de neurofibrilles constituant la dégénérescence neurofibrillaire et conduisant à la mort du neurone (Figure 3 (B)) (61,70).

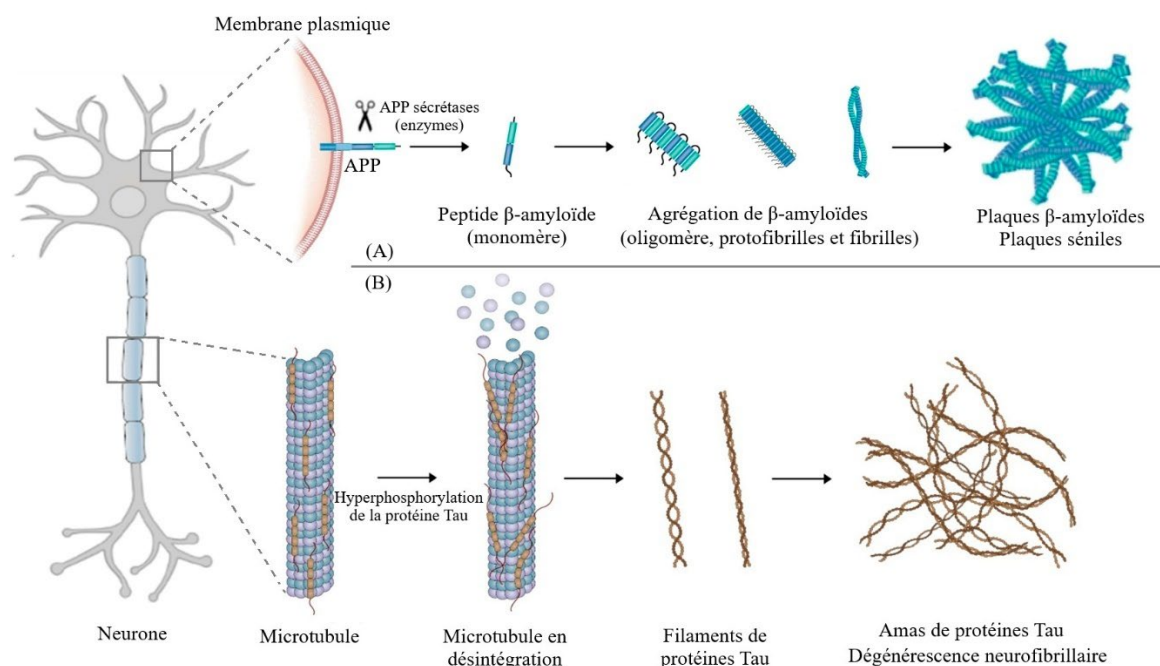


Figure 3 – Lésions tissulaires cérébrales de la MA : (A) formation des plaques bêta-amyloïdes ; (B) formation des dégénérescences neurofibrillaires – Adaptée de Jie et al., 2021 ; Hampel et al., 2021 ; Rastogi et al., 2021 (61,69,70)

Au cours du temps, ces lésions ne se propagent pas de la même manière dans le cerveau. Les plaques séniles apparaissent d'abord dans le cortex cérébral puis atteignent l'hippocampe et se répandent à l'ensemble du cerveau par un mouvement centripète (69). Les dégénérescences neurofibrillaires se développent premièrement dans le cortex entorhinal¹⁰ et l'hippocampe avant de se propager par mouvement centrifuge à l'ensemble du cerveau (70).

Ce dépôt anormal de protéines se produit durant des décennies, au moins 15-20 ans – suivant le type de lésions – avant l'apparition des premiers signes, et est suivi d'une neurodégénérescence associée à une déficience en neurotransmetteurs, d'une atrophie corticale et d'un déclin cognitif (6,56,69–71).

Pour autant, la pathogenèse de la MA, y compris la contribution des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires au syndrome clinique, n'a pour le moment pas encore été entièrement élucidée (56).

L'hypothèse de la « cascade amyloïde » propose que l'accumulation d'A β , résultant d'un déséquilibre entre la production de cette protéine et sa clairance dans le cerveau, soit le moteur de la maladie. Le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ libéré par les plaques séniles serait responsable d'un stress oxydant sur les neurones à proximité et d'une détérioration membranaire menant à l'apoptose de ces derniers. En outre, ce stress oxydatif serait également à l'origine de la neuroinflammation par suractivation de la microglie et des astrocytes. Les données génétiques semblent confirmer cette hypothèse (dans les formes à transmission autosomique dominante, les mutations du gène APP ou des gènes PSEN1 et PSEN2 ont en effet un impact sur la production ou la clairance de l'A β). Le dépôt d'A β est suivi séquentiellement par des marqueurs de neurodégénérescence, à savoir l'accumulation de la protéine Tau et la perte de volume cérébral, qui eux-mêmes se déclenchent avant l'apparition des symptômes cliniques. Il faut cependant noter qu'une fois les symptômes présents, la progression de la déficience cognitive est en étroite corrélation avec les marqueurs de la neurodégénérescence, et non avec les plaques d'A β . En effet, la tauopathie, fortement associée au déclin cognitif en particulier dans les régions corticales, présenterait une meilleure corrélation que les dépôts amyloïdes avec la progression de la maladie. Depuis son introduction, l'hypothèse de la « cascade amyloïde » a été largement adoptée. Cependant, cette hypothèse fait également l'objet de discussions, notamment en raison de l'échec de nombreux essais cliniques randomisés portant sur des traitements fondés dessus

¹⁰ Le cortex entorhinal est une zone cérébrale du lobe temporal médian, située en dessous de l'hippocampe et impliquée dans la mémoire et l'olfaction.

(56,61,70). Et ce d'autant plus depuis la récente mise en lumière de fraudes scientifiques remontant à l'une des études pionnières de 2006 menée par le chercheur Sylvain Lesné.

Les neurones atteints sont essentiellement les neurones cholinergiques. De plus, un système cholinergique anormal favoriserait la perturbation du métabolisme de l'APP et la phosphorylation de la protéine Tau, engendrant la neurotoxicité, la neuro-inflammation et la mort neuronale. Ainsi, le dysfonctionnement du système cholinergique, une des voies principales de neurotransmission, pourrait être une des causes de la MA. C'est ce que l'on nomme « l'hypothèse cholinergique ». Chez les patients atteints de la MA, un déficit cholinergique est établi à la fois dans le cortex et les structures sous-corticales. Une corrélation entre la densité des plaques séniles ainsi que la sévérité des déficits cognitifs, en particulier liés à la mémoire, et une réduction des marqueurs corticaux de l'activité cholinergique a été observée post-mortem. Le déficit cholinergique concernant les structures sous-corticales a également pu être associé à des conséquences cognitives notamment sur les fonctions attentionnelles et exécutives. Plus récemment, des études par imagerie du métabolisme cérébral in vivo ont démontré une baisse diffuse de l'activité cholinergique corticale à des stades très précoces de la maladie (72,73).

A mesure que ces lésions affectent les différentes régions corticales et que l'atrophie cérébrale progresse (le cerveau malade peut perdre 8 à 10% de son poids tous les dix ans contre 2% chez les personnes saines), les premiers signes de la MA apparaissent : pertes de mémoire subtiles et épisodiques comme un oubli de prénom, capacités de concentration réduites, perte d'engagement au travail ou dans des activités sociales... Ces premiers signes sont discrets et peuvent, à tort, faire penser à des conséquences naturelles du vieillissement (69–71,74).

Contrairement à un processus de sénescence normal, la MA présente (42,71,74) :

- des troubles cognitifs (et en particulier des troubles mnésiques)
- des troubles fonctionnels et un syndrome aphaso-apraxo-agnosique :
 - o aphasie : incapacité à communiquer (lire, écrire, parler)
 - o apraxie : incapacité à effectuer un mouvement volontaire adapté à un but
 - o agnosie : incapacité à reconnaître ce qui est perçu alors que les sens sont intacts
- des troubles du comportement

Les symptômes de la MA résultent d'une atteinte lente et progressive des différentes régions du cerveau. Ainsi, comme le terme « neurodégénérative » l'indique, cette maladie évolue avec le temps et ses symptômes s'aggravent. La présentation clinique de la maladie débute habituellement par des troubles mnésiques puis des troubles du langage et de la reconnaissance, des troubles comportementaux et fonctionnels et enfin une perte totale d'autonomie (Tableau 2) (71,74).

Il existe à l'heure actuelle plusieurs stadifications de la MA (par exemple, en 7 stades [échelle de Reisberg (1984)], en 4 stades [prodromal, léger, modéré, sévère], en 3 phases [initiale, intermédiaire, avancée], en 2 grades [troubles neurocognitifs mineurs et troubles neurocognitifs majeurs]...) (71,74,75). Mais si la division de la MA en stades peut être utile, notamment pour décrire sa gravité dans un contexte d'essais cliniques, cette maladie est davantage considérée comme un processus continu, un continuum biologique et clinique, plutôt que comme des stades réellement distincts. Habituellement, le patient atteint de la MA évolue de « stades » prédéméntiel à sévère, sans qu'il existe une nette frontière entre eux. En effet, les changements cognitifs, comportementaux et fonctionnels caractéristiques de la MA peuvent être considérés comme coexistant sur un spectre de déclin clinique cumulatif plutôt que comme des processus physiopathologiques distincts (56,74).

Tableau 2 – Exemple de classification courante en 4 stades principaux et symptômes de la MA – Adapté de *Maladie d'Alzheimer : comment la pathologie évolue-t-elle au cours du temps ? (FRM) ; Scharre, 2019 (71,74)*

	Prodrome	Stade léger	Stade modéré	Stade sévère
Troubles cognitifs	Discrètes pertes de mémoire épisodiques (oubli d'un rendez-vous, d'une conversation récente), diminution de la courbe d'apprentissage, perte d'objets / mauvais rangements, difficultés à trouver ses mots, diminution de la perspicacité	Début de la démence, pertes de mémoire fréquentes, répétitions verbales, troubles des fonctions exécutives (résolution de problèmes, prise de décisions, difficultés à se concentrer), troubles de la reconnaissance des objets et des personnes, mauvaise orientation spatio-temporelle, confusion	Aggravation des troubles mnésiques (pertes beaucoup plus fréquentes et perte de la mémoire à long terme), difficultés à reconnaître les proches, difficultés à communiquer, discours incohérents, incapacité à dessiner, perte des repères spatio-temporels	Démence sévère, incapacité à reconnaître les lieux, les proches, perte presque totale de la communication, difficulté à compter jusqu'à 10
Troubles comportementaux	Changement d'humeur, manque de jugement,	Retrait social, apathie, dysphorie, dépression	Agressivité, agitations, troubles de l'alimentation,	Troubles du sommeil, dénutrition, colère,

	irritabilité, diminution de l'engagement		troubles du sommeil, paranoïa, anxiété, déambulation	agressivité, dépression, rejet des soins, hallucinations / idées délirantes, compulsions, gémissements et grognements
Troubles fonctionnels		Début du trouble des fonctions instrumentales, difficultés à conduire, gérer les finances/les achats, faire la cuisine	Diminution significative de l'autonomie, besoin d'assistance pour les activités quotidiennes (s'habiller, se laver, etc.)	Perte totale d'autonomie (incapacité à se laver, se nourrir etc.), incontinence, troubles de la déglutition, perte de la mobilité, chutes, infections

Aujourd'hui encore, le diagnostic de la MA reste difficile et il n'existe pas de test unique pour conclure sans équivoque qu'un patient en est atteint. Le diagnostic de la MA probable est un diagnostic différentiel reposant sur une collaboration multidisciplinaire (médecin traitant puis spécialistes tels que neurologue, gériatre ou psychiatre) et une série d'évaluations médicales et psychiatriques : entretien, examen clinique, évaluation cognitive, évaluation fonctionnelle, imagerie morphologique, examens biologiques, examens neuropsychologiques... (76). En outre, considérant également le caractère progressif des symptômes, ce diagnostic est long à établir et se voit souvent posé tardivement (3,4,7,27,76). De plus, tant que le patient est en vie, il n'est qu'un diagnostic de probabilité bien que les études actuelles montrent que l'IRM et la TEP sont des examens susceptibles de confirmer, pratiquement à 100%, la maladie. Le diagnostic de certitude est quant à lui réalisé post-mortem par autopsie cérébrale (76). Cette affirmation peut toutefois être nuancée car, depuis la fin des années 2000, les progrès de la recherche médicale et de la technologie rendent maintenant possible l'établissement d'un diagnostic non équivoque du vivant du patient (77).

A la suite d'une plainte mnésique émise par le patient, le médecin généraliste traitant conduit ce que l'on appelle « l'évaluation initiale ». Cette évaluation peut se faire en une ou plusieurs consultations et la présence d'un accompagnant, capable de donner des informations fiables, est recommandée le cas échéant. L'évaluation initiale comprend normalement (76) :

- un entretien (son but est d'évaluer le type ainsi que l'origine de la plainte, de reconstituer l'histoire de la maladie et de conditionner la prise en charge éventuelle),
- un examen clinique (pour exclure d'autres maladies et, entre autres, évaluer la capacité sensorielle du patient à passer des test neuropsychologiques),

- une évaluation fonctionnelle (notamment appréciée à l'aide de l'échelle simplifiée des activités instrumentales de la vie quotidienne [IADL simplifiée]),
- une évaluation cognitive globale (menée de manière standardisée à l'aide du *Mini-Mental State Examination* (MMSE) ainsi que d'autres tests brefs de repérage comme le test de l'horloge, des tests de mémoire [épreuve de rappel des 5 mots, *Memory Impairment Screen* (MIS)] ou des tests de fluence verbale...).

En présence d'un trouble cognitif avéré, il est recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS) de mener des examens paracliniques orientés en fonction de l'hypothèse étiologique émise par le médecin traitant. Ces examens paracliniques sont des analyses biologiques (par exemple, un dosage de la vitamine B12, de folates, de la thyroïdostimuline hypophysaire [TSH], un hémogramme, une natrémie, une calcémie, une glycémie, une albuminémie, un bilan rénal, un bilan hépatique, une sérologie, etc. en fonction du contexte clinique) ainsi que des imageries morphologiques (une IRM systématique ou à défaut une tomodensitométrie cérébrale). Ces examens permettent notamment d'écarter une perturbation cognitive (désorientation, troubles de la mémoire, confusion mentale,...) non causée par la MA mais par une carence, une déshydratation, une anémie, une infection, etc. (76).

Après cette évaluation initiale, un diagnostic étiologique doit être établi par les médecins spécialistes. Un nouvel entretien et un nouvel examen clinique viennent compléter ou préciser les éléments transmis par le médecin généraliste. Des évaluations approfondies ainsi que des examens paracliniques spécialisés doivent également être réalisées. Les évaluations neuropsychologique (cognitive), fonctionnelle ainsi que psychique et comportementale peuvent être effectuées dans un centre mémoire ou, en partie, conduites par le médecin généraliste en s'appuyant sur une équipe pluridisciplinaire qualifiée (76).

Le bilan neuropsychologique évalue l'ensemble des fonctions cognitives, notamment la mémoire épisodique et sémantique, l'attention, les fonctions exécutives (planification, inhibition cognitive, flexibilité mentale) ainsi qu'instrumentales (langage, gnosies, praxies). L'utilisation de tests tels que les RL/RI-16 items, RI-48 items¹¹, etc. sont recommandés par la HAS.

¹¹ Les tests du rappel libre/rappel indicé à 16 items et du rappel indicé à 48 items sont des épreuves évaluant la mémoire verbale épisodique avec un apprentissage et comportant un contrôle de l'encodage, des rappels libres et/ou indicés, immédiats et différés ainsi qu'une reconnaissance (76).

L'évaluation fonctionnelle approfondie peut se faire à l'aide d'échelles évaluant les activités de la vie quotidienne telles que l'échelle *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) et l'échelle *Activities of Daily Living* (ADL), mais également à l'aide du test *Disability Assessment for Dementia* (DAD).

L'évaluation psychique et comportementale doit notamment rechercher et apprécier les possibles troubles affectifs, comportementaux ou d'expression psychiatrique (apathie, troubles du sommeil, dépression, anxiété, hallucinations, etc.). Elle peut être structurée à l'aide d'échelle telles que la *Geriatric Depression Scale* (GDS), l'échelle de dysfonctionnement frontal (EDF) ou encore le *NeuroPsychiatric Inventory* (NPI) (76).

Concernant les examens paracliniques spécialisés, l'imagerie morphologique et fonctionnelle par IRM doit être réalisée si elle ne l'a pas été précédemment. La réalisation systématique d'une imagerie par tomographie d'émission monophotonique (TEMP), ou d'une imagerie par TEP n'est pas recommandée pour établir un diagnostic positif de MA. Nonobstant, une TEMP, voire une TEP, peut être demandée en cas de démence atypique, ou s'il existe un doute sur une dégénérescence fronto-temporale ou autre atrophie focale.

D'autres examens paracliniques peuvent être réalisés par des spécialistes dans les cas atypiques ou difficiles. Un électroencéphalogramme (EEG) ou une analyse standard du liquide céphalo-rachidien (LCR) peuvent être recommandés chez les patients avec une présentation clinique rapidement évolutive ou atypique et un dosage des protéines Tau et A β dans le LCR peut être effectué en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients de moins de 65 ans. Pour autant, l'analyse des biomarqueurs n'est aujourd'hui pas autorisée en France hors du cadre de patients ayant la volonté de participer à la recherche. Le génotypage de l'ApoE n'est pas recommandé comme test de dépistage ou comme test diagnostique complémentaire de la MA. Après consentement écrit, la recherche d'une mutation génétique sur les gènes APP, PSEN1 et PSEN2 peut être réalisée chez les patients ayant des antécédents familiaux de démence évocateurs d'une transmission autosomique dominante. Si une mutation a été identifiée chez un patient, un diagnostic présymptomatique peut être réalisé chez les apparentés qui en font la demande (consentement écrit) (76,78).

Le résultat de cette évaluation multidimensionnelle (familiale, cognitive, fonctionnelle, comportementale etc.), définit les objectifs thérapeutiques et sociaux de prise en charge. En principe, et selon les recommandations de la HAS, cette prise en charge, basée sur un diagnostic étiologique complet et de qualité, doit être globale et centrée sur les priorités fonctionnelles du

patient. Elle se doit d'impliquer l'entourage immédiat et de permettre un accès à la recherche et l'innovation (76,79).

À ce jour, il n'existe toujours pas de traitement curatif de la démence. En France, les quatre options thérapeutiques disponibles pour le traitement symptomatique de la MA sont des modulateurs chimiques dont les effets, d'une durée limitée, sont relativement modestes et n'enrayent pas la progression de la maladie. En outre, ces médicaments sont autorisés pour le traitement de la MA dans ses formes légères à sévères alors qu'il n'existe pas encore de médicaments approuvés pour les patients à un stade prodromal ou présentant des troubles cognitifs légers (MCI, *mild cognitive impairment*) (56,80). Nonobstant, certaines données probantes soutiennent l'utilisation de ces médicaments à ces stades précoces (56).

Si ces dernières années des progrès remarquables ont été réalisés dans le diagnostic et la compréhension de la MA, aucune nouvelle prise en charge n'a pour l'instant abouti à une amélioration majeure de l'évolution de cette maladie et aucun nouveau médicament n'a été autorisé dans l'UE depuis plus de 15 ans. Et ce, malgré l'exploration de plusieurs pistes thérapeutiques innovantes visant à retarder ou arrêter la progression de cette dégénérescence. L'espérance de vie après un diagnostic de MA dépend de plusieurs facteurs, dont notamment la gravité de la maladie au moment du diagnostic et l'âge d'apparition de celle-ci. A l'heure actuelle, pour les personnes diagnostiquées aux premiers stades de la maladie, une espérance de vie relativement longue, de 10 à 20 ans ou plus, est possible ; cependant, on constate que la majorité des cas précoces a tendance à évoluer plus rapidement (dans les 3 ans) vers une démence manifeste (27,56,76).

La prise en charge médicamenteuse de la MA se divise en deux approches pharmacologiques :

- Agir sur la voie cholinergique : les anticholinestérasiques
- Agir sur la voie du glutamate : l'antagoniste aux récepteurs NMDA

Une association de ces deux classes de médicaments peut être faite si une baisse d'efficacité d'un traitement en cours est constatée, mais en l'état actuel des connaissances, il n'existe pas d'arguments probants pour recommander une bithérapie.

Il faut également noter que des antidépresseurs, anxiolytiques, antipsychotiques ou anticonvulsivants peuvent également être utilisés pour traiter certains symptômes comportementaux des malades. Par exemple, la rispéridone est approuvée pour le traitement à court terme de l'agressivité persistante chez les patients atteints de MA modérée à sévère (56,80).

Les médicaments anticholinestérasiques sont au nombre de trois (le donépézil, la rivastigmine et la galantamine) et sont utilisés contre les formes légères à modérément sévères de la MA. Ce sont des inhibiteurs réversibles de la cholinestérase centrale qui ont pour objectif de pallier la diminution de l'activité cholinergique en bloquant la dégradation de l'acétylcholine (56,80).

Le seul médicament antagoniste des récepteurs NMDA actuellement autorisé est la mémantine. Il est utilisé contre les formes modérées à sévères de la MA et a pour objectif d'inhiber l'action du glutamate, un neuromédiateur excitateur qui affecte l'apprentissage et la mémoire (56,80).

Malheureusement, leur efficacité limitée associée à des effets indésirables non négligeables (troubles gastro-intestinaux, troubles neuropsychologiques, troubles cardiovasculaires (CV), troubles urinaires, ...) a conduit la HAS à considérer en 2016 que leur service médical rendu était insuffisant pour justifier le maintien de leur remboursement dans la prise en charge de la MA (ils sont totalement déremboursés depuis juin 2018).

En l'absence de pertinence clinique des options médicamenteuses, la HAS demande à ce que les traitements non médicamenteux soient favorisés dans la stratégie thérapeutique et prône la coopération interdisciplinaire et pluriprofessionnelle (79).

Si leur efficacité est encore peu documentée scientifiquement, les options non-médicamenteuses sont nombreuses et ont l'avantage de ne pas présenter d'effet indésirable. Les facteurs protecteurs (activité physique, vie sociale, contrôle des facteurs de risque CV) doivent être intégrés à la prise en charge. Selon les besoins et choix des patients, des consultations avec un orthophoniste, un psychomotricien, un ergothérapeute, un kinésithérapeute, un éducateur sportif peuvent être mises en place. D'autres types d'interventions non médicamenteuses peuvent également être proposées comme des participations à des ateliers de stimulation multisensorielle, de musicothérapie, d'aromathérapie mais également des massages, de la luminothérapie, de la *reminiscence therapy*, de la thérapie assistée d'animaux, etc. (76,80).

Parallèlement, la recherche avance et, par exemple, l'immunothérapie passive a récemment montré des signes d'efficacité pour ralentir le déclin cognitif chez certains patients, bien que des effets indésirables importants puissent survenir. De nouveaux médicaments, tels que le

lecanemab¹² ou le donanemab (déjà approuvés par la FDA, *Food and Drug Administration*), pourraient ainsi arriver sur le marché européen dans un futur proche (3).

Dans la prise en charge globale du patient il est important d'optimiser les interventions non médicamenteuses (la stimulation cognitive, physique et sociale, la nutrition et le bien-être, ...) d'évaluer la pertinence d'un éventuel traitement médicamenteux, de dépister et traiter les comorbidités physiques et psychiques mais également d'informer et soutenir les proches, aidants et soignants (76,79,80). Ainsi, l'approche non médicamenteuse, joue un rôle croissant dans la prise en charge globale des patients atteints de la MA, bien que l'accès à ce type d'interventions puisse être limité par des facteurs logistiques et financiers (3,27,80).

¹² Le Lecanemab (Leqembi ®), bien que déjà approuvé aux États-Unis, en Asie (Chine, Hong Kong, Corée du Sud, Japon), en Israël et au Royaume-Uni, ne sera pas immédiatement accessible aux patients européens. En juillet dernier, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) s'est opposé à son autorisation dans l'union européenne (UE), estimant que le bénéfice clinique observé n'était pas suffisant pour compenser les risques potentiels liés à ce traitement.

III. La maladie de Parkinson (MP)

Décrite pour la première fois avec précision en 1817 par le médecin britannique James Parkinson dans son essai sur la paralysie agitante (*paralysis agitans*)¹³, la maladie de Parkinson – nommée ainsi par le neurologue français Jean-Martin Charcot en 1877 – est en réalité observée depuis des siècles par des médecins qui, rapportant divers symptômes sans parvenir à établir des liens entre eux, n’avaient pas pu caractériser une affection particulière (81,82).

Dès le XIIe siècle AEC, un papyrus égyptien mentionne l’hypersialorrhée d’un dirigeant âgé ; hypersalivation également évoqué dans un traité ayurvédique du Xe siècle AEC comme l’un des symptômes, avec les tremblements et une akinésie, d’une maladie évolutive à laquelle on associait un traitement à base de *Mucuna Pruriens*, un pois des régions tropicales d’Inde et d’Afrique riche en L-dopa. Durant l’Antiquité gréco-romaine, Claude Galien, dans son ouvrage *De locis affectis*, décrivait également des syndromes parkinsoniens, alors nommés *catoche* ou *catalepsie* : troubles posturaux, tremblement au repos, paralysie, ... (83–85).

La MP est une affection neurodégénérative du SNC caractérisée par un dysfonctionnement moteur important et progressif associé à des troubles non-moteurs, dysautonomiques et psychiques, suivis avec le temps d’un réel déclin cognitif, d’une altération handicapante de la marche puis d’une perte complète d’autonomie (86,87).

Dans la vaste majorité des cas les causes de la maladie ne sont pas précisément élucidées et l’on parle de MP idiopathique (MPi). En revanche, lorsque les signes cliniques sont dus à des médicaments, tels que des neuroleptiques ou des antipsychotiques antagonistes de la dopamine, on parle de MP iatrogène ou, plus simplement, de syndrome parkinsonien médicamenteux. Par ailleurs, la MPi est à différencier des syndromes parkinsoniens secondaires, ou symptomatiques, et des syndromes parkinsoniens atypiques (non-MPi), troubles neurodégénératifs pouvant évoquer une MP mais présentant des caractéristiques cliniques non typiques de cette affection. Ce groupe de syndromes comprend entre autres la AMS, la PSP, la DCB et la DCL. Il est également important de distinguer la MP d’autres maladies de mouvements anormaux comme, par exemple, le tremblement essentiel (TE)¹⁴ (86,87).

¹³ Titre original de l’article publié en 1817 : “*an Essay on the Shaking Palsy*”

¹⁴ Le tremblement essentiel se traduit par des tremblements posturaux et d’action intentionnelle ; ils sont habituellement bilatéraux, rapides et absent au repos. Les formes familiales sont majoritaires.

La MP est la deuxième MND la plus fréquente après la MA avec environ 6 millions de malades dans le monde et plus de 250 000 en France ; autour de 1% des plus de 65 ans sont touchés par cette maladie. Cela représente plus de 25 000 nouveaux cas dépistés chaque année en France ; c'est la première cause de syndrome parkinsonien. Chez l'adulte, elle représente également une des principales sources de handicap moteur d'origine neurologique après les accidents vasculaires cérébraux. En France, il est estimé qu'entre 1990 et 2015 le nombre de parkinsoniens a plus que doublé. Avec le vieillissement continu de la population et l'amélioration de la survie des malades, la prévalence de la MP devrait de nouveau doubler entre 2015 et 2030¹⁵ ; à cette date, environ 0,8% de la population âgée de plus de 45 ans sera probablement atteinte de la MP (42,86–90).

Moins de 15% des cas sont héréditaires¹⁶ et seuls 5% ont une origine génétique impliquant un unique gène causal . En effet, dans la majorité des cas les patients présentent une forme sporadique de la MP, c'est-à-dire non-familiale. Les formes héréditaires, se caractérisent par une transmission autosomique, dominante ou récessive, et par une apparition précoce – avant 50 ans, voire avant 40 ans – des symptômes (3,42,87–89). Bien que considérées comme non héréditaires, les formes « apparemment » sporadiques semblent souvent comporter une prédisposition génétique. Et si l'étiologie de la MP reste incertaine, on suppose une origine multifactorielles impliquant une combinaison de facteurs environnementaux et de susceptibilité génétique (86,87,89):

- L'âge est l'un des facteurs de risque principaux. La MP touche majoritairement les personnes de plus de 60 ans ; son incidence et sa prévalence augmentent en continue entre 45 et 80 ans, atteignent un pic entre 85 et 89 ans, puis diminuent. Pour autant, bien que très rare avant 45 ans, la MP ne touche pas exclusivement les personnes âgées puisque qu'environ 15% des malades ont moins de 60 ans (88,89,91).
- L'environnement, les lieux de vie et la profession sont des facteurs de risque majeurs. Un habitat en milieu industriel ou rural, un travail de soudeur ou agricole, favorisent l'exposition aux solvants organiques, aux métaux lourds (plomb, mercure, ...) et aux agents phytosanitaires (pesticides organochlorés, ...), qui accroissent nettement les risque de développer une MP. Cette affection est d'ailleurs reconnue comme maladie

¹⁵ Selon les estimations de l'INSERM le nombre de parkinsoniens devrait augmenter de 56% entre 2015 et 2030.

¹⁶ Pour les patient d'origine juive ou nord-africaine les formes familiales sont plus fréquentes (87).

professionnelle par le Régime agricole. En outre, de récentes études ont mis en évidence chez les patients un microbiote intestinal atypique qui soutient la possibilité d'une origine exogène environnementale ou infectieuse de la MP. D'autres facteurs environnement liés au mode de vie accroissent également les risques d'appariation d'une MP : les traumatismes crâniens, les micro accidents vasculaires cérébraux, les infections virales endommageant le cerveau, la consommation de certains médicaments, de certaines plantes médicinales traditionnelles ou d'eau de puits, ... (86–89,91,92).

- Le génome, depuis la fin des années 90 plusieurs facteurs génétiques (responsables à eux seuls d'une MP) ou de susceptibilité génétiques (augmentant uniquement la probabilité de développer cette maladie) ont été découverts, en particulier dans les formes familiales et les rares cas de formes précoces « apparemment sporadiques ». Des études de liaison génétique, réalisées notamment dans de grandes familles atteintes, ont permis d'identifier une vingtaine de gènes et loci associés à des formes monogéniques de la MP. La mutation G2019S du gène LRRK2¹⁷ est, malgré sa pénétrance réduite, l'une des plus fréquentes des formes autosomiques dominantes. Dans ces formes, nous pouvons également citer en exemple les gènes et loci SNCA/PARK1 et PARK4, UCHL1/PARK5, LRRK2/PARK8, GIGYF2/PARK11, Omi/HTRA2/PARK13 et VPS35. Les gènes et loci Parkine/PRKN¹⁸, PINK1/PARK6, DJ-1/PARK7 et ATP13A2/PARK9 – par exemple – ont quant à eux pu être associés à des formes autosomiques récessives. À côté de ces formes monogéniques, une centaine de variants de susceptibilité génétiques a été identifiée grâce aux études d'association pangénomique. Les principaux variants se situent aux niveaux des gènes LRRK2, MAPT et SNCA¹⁹. Par ailleurs, présentes dans 5 à 15% des cas de MP, les mutations hétérozygotes du gène GBA²⁰ en font l'un des facteurs de susceptibilité génétique les plus importants (87,89,93).
- Le sexe, les hommes étant 1,5 à 2 fois plus touchés que les femmes et des différences dans la progression et l'expression clinique de la maladie ayant été observées. Ainsi, la

¹⁷ Le gène Leucine-rich kinase 2 (LRRK2) code pour une enzyme précédemment connue comme la dardarine.

¹⁸ Anciennement PARK2, le gène Parkin RBR E3 Ubiquitin Protein Ligase (PRKN) est la cause la plus fréquente de forme autosomique récessive de la MP et les variants de ce gène sont retrouvés dans environ 50 % des formes précoces (début avant 40 ans) en Europe (93).

¹⁹ Certains gènes, tels que LRRK2 et SNCA, sont à la fois impliqués dans les formes monogéniques et sporadiques de la MP.

²⁰ Bêta-glucocerebrosidase 1 et Bêta-glucocerebrosidase 2.

MP – d'origine multifactorielle – serait également influencée par le profil hormonal du patient. En effet, certaines données suggèrent une incidence similaire chez les hommes et les femmes ménopausées. S'il existe des résultats d'études qui soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'exposition aux œstrogènes jouent un rôle dans la susceptibilité à la MP, leur effet neuroprotecteur reste complexe à démontrer (94,95).

Biologiquement, la MP se caractérise par une protéinopathie typique (une synucléinopathie) et une neurodégénérescence sélective des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatale au niveau de la substance noire compacte du mésencéphale. Ces neurones sont le lieu de production de la dopamine, un neurotransmetteur primordial dans la motivation, la sensation de bien-être général et le contrôle des mouvements (90).

Les corps de Lewy, lésions cérébrales caractéristiques des synucléinopathies telles que la MP, apparaissent à la suite d'une accumulation pathologique d'agrégats de la protéine α -synucléine. Physiologiquement, cette protéine – à l'état monomérique et soluble – joue un rôle essentiel dans le développement des fonctions cognitives. Dans la MP, son agrégation anormale dans le soma des neurones dopaminergiques du tronc cérébral en oligomères, protofibrilles et fibrilles insolubles conduit à la formation des corps de Lewy entraînant une dégénérescence neuronale progressive et – pour le moment – irréversible. Par ailleurs, il est important de noter que ces amas fibrillaires toxiques se propagent d'un neurone à l'autre à la manière d'un agent infectieux, du bulbe olfactif au néocortex en passant par le mésencéphale (Figure 4). Avec la mort des neurones dopaminergique, on observe une dépigmentation de la substance noire en raison de l'absence de dopamine et un arrêt de la libération de ce neurotransmetteur dans le striatum provoquant son atrophie. À l'état physiologique, il existe au niveau du système nigrostrié un équilibre entre les voies ascendantes dopaminergiques et les voies descendantes cholinergiques. Dans le cas de la MP, on observe – en raison de l'insuffisance du système

dopaminergique – un déséquilibre entre ces deux voies qui se traduit par une hyperactivité de la voie cholinergique responsable des perturbations motrices des patients (8,42,90,96,97).

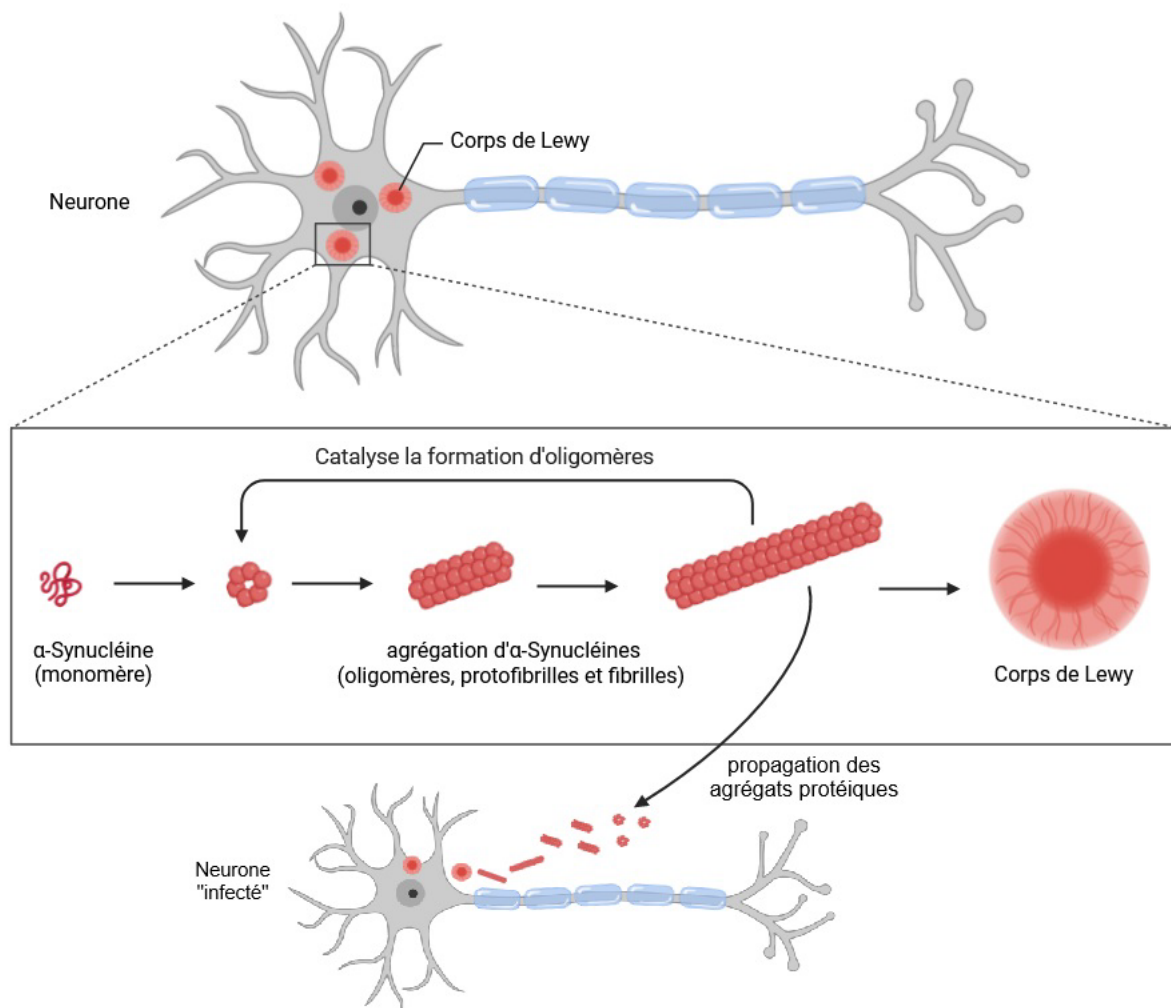


Figure 4 – Lésions tissulaires cérébrales de la MP : formation des agrégats d' α -synucléines et des corps de Lewy – Adaptée de Prajjwal et al., 2024 (97)

Bien qu'elle se caractérise le plus souvent par des tremblements de repos, un ralentissement général des mouvements et une rigidité musculaire, la MP n'est pas uniquement un trouble moteur. En effet, elle affecte également des fonctions non motrices telles que l'humeur, les sensations, le sommeil, la cognition ou encore la fonction gastro-intestinale (86).

Les principaux symptômes moteurs de la MP apparaissent de façon variable selon les patients (par exemple, environ 30% des parkinsoniens ne présentent pas de tremblements au repos) lorsque 50 à 70 % des neurones de la voie nigrostriée sont détruits. Leur apparition coïncide notamment avec la diminution des niveaux de dopamine dans la partie postérieure du putamen (région motrice du striatum). Au départ, ces symptômes moteurs sont majoritairement unilatéraux, sinon asymétriques. Selon les régions, plutôt francophones ou anglophones, on

parle volontiers de « triade » de symptômes typique (akinésie-rigidité-tremblement) ou de « *four cardinal symptoms* » : *tremor, bradykinesia, rigidity and postural instability*.

L'akinésie est une difficulté d'initiation des gestes qui sont souvent lents (bradykinésie) et rares (hypokinésie). Elle se manifeste principalement dans les mouvements automatiques et fins tels que la marche, l'écriture ou les mimiques (hypomimie faciale).

La rigidité dite plastique, ou hypertonie extra-pyramidale, correspond à un surcroît involontaire de tonus musculaire entraînant aux niveaux des membres une résistance constante à la mobilisation passive. Cette résistance cède par à-coups, à l'image d'une « roue dentée », et peut être douloureuse. Touchant premièrement les fléchisseurs, la raideur musculaire est notamment la cause de déformations typiques telles que celle du « tronc fléchi » des parkinsoniens (camptocormie).

Les tremblements de la MP sont des tremblements de repos qui disparaissent normalement lors de mouvements volontaires. Asymétriques et inconstants, en particulier au début de la maladie, ils sont aggravés par une activité intellectuelle ou émotionnelle.

L'instabilité posturale – qui se manifeste généralement tôt dans les syndromes parkinsoniens atypiques – arrive plus tardivement dans la MP. Provoquée par la perte des réflexes posturaux, elle est fréquemment source de chutes.

Des changements vocaux (dysarthrie, monotonie, hypophonie, ...) surviennent communément – chez près de 75 % des patients – et plutôt précocement. En effet, la parole nécessite une coordination fine et précise des muscles du larynx et de la bouche (85,87–90).

Concernant plus de 70 % des parkinsoniens, il est également crucial de connaître et d'identifier les symptômes non moteurs (SNM) qui constituent généralement les premiers signes de la maladie et peuvent parfois devenir plus invalidants que les troubles moteurs eux-mêmes. Les principaux SNM observés proviennent de troubles du sommeil ainsi que de troubles sensoriels, dysautonomiques et neuropsychiatriques.

Les troubles du sommeil, parfois conséquences d'autres symptômes, peuvent se manifester entre autres par des insomnies, de l'apnée du sommeil, une somnolence diurne et surtout des troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP ou *rapid eye movement [REM] sleep behaviour disorder*, RBD en anglais). Ces TCSP correspondent à une perte de l'atonie caractéristique de la phase REM et à une extériorisation (cris, gestes souvent brusques et violents) par les patients de leurs rêves, le plus souvent des cauchemars.

Les parkinsoniens doivent également faire face à des perturbations sensorielles telles qu'une diplopie, une hyposmie – ou d'autres troubles de la vision et de l'odorat – ainsi qu'à des

douleurs. En effet, en dehors des douleurs liées aux symptômes moteurs, des paresthésies ou des dysesthésies (fourmillements, picotements, sensations de brûlures, ...) peuvent apparaître. La dysautonomie, dysfonctionnement du système nerveux autonome, liée à la MP se traduit le plus souvent par une hypotension orthostatique (malaises, asthénie, chutes, ...), des troubles digestifs et génito-urinaires (dysphagie, hypersialorrhée, constipation, impériosité mictionnelle, nycturie, dysfonction érectile, ...), ou encore une hyperhidrose.

Par ailleurs, jusqu'à 60 % des patients présenteraient une dermatite séborrhéique.

Bien que principalement observés à un stade avancé, des déficits cognitifs peuvent être présents dès le début de la MP. Allant d'une légère détérioration des fonctions exécutives à une démence, ces troubles de l'attention, de l'organisation, de la planification, de la mémoire, etc. concernent la vaste majorité des patients.

La plupart des parkinsoniens sont également rapidement touchés par des troubles psychiques tels qu'une dépression, une anxiété ou une apathie. Contrairement à une idée reçue, les syndromes anxio-dépressifs seraient un symptôme direct et concerneraient tous les stades de la maladie. Pouvant se déclencher plusieurs années avant le diagnostic, ils ne seraient pas uniquement une réaction face à l'annonce, à la manière dont le patient apparaît au sein de son entourage ou à la prise de conscience de son état. Il est aussi possible pour certains parkinsoniens de développer, plus tardivement ou à cause de médicaments, d'autres troubles psychiques tels que des addictions, des troubles du contrôle des impulsions ou une psychose accompagnée d'hallucinations (85,87–90,98).

En résumé, la MP débute par une phase prodromique caractérisée par des SNM – quelques symptômes moteurs très discrets peuvent aussi être présents – puis les premiers troubles moteurs typiques (triade) apparaissent avant l'arrivée plus tardive de troubles cognitifs. Cette maladie évoluant avec le temps et ses symptômes s'aggravant, des classifications permettant d'évaluer la progression de la gêne fonctionnelle ont été établies (Tableau 3).

Il existe plusieurs stadifications de la MP (par exemple, en 5 stades [stades de Hoehn et Yahr, modifiés par Larsen et coll. (1983) et inclus dans l'échelle UPDRS, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*], en 4 phases [début, état, avancée, tardive ou déclin] selon la HAS, en 3 grandes phases [précoce, intermédiaire, avancée – ou encore – précoce, compliquée, tardive], en 6 stades de propagation de l' α -synucléine [stades de Braak et al., 2003] ...) (85,87,89,99).

La classification en 5 stades suivante est l'une des plus fréquentes :

- stade I : premiers SNM et signes unilatéraux, pas d'impact sur la vie quotidienne
- stade II : symptômes toujours unilatéraux, commencent à entraîner une gêne
- stade III : signes bilatéraux, posture modifiée mais autonomie conservée, sans handicap grave

- stade IV : handicap sévère, marche possible mais autonomie limitée
- stade V : marche impossible (fauteuil roulant, alitement), perte complète de l'autonomie

Tableau 3 – Exemple de classification courante en 4 stades et symptômes principaux de la MP – Créé à partir de Poewe et al., 2017 ; Aubignat et al., 2021 ; INSERM et al., 2022 ; Hausser-Hauw, 2022 (85,89,98,99)

	Prodrome	Phase précoce	Phase intermédiaire	Phase avancée
SNM	Hyposmie, constipation, TCSP, insomnies, troubles de l'humeur, dépression, anxiété, vision trouble, troubles érectiles, hyperhidrose	Somnolence diurne, asthénie, douleurs, troubles cognitifs légers, apathie, ptyalisme	Hypotension orthostatiques, dysphagie, troubles urinaires, troubles sensoriels	Démence, psychose avec hallucinations visuelles voire auditives, addictions, comportements impulsifs
Troubles moteurs	Rythme plus lent, asymétrie de la marche, hypomimie	Tremblements de repos, rigidité, akinésie, bradykinésie, asymétrie des membres et réduction de l'amplitude des gestes, micrographie	Fluctuations, dyskinésies, instabilité posturale, déformations axiales, dystonie, hypophonie, dysarthrie, autonomie limitée	Troubles sévères de la marche (fauteuil roulant), <i>freezing</i> , chutes très fréquentes, perte totale d'autonomie

Aujourd'hui encore, la MP reste difficile à diagnostiquer et il n'existe pas de test spécifique permettant de conclure sans équivoque qu'un patient en est atteint. Le diagnostic de la MP probable est essentiellement basé sur un examen clinique réalisé par un médecin traitant puis un neurologue²¹ en s'appuyant sur des échelles d'évaluation (par exemple, stades de Hoehn et Yahr, échelle UPDRS, échelle des symptômes non moteurs, échelle d'évaluation cognitive, ...) (24,85–87,90,99,100).

Le diagnostic clinique de la MP se fonde sur l'apparition asymétrique d'une akinésie – ou bradykinésie, ou hypokinésie – associée à l'un des signes moteurs suivants : tremblement au repos, rigidité avec signe de la roue dentée, instabilité posturale, voire dystonie focalisée de la main ou du pied avant 40 ans.

La présence de symptômes non moteurs évocateurs de la MP, tels qu'une constipation, une apathie, des troubles du sommeil, une hyposmie, une dépression, des douleurs, etc., peut venir conforter le diagnostic probable. Il en va de même concernant l'absence d'autres étiologies et

²¹ La prise en charge de la MP doit comprendre l'identification, le diagnostic et le traitement de cette maladie avec le recours systématique à un neurologue. Le médecin généraliste doit adresser systématiquement le patient à un neurologue, avant traitement, pour évaluation et si possible confirmation diagnostique (87).

de critères d'exclusion qui oriente sur des diagnostics alternatifs tels qu'un parkinsonisme atypique, un tremblement essentiel, etc. Ces critères d'exclusion systématique incluent des preuves cliniques ou d'imagerie (par exemple, des signes pyramidaux, des syndromes cérébelleux : ataxie des membres, anomalie oculomotrices, ...).

Certains *red flags* doivent évoquer d'autres affections mais n'excluent pas automatiquement une MP. À un stade précoce de la maladie, nous pouvons citer, par exemple, une dysphonie ou dysphagie sévère, des signes bilatéraux, des chutes fréquentes, une dysautonomie très sévère, etc. Par ailleurs, une évolution très rapide ou, au contraire, pas d'évolution des symptômes amèneront également à reconsidérer le diagnostic de MP. Bien que non systématique, l'examen par imagerie médicale (IRM, scanner cérébral) peut permettre d'exclure d'autres conditions le cas échéant.

Ce diagnostic clinique nécessite un examen minutieux et un entretien complet, ainsi que le suivi de l'évolution des symptômes au fil du temps ; l'absence de signes atypiques (*red flags*), une évolution lente et progressive et une bonne réponse à la dopathérapie²² conforteront l'identification de la MP. La combinaison de la triade typique associée à un début asymétrique et à l'absence de *red flags* augmente la valeur prédictive positive (VPP) du diagnostic clinique de MPi à 90 % (42,85–87).

Cependant, les cliniciens ont, encore à ce jour, du mal à établir un diagnostic clinique correct du vivant du patient, notamment à un stade précoce de la maladie. En effet, la détection des symptômes s'avère longue et complexe car ils apparaissent de façon insidieuse et présentent une évolution intermittente. Ainsi, malgré les progrès continus, le diagnostic clinique de la MP est toujours associé à un taux d'erreur relativement élevé. D'après certaines études, 15 – 20% des patients avec une MP auraient été mal diagnostiqués (ce chiffre pouvant s'élever à près de 75% pour les patients n'ayant pas encore été traités ou n'ayant pas répondu aux traitements). Selon une étude, le diagnostic clinique de la MP aurait une sensibilité de 88% et une spécificité de 68%. Mais ces valeurs peuvent varier en fonction de l'expérience du médecin (8,23,40,87,101–103). Les cliniciens doivent être conscients de cette faible spécificité, en particulier en début de maladie, prendre en compte cette incertitude au moment de l'annonce et reconsidérer le diagnostic régulièrement (au minimum tous les 6 à 12 mois). A ce jour, il n'existe pas d'examen paraclinique diagnostique de référence pour cette maladie. Un diagnostic formel de la MP pourra être confirmé après plusieurs années, avec l'épuisement de 60 à 80%

²² Pour autant, selon la HAS, les cliniciens ne doivent pas recourir à des tests de provocation aiguë par l'apomorphine et la lévodopa pour le diagnostic différentiel des syndromes parkinsoniens (87).

des neurones dopaminergiques, mais le diagnostic de certitude ne peut être réellement posé que par des examens pathologiques post-mortem (37,38,40,86,87).

Le traitement de la MP n'étant pas une réelle urgence, – à ce jour aucun médicament ne freine la progression de la dégénérescence – la HAS recommande de systématiquement recueillir un avis spécialisé avant de débiter la prise en charge thérapeutique. Cela permet au neurologue d'évaluer correctement le patient, sans que certains signes physiques soient masqués, et de confirmer, ou non, le diagnostic. Pour autant, la HAS stipule également que, si le diagnostic est attesté, le médecin doit clairement expliquer au patient l'intérêt d'une prise en charge précoce de la MP. En principe, et selon les recommandations de la HAS, cette prise en charge doit être générale et multidisciplinaire ; elle doit permettre d'assurer l'éducation thérapeutique du patient, d'identifier et gérer les symptômes moteurs et non moteurs mais également les troubles axiaux, de répondre aux besoins en soins palliatifs le cas échéant, et ce sans oublier de tenir compte des aidants (87).

À ce jour, il n'existe toujours pas de traitement curatif de la MP. Le traitement de cette maladie est principalement symptomatique ; il vise à compenser le déficit en dopamine et à améliorer la qualité de vie des patients. En France, diverses options thérapeutiques sont disponibles, incluant des traitements médicamenteux et non médicamenteux.

Le traitement pharmacologique de la MP repose sur la modulation de la transmission dopaminergique. Plusieurs classes de médicaments sont disponibles, chacune avec ses mécanismes d'action spécifiques et ses avantages selon les stades de la maladie.

La lévodopa (L-DOPA), traitement de référence pour la MP, est considéré comme le plus efficace pour soulager les symptômes moteurs. La lévodopa est un précurseur direct de la dopamine, capable de traverser la barrière hémato-encéphalique où elle est convertie en dopamine active. En raison de sa dégradation rapide par la dopa-décarboxylase périphérique, elle est administrée en combinaison avec un inhibiteur de cette enzyme (carbidopa ou benserazide) pour augmenter sa biodisponibilité cérébrale et réduire les effets indésirables périphériques, tels que les nausées ou vomissements. Si la lévodopa reste le traitement de choix, elle présente néanmoins des limites. À long terme, son efficacité diminue, et des complications motrices, telles que les fluctuations (« phénomène on-off ») et les dyskinésies induites par la lévodopa, peuvent apparaître et nécessiter des ajustements thérapeutiques (Figure 5). Pour ces

raisons, ce médicament n'est donné que lorsque les troubles neurologiques handicapent le patient, que la gêne fonctionnelle est marquée (85,87,104).

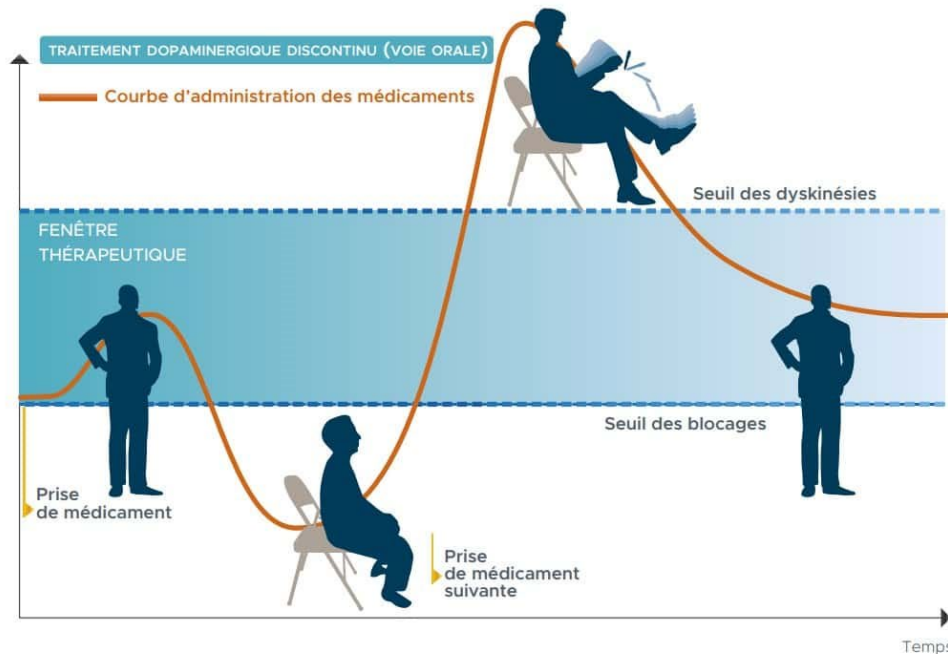


Figure 5 – Phénomènes on-off liés au traitement médicamenteux dopaminergique – Reproduit de chu-media.info, crédit : CHU de Rennes

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (IMAO-B), comme la sélégiline et la rasagiline, ralentissent la dégradation de la dopamine endogène et exogène, augmentant ainsi sa concentration au niveau synaptique. Ces médicaments sont utilisés seuls en début de maladie ou en association avec la lévodopa pour prolonger son effet. Ils ont l'avantage d'avoir un profil de tolérance favorable et sont associés à une réduction modérée mais significative des symptômes moteurs. Leur effet dopaminergique est certes moins marqué que celui de la lévodopa mais ils seraient neuroprotecteurs et capables de freiner l'évolution de la maladie (85–87,99,104).

Les agonistes dopaminergiques (piribénil, pramipexole, ropinirole, rotigotine, apomorphine) agissent en stimulant directement les récepteurs de la dopamine dans le cerveau. Bien qu'ils soient moins puissants que la lévodopa, ils ont l'avantage de causer moins de dyskinésies à long terme et sont souvent utilisés chez les patients jeunes en début de maladie, notamment en cas d'efficacité insuffisante des IMAO-B. Ils peuvent également être prescrits en complément de la lévodopa pour atténuer les fluctuations motrices. Cependant, comme tout médicament, ces traitements ne sont pas dénués d'effets indésirables, notamment psychiatriques (hallucinations, confusion) et comportementaux (troubles du contrôle des impulsions, comme l'hypersexualité,

le jeu pathologique ou l'achat compulsif) ; ils nécessitent donc une surveillance attentive (85,87,99,104).

L'amantadine possède également des propriétés antiparkinsoniennes. Elle est principalement utilisée pour traiter les dyskinésies induites par la lévodopa. Son mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé, mais elle semble agir à la fois en augmentant la libération de dopamine et en bloquant les récepteurs NMDA du glutamate (85–87,99,104).

Dans la MP, si les niveaux sont bas, ceux d'acétylcholine sont, à l'inverse, trop élevés. Des anticholinergiques (trihexyphénidyle, bipéridène, tropatépine) sont ainsi principalement utilisés pour contrôler les tremblements au repos, un symptôme parfois résistant à la lévodopa. Cependant, leur utilisation est limitée en raison de leurs effets secondaires cognitifs (confusion, troubles de la mémoire) et du risque de syndrome anticholinergique chez les patients âgés (85,87,99,104).

Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), comme l'entacapone, l'opicapone et le tolcapone, empêchent la dégradation de la lévodopa, augmentant ainsi la quantité de dopamine disponible. Ils sont prescrits en complément de la lévodopa pour prolonger sa durée d'action et réduire les fluctuations motrices. Leur utilisation est toutefois associée à un risque accru de dyskinésies et de diarrhées voire d'hépatotoxicité dans le cas du tolcapone (aujourd'hui moins utilisé) (85,87,99,104).

Des médicaments spécifiques pour traiter les symptômes non moteurs sont aussi souvent prescrits durant la prise en charge de la MP. Par exemple, la midodrine peut être utilisée contre l'hypotension orthostatique ; les troubles urinaires peuvent être gérés avec des anticholinergiques comme l'oxybutynine ; la prescription de toxine botulique peut être envisagée contre la stase salivaire ou la dystonie des orteils. Des anxiolytiques, des antidépresseurs et des hypnotiques peuvent également être administrés en cas d'anxiété, d'épisode dépressif caractérisé ou de troubles du sommeil (85,99,104).

En complément des traitements médicamenteux, plusieurs interventions non pharmacologiques sont disponibles pour améliorer les symptômes de la MP, en particulier chez les patients résistants aux médicaments ou souffrant de complications motrices.

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est une technique de neurochirurgie fonctionnelle qui consiste à implanter des électrodes dans certaines régions du cerveau. Ces électrodes délivrent des impulsions électriques modulant l'activité neuronale anormale dans ces régions, permettant un contrôle plus fin des symptômes moteurs. Cette intervention est généralement proposée aux patients dont la réponse aux médicaments devient insuffisante ou imprévisible, en particulier ceux souffrant de fluctuations motrices sévères ou de dyskinésies. Bien que la SCP améliore significativement la qualité de vie, elle ne ralentit pas la progression de la maladie et peut être associée à des risques chirurgicaux et des complications neuropsychiatriques. Par ailleurs son accès reste limité, environ 500 patients seulement sont opérés chaque année en France alors qu'ils seraient cinq fois plus à être éligibles, selon les spécialistes (3,85,99,104).

Les thérapies de rééducation, telles que la kinésithérapie, l'ergothérapie et l'orthophonie, jouent un rôle central dans la prise en charge des patients parkinsoniens. Elles aident à améliorer la mobilité, l'équilibre, la respiration ainsi que la qualité de la parole et ont l'avantage de ne pas présenter d'effet indésirable. Ces thérapies non médicamenteuses sont souvent adaptées individuellement aux besoins et à l'état fonctionnel de chaque patient. Les troubles psychiatriques, fréquents dans la MP, nécessitent le plus souvent un soutien psychologique adapté. La thérapie cognitive et comportementale (TCC) peut être bénéfique pour traiter les symptômes de dépression et d'anxiété, tandis que le soutien social et les groupes de parole apportent un environnement où les patients et leurs proches peuvent partager leurs expériences et trouver des solutions adaptées aux défis quotidiens. Bien sûr, les facteurs protecteurs (activité physique, vie sociale, contrôle des facteurs de risque) doivent être intégrés à la prise en charge le plus tôt possible (3,85,87).

En parallèle, des recherches intensives sont en cours pour développer des thérapies capables de ralentir ou d'arrêter la progression de la maladie. Par exemple, le lixisénatide (une molécule actuellement utilisée dans le traitement du diabète de type 2) a récemment montré un impact indiscutable sur la progression de la MP. Parmi les voies explorées, on trouve les approches neuroprotectrices, visant à protéger les neurones dopaminergiques de la dégénérescence, et des thérapies cellulaires, comme des greffes de cellules souches qui visent à restaurer la fonction dopaminergique. Des études cliniques sont en cours pour évaluer des traitements innovants, tels que des thérapies géniques ou encore des molécules modulant l'accumulation anormale de la protéine α -synucléine (3,27,85,99,105).

IV. Le dilemme éthique posé par le diagnostic précoce des MND

« Soigner les gens, ce n'est pas seulement rechercher les causes de leurs maladies, c'est leur donner l'espoir que demain sera mieux qu'hier. »

Guillaume Musso

Introduction

Comme expliqué précédemment, les symptômes cliniques caractéristiques d'une MND surviennent tardivement alors que les lésions cérébrales, qui progressent parfois depuis deux décennies, sont déjà très importantes (85,106,107).

Dans la MP un ensemble de signes cliniques avant-coureurs (prémoteurs) peuvent être reconnus relativement précocement et caractériser un prodrome. Dans la MA, une phase présymptomatique ou paucisymptomatique peut être détectée par des biomarqueurs ou par l'imagerie cérébrale qui permet de visualiser des lésions histologiques chez des personnes cliniquement saines. Aussi, l'idée serait de proposer à la population à risque un diagnostic précoce de ces maladies afin d'arrêter précocement leur progression et de débiter une prise en charge des patients le plus tôt possible (27,76,106). Mais, sans traitement curatif, cette ambition soulève actuellement d'importants dilemmes éthiques.

Par ailleurs, les nombreuses études pangénomiques ayant permis d'associer un ensemble de polymorphismes à certaines MND, le génotypage peut intégrer une démarche diagnostique ou de dépistage (dans les formes familiales) et participer à l'établissement d'un pronostic de développer une maladie. Si les avancées de la bio-informatique ne permettent pas à ce jour de calculer un pourcentage de risque de déclarer une MND, cela semble devoir arriver dans un avenir proche et soulève, là encore, de nouvelles questions éthiques (27,76).

Par conséquent, la temporalité et les modalités d'un dépistage ou d'un diagnostic ainsi que de l'annonce revêtent des enjeux majeurs (108).

S'il peut être enthousiasmant et motivant de trouver de nouveaux moyens de détecter précocement la MA et la MP, il convient toutefois de se demander si la démarche est déontologique. La recherche dans ce domaine répond-t-elle uniquement à une soif de connaissance, voire de reconnaissance, des scientifiques ou apporte-t-elle un réel bénéfice aux patients ?

La précocité et la précision du diagnostic sont sans doute cruciales pour la recherche et la médecine mais pourraient sembler secondaires d'un point de vue familial et sociétal (108).

Ainsi, afin de répondre à la question posée dans cette thèse, à savoir la faisabilité et la pertinence d'un diagnostic précoce de la MA et la MP basé sur l'odeur des patients, il semble essentiel de se questionner sur le besoin et le bienfondé d'une intervention précoce en l'absence de traitement curatif. C'est pourquoi une brève présentation des discussions et enjeux éthiques découlant de la possibilité d'un dépistage ou d'un diagnostic de plus en plus précoce des MND sera faite dans cette partie.

Discussion éthique

Tout d'abord, afin d'avoir une vision complète et de pouvoir discuter de la pertinence d'un diagnostic précoce, il semble important d'évoquer les conséquences d'un diagnostic tardif. En effet, certains participants au débat sur la question, comme le gériatre O. Drunat²³, n'hésitent pas à déclarer qu'ils sont « davantage soucieux des conséquences du diagnostic tardif que de celles du diagnostic précoce. » (106). Le diagnostic tardif des MND représente une véritable perte de chance à la fois pour les patients et leur entourage (109). L'identification tardive d'une MND ne permet pas la mise en œuvre rapide de mesures sociales d'assistance et de protection. Pour de nombreux experts, l'errance thérapeutique avant l'accès à la consultation de diagnostic augmente les risques pour le patient (accidents domestiques ou de la route, problèmes d'observance ...), entraîne des coûts supplémentaires à la fois individuels (mauvaise gestion financière ...) et collectifs ainsi qu'une moins bonne prise en charge (Les données disponibles montrent que plus le diagnostic arrive tard, lorsque le patient a perdu toute autonomie, moins ce dernier est en capacité de consentir non seulement au diagnostic et aux soins proposés, mais également à une participation à la recherche et, contre-intuitivement, moins il est accompagné par des aidants alors que dans sa situation les décisions devraient reposer sur une personne de confiance) (106,108,109).

Par ailleurs, comme les processus neuropathologiques sous-jacents débutent des années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques, l'échec global des médicaments actuels à ralentir, voire stopper, la progression des MND serait, pour beaucoup, dû à une administration trop tardive (78,110). On pourrait même se questionner sur l'éthique de débiter tardivement un traitement susceptible de provoquer des effets indésirables lourds en sachant que son efficacité sera au mieux modeste (106).

²³ Dr Olivier Drunat, médecin gériatre, chef de service de neuro-psycho-gériatrie, Hôpital Bretonneau HUPNVS, AP-HP (106).

Au contraire, une intervention médicamenteuse précoce, avant les premiers signes cliniques, pourrait s'avérer particulièrement prometteuse car elle permettrait le démarrage d'un traitement neuroprotecteur avant une perte trop importante de neurones (23,56,110). Ainsi, la détection des sujets présymptomatiques à risque de développer une MND offre la possibilité de tester de futurs traitements sur ceux qui sont les plus susceptibles d'en bénéficier (106,110). Cela marquerait un tournant dans la recherche thérapeutique, la prise en charge devenant présymptomatique et préventive (78).

Pour l'instant, bien que des études sur les animaux confirment cette intuition, le bénéfice d'un traitement médicamenteux des personnes atteintes de lésions corticales en l'absence de symptômes reste inconnu. Mais cette hypothèse est actuellement testée dans la MA pour deux immunothérapies (donanemab et lecanemab) ayant précédemment montré une certaine efficacité chez des malades atteints de symptômes légers (efficacité prouvée dans l'élimination des plaques amyloïdes mais peu évidente dans l'amélioration des symptômes cliniques). La population traitées dans ces deux essais cliniques de phase 3^{24,25} présente des fonctions cognitives normales associées à la présence d'un biomarqueur (Tau ou A β) évocateur de lésions tissulaires ; les premiers résultats sont attendus pour 2027 et 2029, respectivement (3,111).

Si désormais les chercheurs cliniciens semblent concentrer davantage d'investissements dans la recherche de traitements ciblant les formes présymptomatiques de MND, ils n'en négligent pas pour autant l'importance de découvrir de nouveaux traitements pour les cas symptomatiques (111). A cette fin, le diagnostic précoce et l'étude des formes débutantes de MND, y compris à des stades présymptomatiques, pourraient présenter un intérêt scientifique majeur ; l'amélioration des connaissances sur ces affections, l'élucidation des mécanismes en jeu au début des processus de dégénérescence et l'identification de nouveaux biomarqueurs pouvant contribuer à la mise au point de stratégies thérapeutiques innovantes (106).

Bien sûr, tout le monde ne partage pas cet avis et la communauté scientifique est plutôt divisée sur le sujet. Pour certains, l'échec des anticorps contre les peptides A β et les plaques séniles invalide l'hypothèse amyloïde. Le plus souvent, si le rôle de l'APP dans le déclenchement de

²⁴ Eli Lilly and Company. « A Study of Donanemab versus Placebo in Participants at Risk for Cognitive and Functional Decline of Alzheimer's Disease ». Clinical trial registration. NCT05026866. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05026866), 07 mai 2024. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05026866>

²⁵ Eisai Inc. « AHEAD 3-45 Study: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Treatment With Lecanemab in Participants with Preclinical Alzheimer's Disease and Elevated Amyloid and Also in Participants with Early Preclinical Alzheimer's Disease and Intermediate Amyloid ». Clinical trial registration. NCT04468659. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04468659), 07 mai 2024. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04468659>

la MA est admis par ce camp, la responsabilité des peptides A β n'est pas prouvée pour eux et l'intervention d'autres produits de clivage serait plausible. Ainsi, pour ces personnes, malgré les avancées récentes, l'horizon thérapeutique de la MA, mais également des autres MND, demeure incertain à court terme (106,111).

En outre, il subsiste également des incertitudes de diagnostic cliniques associées à une difficulté de prédire l'évolution des maladies à partir des premiers signes, de la présence de biomarqueurs ou d'un terrain génétique. En effet, il n'est pas impossible d'observer des lésions cérébrales sans signe clinique ou de présenter des signes cliniques sans lésion tissulaire détectable. Concernant la MA, on retrouve des marqueurs positifs chez environ un tiers des patients asymptomatiques de 80 ans. De plus, il a été estimé que si près de 40% des cas de MCI (troubles cognitifs légers) progressent vers une démence dans les 5 ans, d'autres restent stables voire retrouvent même une capacité cognitive normale (78,110,112).

Dans ce contexte, l'annonce d'une MND, qu'elle soit précoce, au « moment opportun » ou tardive, est une véritable épreuve à la fois pour le patient et pour le médecin. Du reste, concernant les patients, il existe un consensus dans de nombreuses études sur le caractère traumatisant de cette annonce, souvent responsable d'anxiété, de confusion, de désillusion, de dépression ... (108,110,112). Aborder un pronostic de MND chez des patients venant consulter pour des troubles qu'ils estimaient bénins (par exemple constipation, hyposmie²⁶, insomnie, apnées du sommeil, ... dans le cas de la MP) est d'autant plus délicat. La conscience d'un risque de développer une MND peut s'avérer dévastatrice. En dehors des symptômes liés à la maladie, les informations pronostiques données, étant capables d'entraîner des réactions psychologiques graves, peuvent significativement affecter la qualité de vie perçue des patients. Bien qu'il ait été montré, dans une étude récente, que la prédiction d'un risque faible de développer une démence était associée à une augmentation de la qualité de vie par rapport à l'absence de pronostic, ce gain était trois fois moins élevé que la diminution de la qualité de vie observée après la prédiction d'un risque élevé (110). Le désespoir et l'angoisse qu'une annonce précoce peut susciter semblent alors compromettre la prise en charge globale pourtant souvent présentée comme objectif principal de l'information et nous pousse à rappeler que les principes fondamentaux de la bioéthique française soutiennent sans équivoque que l'intérêt de la personne prévaut sur celui de la science ou de la société (106).

²⁶ Une hyposmie est une diminution de la perception olfactive.

Quoi qu'il en soit, la question de l'utilisation de biomarqueurs à un stade préclinique est maintenant ouverte (78). Et, en dépit de la difficulté d'interprétation des résultats et de leurs conséquences à l'échelle de l'individu ainsi que de la problématique éthique que cela soulève, d'aucuns prônent déjà un dépistage précoce chez tous les sujets âgés consultant en médecine générale, afin d'améliorer le pronostic de ces maladies débilitantes (78,108).

De façon plus mesurée, les médecins, les scientifiques et les associations de patients s'accordent sur le besoin de faciliter l'accès à un diagnostic précoce aussi fiable que possible lors de l'apparition des premiers signes. La précocité de la prise en charge impliquant, en dehors des considérations sur la possibilité de participer à la recherche et la prévention médicamenteuse, plusieurs avantages incontestables comme une éducation des patients et des aidants, une prise en charge clinique précoce (hygiène de vie, ateliers, ergothérapeutes, aides à domicile, ...), une planification de l'avenir (voyages, aménagement du logement, implication associative, désignation d'une personne de confiance, rédaction de directives anticipées, ...), etc. (78,106,110). En effet, l'absence de traitement curatif n'est pas, et ne doit pas être, synonyme d'absence de prise en charge. Nombre d'enjeux de l'accompagnement des patients atteints de MND relèvent du domaine médico-social (106).

Malheureusement, il semblerait que beaucoup de généralistes adoptent une attitude fataliste (il n'est pas de solution contre le « vieillissement ») face aux personnes âgées présentant des troubles manifestes (108). En réponse à cette situation susceptible de nourrir un sentiment de désespoir, il est important de rappeler que le concept de santé s'inscrit dans un environnement global dont on peut maîtriser certains facteurs. La plupart des médecins généralistes n'ont pas reçu les formations nécessaires pour conseiller et gérer une prise en charge médico-sociale adéquate (106).

Si les principaux facteurs de risque connus pour la MA et la MP sont non modifiables (âge, sexe, susceptibilité génétique et antécédents familiaux), un nombre non négligeable de données permet de penser qu'une prévention hygiéno-diététique est possible. En effet, de nombreux facteurs modifiables favoriseraient ou, au contraire, protégeraient contre la survenue d'une MND (78). Par exemple, suivant les sources, il a été estimé qu'un tiers à 40% des cas de MA seraient liés à des facteurs de risque modifiables dont l'élimination pourrait permettre d'éviter le développement de la maladie (3,113). Concernant la MP, certains chercheurs avancent que la grande majorité des cas serait évitable en prenant des mesures drastiques contre l'exposition des populations aux substances toxiques mises en cause (pesticides, solvants, métaux lourds et

autres polluants) (114). Aussi, le repérage précoce de ces MND permettrait au corps médical de donner très tôt les conseils hygiéno-diététiques adéquats, de minimiser les facteurs prédisposants et de promouvoir les facteurs protecteurs (78,79). Chaque maladie possède ses spécificités mais de façon générale on peut recommander de contrôler les facteurs de risque cardiovasculaires (il a été démontré que préserver une santé CV protège le cerveau), de favoriser l'adoption d'une activité physique régulière et d'une alimentation équilibrée et adaptée (régime méditerranéen, caféine, ...) ainsi que d'inciter les patients à maintenir voire enrichir leurs interactions sociales et stimulations cognitives (3,78,79,113,115).

Pourtant, il n'existe, là non plus, pas de consensus sur l'efficacité des mesures de prévention hygiéno-diététiques et certaines études sont contradictoires. Par exemple, un essai portant sur 1 300 personnes non démentes âgées de 60 à 70 ans et suivies sur deux ans a montré que l'intervention d'un coach pour stimuler intellectuellement et physiquement les participants ainsi que surveiller leur régime alimentaire et leur mode de vie, a conduit à de légères améliorations des scores cognitifs, trop modestes par rapport aux efforts déployés. Par ailleurs, bien que certaines études montrent des effets positifs de la prévention, son efficacité à l'échelle de la population générale, à l'exception de la santé CV, n'a pas encore été clairement prouvée. Dans ce contexte, absence de traitement curatif et influence modérée du mode de vie, l'annonce d'un diagnostic précoce reste peu bénéfique aux yeux de certains professionnels de santé (78,113,116,117).

Mais la recherche avance et nos connaissances évoluent sans cesse. Plusieurs études nationales et internationales d'envergures sont en cours. Concernant la MA, des essais cliniques (par exemple, FINGER²⁷ en Finlande) évaluent l'efficacité de la modification de facteurs environnementaux dits « de mode de vie » dans l'amélioration à court terme des fonctions cognitives et le ralentissement du déclin cognitif à long terme (112). En parallèle, d'autres essais étudient l'influence d'un facteur en particulier, comme par exemple la consommation de café. En effet, la caféine, substance psychoactive ayant la capacité d'augmenter les niveaux d'acétylcholine et de dopamine dans le SNC, semble être un facteur de protection contre la MA

²⁷ Finnish Institute for Health and Welfare. « Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) ». Clinical trial registration. NCT01041989. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT01041989), 11 mai 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01041989>

et la MP. En France, un nouvel essai clinique (CAFCA²⁸) de phase 3 examinant cette hypothèse dans la MA est actuellement en cours de recrutement (113).

Globalement, les dernières données, majoritairement positives, sur l'impact des mesures de prévention hygiéno-diététiques sont très encourageantes et laissent entrevoir un tournant dans la prise en charge des MND. Aussi, il y a un an, le Dr Cécilia Samieri²⁹ déclarait « De manière surprenante, avoir un mode de vie sain protègerait même du déclin cognitif les personnes à risque génétique élevé de MA. C'est un véritable message d'espoir ! » (78,113).

En outre, détecter les MND précocement permettrait aux patients ainsi qu'à leur entourage d'avoir le temps de planifier l'avenir, de s'impliquer activement dans la gestion de la maladie et, en conséquence, de maintenir une certaine maîtrise sur leur projet de vie (78,106). Les personnes concernées peuvent alors sereinement anticiper les aspects domestiques, juridiques et financiers, prévoir des congés ainsi que leur retraite, faire part en pleine conscience (avant les stades sévères) de leurs valeurs et préférences concernant les soins de fin de vie (76,78). Recevoir un diagnostic à un stade prodromal pourrait participer à une démarche proactive donnant du sens à l'épreuve de la maladie. De plus en plus de patients souhaitent entrer dans une vie associative, témoigner de ce qu'ils vivent, transmettre leurs solutions pour vivre le mieux possible avec la maladie et aider les autres (78,108).

Témoignage de Thibaud, diagnostiqué en 2019 par ponction lombaire avec la MA à 52 ans : « *Moi, j'étais soulagé de savoir que mes difficultés au boulot n'étaient pas de mon fait, puis que j'étais simplement malade* ». Après l'annonce du diagnostic, Thibaud a adapté son mode de vie : « *J'ai surtout appris à prendre le temps, à m'arrêter quand la fatigue arrive.* » D'un point de vue médico-social, Thibaud, en plus de la prise quotidienne d'un médicament, bénéficie d'un suivi hebdomadaire, notamment par un psychiatre, et a rejoint un groupe de malades dans un hôpital parisien : « *J'y vais une fois par semaine, on nous propose des activités qui nous stimulent les neurones, à travers la musique, les arts, des visites de musées ... Je suis sûr que ça contrebalance la progression de la maladie.* » (113).

²⁸ University Hospital, Lille. « Multicentre, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial Evaluating the Effect of a 30-week Caffeine Treatment on Cognition in Alzheimer's Disease (CAFCA) at Beginning to Moderate Stages ». Clinical trial registration. NCT04570085.

clinicaltrials.gov, 11 mai 2024. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04570085>

²⁹ Dr Cécilia Samieri, directrice de recherche Inserm, épidémiologiste au Centre de Recherche en Santé Publique de Bordeaux (113).

Le diagnostic et l'intervention globale précoces font partie des objectifs de santé publique principaux du gouvernement français. Afin de développer l'offre de prise en charge médico-sociale, les divers plans gouvernementaux (les plans Alzheimer et maladies apparentées [2001 – 2005 ; 2004 – 2007 ; 2008 – 2012], le PMND [2014 – 2019], le plan national santé publique [PNSP] « priorité prévention » [2018 – 2022] et la stratégie « vieillir en bonne santé [2020 – 2022], la feuille de route MND [2021 – 2022], ...) ont, entre autre, permis la mise en place et la poursuite du déploiement de formules de prise en charge et de soutien telles que les plateformes de répit (PFR), le baluchonnage (remplacements de longue durée pour soulager les aidants), les équipes spécialisées Alzheimer (ESA), des solutions de répit innovantes (accueil de jour itinérant, séjours vacances, ...), des formations etc. Il s'agit notamment de maintenir l'autonomie le plus longtemps possible, d'améliorer la qualité des soins tout comme la qualité de vie perçue (notamment au travail), d'adopter une approche d'accompagnement globale et de rationaliser l'offre en mutualisant les efforts (1,4,5).

Ainsi, la justification du diagnostic précoce des MND peut s'appuyer sur des arguments solides face à une découverte tardive qui, faute de temps, empêcherait la mise en place correcte de mesures sociales d'aide et de protection.

Pourtant, à ces arguments, le camp adverse répond qu'il n'est pas suffisant de légitimer un diagnostic précoce sur une prise en charge globale qui, pour l'instant du moins, n'est opérationnelle que sur le papier ! En effet, si la liste des professionnels, structures et services qu'il est possible de solliciter pour une prise en charge médico-sociale complète et adaptée est riche (neuropsychologue, ESA, orthophonistes, ergothérapeutes, psychomotriciens, accueils de jour, de nuit, temporaire, sortie et rencontres sociales, ateliers de stimulation cognitive, musicothérapie, aromathérapie, ...), dans la réalité il n'est pas simple pour les patients d'y avoir accès ; le nombre d'établissements, d'équipements et de ressources dans les différents départements est insuffisant et disparate, les intervenants du secteur médico-social sont souvent peu formés et, pire encore que cela, on ne peut pour l'instant envisager une amélioration à court terme, car les formations conçues dans le cadre des plans gouvernementaux, jugées peu adaptées, ont du mal à rencontrer leur public. En outre, augmenter le nombre des diagnostics précoces et, par-là, celui des patients pèserait sur un système de santé déjà débordé, allongeant encore les délais de prise en charge.

Témoignage anonyme : « *Un neurologue m'a diagnostiqué la maladie d'Alzheimer à l'âge de 56 ans et m'a dit de rentrer chez moi pour mettre de l'ordre dans mes affaires et d'attendre mon décès prématuré.* » (118)

Toutefois, pour certains, des économies importantes pourraient être réalisées à la suite d'un diagnostic précoce avec une prise en charge adaptée (4,106,108). Par exemple, une étude récente publiée dans *The Lancet Healthy Longevity* en 2024 a examiné la rentabilité des interventions à l'échelle de la population visant à réduire les facteurs de risque de démence en Angleterre. L'étude a montré que la lutte contre les facteurs de risque modifiables comme le tabagisme, la pollution de l'air et l'hypercholestérolémie pourrait entraîner des économies de coûts importantes, estimées à plusieurs milliards de livres sterling. Ces actions préventives réduiraient non seulement la prévalence de la démence, mais également son poids économique. Cette étude souligne que la lutte contre les risques de démence est non seulement bénéfique pour la santé publique mais aussi économiquement judicieuse (119).

Par ailleurs, malgré les conseils remplis de bonnes intentions prescrits par les autorités de santé, tout comme les instances gouvernementales et parlementaires, l'annonce précoce d'un diagnostic de MND peut entraîner un rejet et un isolement des malades ainsi qu'une utilisation prématurée des mesures sociales de protection, telles que l'admission en institution ou la mise sous tutelle, notamment lorsque des conflits familiaux existent, ce qui peut aggraver les risques de dépression et de suicide chez des personnes âgées encore paucisymptomatiques. Selon un rapport de 2019 d'*Alzheimer's Disease International*, 35% à 57% (suivant le revenu des pays) des patients atteints de démence déclarent avoir été injustement traités dans leurs relations intimes après leur diagnostic (4,106,108,118).

Témoignage anonyme : « *Pour être honnête, PERSONNE ne veut sortir avec un homme de 58 ans atteint de la maladie d'Alzheimer.* » (118)

Témoignage anonyme : « *...ma femme et moi avons divorcé dû à ma maladie d'Alzheimer... Sa décision...* » (118)

Alors que nous venons d'évoquer les conseils remplis de bonnes intentions des instances et des autorités de santé, il semble pertinent maintenant de détailler leurs points de vue, leurs recommandations mais également, et malheureusement, certaines ambivalences.

En effet, en France, les différentes autorités de santé et instances gouvernementales et parlementaires se sont penchées sur ce sujet médico-socio-économique important, parfois avec des recommandations et stratégies contrastées, reflétant des perspectives diverses sur la valeur et les risques associés à la détection précoce de ces maladies.

Ces institutions françaises reconnaissent à la fois les bénéfices et les risques associés à un diagnostic précoce des MND, avec des positions qui reflètent parfois des priorités divergentes entre la nécessité d'informer les patients au plus tôt et les risques de surdiagnostic ou de souffrance psychologique (1,3,4,76,87).

Si la HAS, dans ses recommandations de bonnes pratiques de 2011 pour la MA et maladies apparentées, ne préconise pas – vu l'état actuel des connaissances et les moyens du système de santé – le dépistage en population générale, elle soutient en revanche le diagnostic précoce dès l'apparition des premiers troubles cognitifs. Il en va de même pour la MP pour laquelle la HAS souligne dans son Guide du parcours de soins de 2016, l'intérêt d'une prise en charge précoce si le diagnostic est confirmé, bien qu'il n'existe pas encore de recommandations officielles aussi claires que pour la MA. Selon la HAS, un diagnostic précoce – permettant une prise en charge précoce – devrait renforcer et prolonger la qualité de vie des patients et des aidants, limiter les situations de crise et retarder l'entrée en institution (76,87).

Dans son rapport de mars 2022 intitulé *Maladies Neurodégénératives : Marqueurs Biologiques et de Neuroimagerie*, l'Académie nationale de médecine se prononce de façon plus stricte encore sur les enjeux éthiques de l'utilisation des biomarqueurs pour détecter précocement, voire en phase pré-symptomatique, les MND (ANNEXE 1 : Avis éthique de l'Académie nationale de médecine sur l'utilisation des biomarqueurs dans le diagnostic précoce des MND). En l'absence de traitements curatifs, cette détection soulève d'importants dilemmes éthiques : d'un côté, le respect de l'autonomie du patient, qui pourrait vouloir connaître son risque pour prendre des décisions personnelles, et de l'autre, les devoirs de bienfaisance et de non-malfaisance du professionnel de santé qui imposent la prudence pour éviter une souffrance psychologique inutile. Le rapport met en garde contre les effets négatifs de l'annonce d'un risque sans certitude. En ce sens, l'Académie déconseille clairement le diagnostic précoce et le recours systématique aux biomarqueurs, préconisant un usage réservé au cas par cas. En revanche, dans le cadre de la recherche clinique, elle admet que les participants peuvent accepter librement des risques pour contribuer à la science, avec une indemnisation

proportionnelle et une implication des associations de patients. Toutefois, bien que très complet, ce rapport semble ne pas suffisamment distinguer le dépistage de masse du diagnostic précoce établi à un moment opportun, deux approches aux implications éthiques et médicales très différentes (120).

Dans un contexte où les solutions thérapeutiques restent encore limitées, le défi réside dans la recherche d'un équilibre entre un diagnostic précoce bénéfique car posé au moment opportun et la protection des patients contre les effets négatifs d'une annonce qui serait trop prématurée.

Le PMND de 2014-2019 posait lui aussi clairement les questions éthiques principales liées au diagnostic des MND et illustre un point de vue du gouvernement français, à première vue, plutôt en accord avec celui de la HAS (1,109).

- Question 1 « *Est-ce qu'on doit faire en sorte que le maximum de personnes atteintes de MND soient diagnostiquées et le soient le plus tôt possible ?* »

Réponse : « *Oui, il faut faire en sorte que les maladies soient identifiées dès les premiers signes de la maladie, lorsque les personnes sont encore le plus autonomes.* »

- Question 2 « *Doit-on, en l'état actuel des connaissances scientifiques, s'orienter vers un dépistage des MND ou des diagnostics présymptomatiques, agir avant la plainte ?* »

Réponse : « *Non, en l'état actuel des connaissances scientifiques, il faut s'en tenir à des diagnostic venant après la formulation d'une plainte ou en tout cas après une demande qui n'est pas nécessairement symptomatique.* »

- Question 3 « *Comment délivrer un diagnostic, dans quelles circonstances, selon quelle temporalité, etc. ?* »

Réponse : « *Le plan MND répond en défendant le principe d'un diagnostic et d'un suivi personnalisé venant au « moment opportun », laissant aux médecins formulant le diagnostic une marge d'appréciation sur les circonstances dans lesquelles ce diagnostic est formulé.* »

Mais les discussions éthiques menées sur la base des premiers résultats du PMND 2014-2019 en 2018 allaient plus loin que les recommandations de la HAS en précisant qu'une demande de diagnostic venant d'un patient serait acceptable même si elle ne se base pas sur une plainte liée à l'apparition de symptômes prodromiques. Ainsi, le gouvernement français ouvrait discrètement la porte à une détection précoce des MND sur simple demande (109).

Toutefois, le parlement français déclarait prudemment dans ses notes scientifiques de juin 2023 qu'en « *tout état de cause, le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer, à court et moyen terme,*

continuera certainement de reposer sur une triade de tests cognitifs, imagerie et biomarqueurs – la recherche de biomarqueurs sanguins devant être restreinte à un rôle de test d’orientation diagnostique. » (3).

En septembre 2023, le Gouvernement français lançait son premier comité de pilotage sur la future stratégie nationale maladies neurodégénératives 2024-2028 (121). Sur son site internet, le Ministère de la santé indiquait en août 2024 les trois principaux enjeux de santé publique dans la MP (88) :

- Améliorer la connaissance de la maladie par les professionnels de santé et la population
- Améliorer le **diagnostic afin qu’il soit le plus précoce possible** et qu’il permette une entrée dans un parcours de santé adapté afin de préserver la qualité de vie des personnes malades le plus longtemps possible
- Lutter en priorité contre les facteurs de risque environnementaux, en particulier l’exposition aux pesticides.

Les débats politiques en France sur ce sujet reflète ces ambivalences voire contradictions. Une divergence notable entre les recommandations des différentes autorités réside dans l’identification du moment opportun du diagnostic et de l’annonce. Alors que la HAS insiste sur une annonce prudente et adaptée et que l’Académie nationale de médecine, plaident pour un recours très limité au diagnostic précoce et aux biomarqueurs – soulignant les risques d’une information prématurée qui pourrait déstabiliser les patients et leurs familles sans leur offrir de bénéfices tangibles – d’autres acteurs, comme l’OPECST soutiennent un recours aux biomarqueurs, notamment sanguins, pour une orientation diagnostique. Le PMND 2014-2019 met en avant une approche proactive de la détection précoce qui contraste avec une certaine prudence exprimée dans les débats parlementaires, notamment dans le cadre des récentes discussions sur les progrès limités des traitements (1,3,76,87,109,120).

Le dépistage à grande échelle des MND pose quant à lui des dilemmes éthiques particuliers. En France, la politique de santé publique met en avant une vision très prudente quant au dépistage de ces maladies. Les autorités médicales, notamment la HAS et l’Académie nationale de médecine, soulignent que l’intérêt d’un dépistage doit être pesé en fonction des bénéfices avérés pour le patient, surtout en l’absence de traitements modificateurs de la maladie ; elles déconseillent donc le dépistage systématique en population générale le préconisent seulement dans le cas d’antécédents familiaux. En effet, comme le précisait par exemple la HAS en 2011, 80% des cas de troubles cognitifs légers ne progressent pas vers la MA. Nonobstant, la France

promeut également des initiatives de prévention, par exemple à travers la stratégie « Vieillir en bonne santé » qui inclut des programmes de dépistage multidimensionnels évaluant les fonctions locomotrices, mentales et cognitives des personnes retraitées (3,4,76,93,120).

À l'échelle européenne, la vision est diversifiée, souvent plus nuancée. Certains pays, comme les Pays-Bas, adoptent une approche plus proactive, en investissant dans la recherche sur des outils de dépistage à visée préventive et des technologies non invasives, incluant les nez électroniques et l'analyse des COVs. Au Royaume-Uni, la recherche dans ce domaine est également soutenue bien que les instances de santé restent réservées quant au dépistage en population générale sans options thérapeutiques décisives. En Finlande une forme de dépistage organisé pour les troubles de la mémoire a été mis en place pour tous les plus de 75 ans (7,100,122,123).

Dans d'autres régions du monde, comme aux États-Unis, le dépistage génétique pour des risques neurodégénératifs est, sans faire l'objet de recommandations de santé publique, plus commun et largement accessible à ceux qui en font la demande. Certains pays, comme la Corée du Sud, le Chili et Israël, pratiquent quant à eux un dépistage organisé des MND (8,19,122).

Cette situation témoigne du tiraillement que l'on peut ressentir entre enthousiasme pour les avancées technologiques et respect de nos principes éthiques ; elle illustre ainsi la difficulté pour les états d'orienter au mieux leurs objectifs de santé publique.

« L'obligation de subir suffit à légitimer le droit de savoir »

(« Le droit d'être naturaliste ») Jean Rostand (109)

Cette difficulté se voit renforcée par l'époque contemporaine. Dans notre société, la quête de connaissance, et particulièrement la connaissance de soi, s'intensifie. L'accès à l'information, facilité par Internet et les nouvelles technologies, a transformé notre rapport à la santé ; mais le cadre juridique évolue, de son côté, plus lentement. De plus en plus de personnes cherchent à comprendre leur état de santé, parfois même avant l'apparition de symptômes évidents. Cette soif de savoir s'illustre par la montée en puissance des montres connectées et des tests génétiques – pourtant interdits en France en dehors d'un cadre médical spécifique – ou encore par le recours à des applications et sites web promettant d'évaluer des risques pour des maladies graves telles que des cancers, des maladies cardiaques ou encore des troubles neurodégénératifs.

Ces outils, de plus en plus accessibles au grand public, permettent à des individus de se faire une idée préliminaire de leur santé, sans passer par un professionnel. Bien qu'ils répondent à une véritable demande, ils posent la question de leur pertinence, de la fiabilité des résultats fournis mais également du besoin de suivi et de soutien des utilisateurs. Beaucoup de ces tests ne sont ni validés scientifiquement, ni réglementés, ce qui expose les utilisateurs à des résultats erronés ainsi qu'à des angoisses inutiles. Cette envie de savoir initiale peut parfois aboutir à des conséquences psychologiques importantes, du fait de la connaissance d'une probable maladie incurable par exemple. Un diagnostic anticipé, s'il n'est pas bien encadré, peut entraîner un choc émotionnel et plonger le patient dans une incertitude angoissante, sans qu'il ne puisse bénéficier d'options curatives.

Face à cette réalité, la question de l'interdiction stricte du dépistage précoce devient cruciale. Peut-on, de manière éthique, priver un patient de l'accès à une information qui le concerne directement, alors que lui-même la recherche activement ?

Devant ces évolutions sociétales, certains experts en bioéthique et professionnels de santé estiment que la rétention de ce type d'information, sous prétexte de protéger le patient, relève d'un paternalisme dépassé et qu'il serait plus judicieux d'encadrer le dépistage plutôt que de l'interdire. Ils suggèrent de permettre un accès raisonné et régulé aux technologies de dépistage, afin d'éviter que des initiatives non contrôlées émergent, comme on l'a observé avec les tests ADN en vente libre. Une approche pragmatique, fondée sur l'utilisation de dispositifs médicaux certifiés supervisée par des professionnels de santé, permettrait de répondre à la demande croissante d'information tout en protégeant les individus des impacts potentiellement néfastes d'un dépistage non contrôlé. Le droit de savoir doit s'accompagner d'un cadre médical qui assure la qualité et l'interprétation adéquate des résultats, permettant ainsi une prise en charge rapide et adaptée (78,106,109).

En France, la loi indique dans l'article 35 du Code de Déontologie Médicale (article R.4127-35 du Code de la Santé Publique [CSP]) que « *le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne (3,4,106) ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose* » mais précise également qu'il doit tenir compte de la personnalité du patients dans les explications qu'il lui fournies et que « *lorsqu'une personne demande à être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic, sa volonté doit être respectée, sauf si des tiers sont exposés à un risque de contamination* ».

Actuellement, notre cadre juridique français ne consacre pas univoquement un « droit de savoir » ou un « droit de ne pas savoir » et les considérations relatives à la « liberté de savoir » sont théoriques et subjectives. Si les droits fondamentaux sont évidemment à respecter, les choix et la gestion des différentes situations dépendent de l'éthique et de la sensibilité de chacun. Il n'est pas, en France, de règle générale qui vaille pour tout le monde il serait donc souhaitable que l'état s'assure que les professionnels ne se sentent pas démunis, seuls face à leurs dilemmes moraux (106).

L'annonce d'un diagnostic de MND, comme la MA ou la MP, est porteuse de lourdes conséquences existentielles. Pour beaucoup, elle symbolise la perte de l'autonomie, la « destruction du moi », et un futur marqué par la dépendance. La légitimation du diagnostic précoce repose souvent sur l'argument de la mise en place rapide de mesures d'aide sociale, mais cette information bouleversante pourrait dépasser les attentes initiales du patient, dont le besoin est souvent de résoudre des troubles cognitifs gênants dans la vie quotidienne plutôt que d'obtenir un diagnostic irréversible et effrayant (4,106,110).

Proposer un dépistage et un diagnostic précoce fiable, avec des outils validés, permet non seulement de répondre à l'envie croissante de « savoir » de la population, mais aussi de garantir que cette connaissance s'accompagne d'un soutien moral et médical. Ainsi, cette démarche protège le patient des dérives potentielles de l'auto-diagnostic en ligne et lui offre des perspectives plus claires sur sa santé, en accord avec son droit à l'information. Un des rôles indispensables des professionnels de santé sera d'informer les patients sur les limites de ce savoir et sur les implications psychologiques qu'il peut entraîner, afin que chacun puisse faire un choix éclairé.

Par ailleurs des études montrent que, si une majorité de patients exprime un désir de recevoir des informations sur la progression de leur maladie, d'autres choisissent consciemment de rester dans l'ignorance. Ce droit de ne pas savoir doit également être respecté. Certains patients, particulièrement ceux ayant des antécédents familiaux de maladies neurodégénératives, retardent volontairement le diagnostic. Le déni, l'attente, ou le refus de savoir sont des stratégies d'adaptation qui peuvent protéger le patient d'un choc psychologique trop précoce.

D'un point de vue éthique, il est crucial de trouver un équilibre entre l'information accessible et le respect du choix individuel du patient. Comme le souligne la HAS, protéger le patient, c'est aussi respecter son temps de délibération face au diagnostic, son droit de savoir ou de ne

pas savoir, et son droit à ne pas faire savoir à son entourage. Il appartient aux professionnels de santé de guider le patient dans ce processus, en veillant à ne pas imposer un savoir trop lourd à porter, tout en garantissant une information claire, nécessaire et adaptée (78,80,110).

Bilan de la discussion éthique

Le débat sur le dépistage et le diagnostic précoces des MND continue d'évoluer, avec les recherches en cours sur le diagnostic et les traitements de fond, la progression de nos connaissances sur les maladies et les débats éthiques. En France, les directives officielles excluent pour l'instant le dépistage en population générale mais préconisent un diagnostic le plus tôt possible et soulignent l'importance d'une approche globale qui pèse le pour et le contre tout en donnant la priorité au bien-être et à la dignité des personnes touchées par ces maladies. Dans ce cadre, la notion de « partenariat patient », une approche croissante de médecin qui repose sur l'idée que le professionnel de santé ne travaille pas uniquement « pour » le patient mais avec lui en reconnaissant son droit à l'autodétermination et en l'incluant dans sa prise en charge, revêt une importance toute particulière. Cette approche encourage une collaboration active entre le professionnel de santé et son patient, qui doit être informé et impliqué dans les décisions liées à ses valeurs, ses préférences et priorités, ses projets de soin et de vie. Cette approche éthique est essentielle car un diagnostic précoce de MND aura inmanquablement des conséquences profondes sur la vie et le bien-être du patient. Le diagnostic, qu'il soit précoce ou tardif, n'a de sens, dans le cadre de maladies encore à ce jour incurables, que par l'engagement qui s'ensuit. Il est essentiel de comprendre que le « moment opportun » du diagnostic dépend de divers facteurs, notamment la volonté du patient, son niveau d'anxiété, sa relation avec le médecin et ses caractéristiques personnelles telles que ses comorbidités, son niveau d'éducation et son origine socio-culturelle. La proposition de vérifier la bonne compréhension des informations par les patients et de leur demander systématiquement s'ils souhaitent connaître leur diagnostic constitue une approche éthique et respectueuse des droits des individus. Cela pourrait, par exemple, impliquer l'utilisation de questionnaires accessibles et concis, à faire passer lors de chaque consultation permettant ainsi au sujet de reconsidérer son choix le cas échéant. Il est crucial de maintenir une vigilance constante pour clairement distinguer la maladie potentielle de celle effectivement exprimée, comme le souligne le Dr Hervé Chneiweiss³⁰. Cette nuance est fondamentale pour garantir des pratiques médicales

³⁰ Dr Hervé Chneiweiss, docteur en médecine et docteur en science, directeur de recherches au CNRS, neurobiologiste et neurologue, rédacteur en chef de la revue Médecine/Science, membre du Conseil scientifique de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Techniques (OPECST), de la Fondation pour la

justes et respectueuses des valeurs éthiques. À mesure que le domaine progresse, une approche mesurée et centrée sur le patient sera décisive pour naviguer dans les complexités de la détection précoce des maladies neurodégénératives (27,76,106,108,120,126).

En fin de compte, la prise de décision concernant le « moment opportun » du diagnostic doit avant tout être guidée par le souci du bien-être du patient et de sa qualité de vie, ainsi que par le respect de sa dignité et de son autonomie. Dans ce contexte, l'éthique médicale et la compassion humaine doivent guider nos actions, tout en gardant à l'esprit les avancées de la recherche et les implications sociales de nos décisions.

En dehors de ces questionnements sur le bienfondé d'un dépistage ou d'un diagnostic précoce des MND, il est également important de rappeler l'utilité que pourrait avoir le développement de nouveaux outils fiables et accessibles dans le parcours diagnostique actuel de ces maladies.

recherche médicale (FRM) et de l'Institut des Sciences Biologiques du CNRS ainsi que président du comité d'éthique de l'Inserm depuis mars 2013 (124,125).

V. Y a-t-il un besoin d'innovation pour le diagnostic des MND ?

En France, le diagnostic des MND, telles que la MA et la MP, rencontre encore aujourd'hui des difficultés importantes, caractérisées notamment par un sous-diagnostic fréquent et des retards significatifs. En effet, ces affections sont souvent méconnues ou diagnostiquées tardivement, ce qui entraîne une véritable perte de chance pour les personnes concernées et leur entourage, pénalisant ainsi plus de 2 millions de personnes dans le pays (1,3,4,27,109).

Selon les données européennes, seulement la moitié des patients atteints de la MA en France sont diagnostiqués, les autres sont ainsi privés d'une prise en charge adaptée. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de la MA est estimé à 24 mois, et malgré les efforts déployés par les plans nationaux, certaines études ont signalé une détérioration de la situation, avec des centres de mémoire saturés, allongeant les délais d'accès au diagnostic (3,109,118).

Dans la MP, le diagnostic est également sujet à des erreurs fréquentes, avec une spécificité clinique faible à un stade précoce de la maladie et l'absence d'examen paraclinique diagnostique de référence (87).

L'errance diagnostique est un problème récurrent, où le diagnostic peut être reporté à plusieurs reprises, notamment en raison de l'absence de traitement, du manque de personnel médical et de la complexité des symptômes. En outre, le manque de soignants contribue au sous-diagnostic, notamment dans les régions où l'accès aux spécialistes est limité (3,4,27,109,118).

Le diagnostic actuel repose principalement sur des examens cliniques et des tests neuropsychologiques, mais ces méthodes peuvent être insuffisantes pour une détection précoce et précise. De plus, la stigmatisation et l'image négative associée à ces maladies peuvent également influencer les décisions médicales, retardant encore le diagnostic. Le diagnostic des MND uniquement sur la base de preuves cliniques étant complexe, des marqueurs de substitution ont été largement étudiés (7,106,118).

Le package d'outils et d'examens paracliniques de diagnostic des MND disponible aujourd'hui est principalement constitué de techniques d'imagerie (IRM, TEP, etc.) et d'analyses de biomarqueurs (prélevés dans le LCR ou le sang). Ces méthodes, bien que précises et essentielles dans le cadre clinique, présentent plusieurs limitations majeures (3,7,27,108).

Les examens d'imagerie permettent de visualiser des signes de dégénérescence (tels que l'atrophie hippocampique dans la MA) mais sont relativement dangereux (irradiation), très coûteux, assez peu accessibles et nécessitent des équipements spécialisés souvent limités aux centres hospitaliers de pointe. Les IRM que l'on trouve relativement couramment dans les hôpitaux de nos jours présentent une puissance de 1.5 à 3 teslas. Il n'existe pas plus d'une centaine d'IRM plus puissants, 7 teslas, dans le monde et on n'en compte que 3 en France. Très récemment (avril 2024), une prouesse technologique française a été dévoilée au grand public : l'IRM ISEULT du CEA. Cet IRM de très haute résolution, 11,7 teslas, est le plus puissant au monde mais il reste pour l'instant expérimental et inaccessible en clinique de routine (Figure 6) (3,7,27,127).

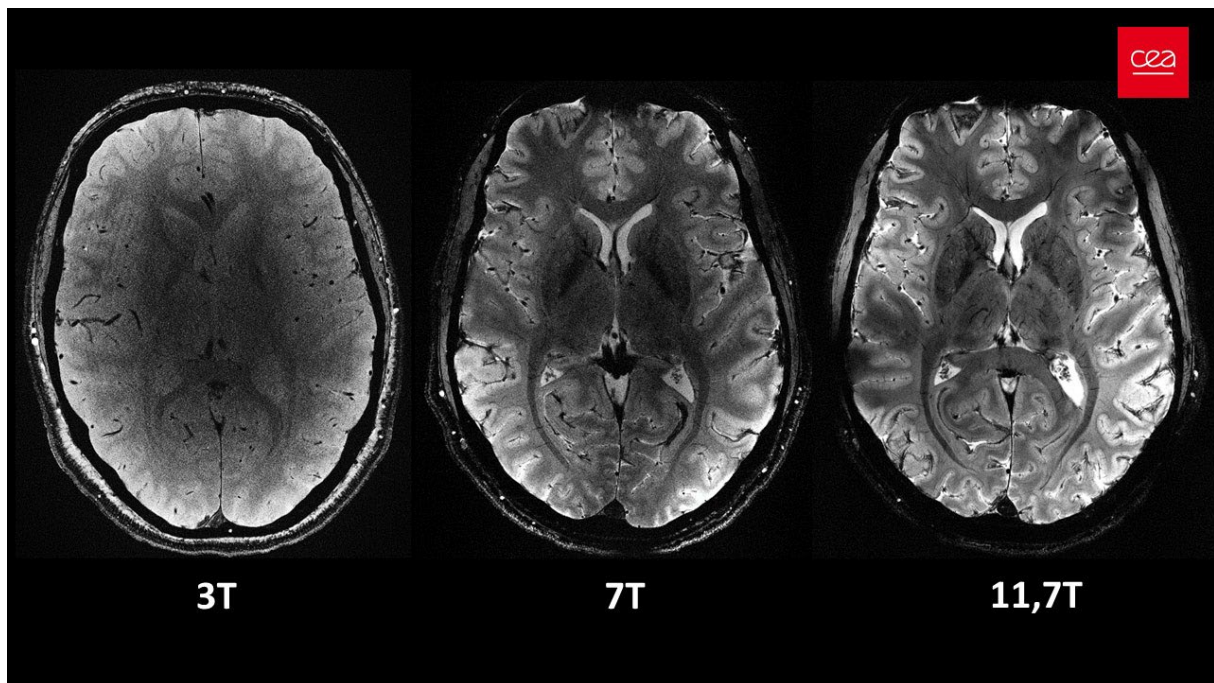


Figure 6 – Coupes axiales de cerveau humain, à temps d'acquisition identique mais avec une intensité différente du champ magnétique – © CEA (127)

Malheureusement, ce type de scanner, pourtant très impressionnant, ne saurait être, dans un futur proche, une réponse concrète aux problèmes soulevés actuellement par le diagnostic des MND. Les recherches explorant la détection de neurodégénérescences à l'aide d'appareils d'imagerie hyperpuissants ne devraient débuter qu'entre 2026 et 2030. Par ailleurs, ce genre d'appareil coûte extrêmement cher et ceux arrivant sur le marché se compteront sur les doigts d'une main (127).

Les prélèvements de biomarqueurs dans le LCR, bien qu'efficaces pour détecter des protéines spécifiques liées à la MA (β -amyloïde, protéine tau) ou à la MP (α -synucléine), impliquent des procédures très invasives, comme la ponction lombaire, qui sont non seulement douloureuses mais aussi associées à des risques pour les patients. De plus l'analyse du LCR présente une spécificité plutôt faible. En effet, l'identification d'un biomarqueur spécifique n'implique pas forcément un diagnostic de maladie. Par exemple, et par chance, toutes les anomalies biologiques en rapport avec la cognition ne déclenchent pas une MA. En outre, ces techniques nécessitent des laboratoires spécialisés pour l'analyse, ce qui augmente encore les délais de diagnostic et complexifie l'accès pour les patients (7,108).

À l'inverse, les tests neurocognitifs, tels que le MMSE ou le test de l'horloge, sont moins coûteux et peuvent être administrés par un médecin généraliste. Cependant, influencés par le niveau socio-culturel du patient, ils manquent souvent de sensibilité pour détecter les premiers stades des MND, limitant leur efficacité comme outils de diagnostic précoce (36,76).

Il apparaît donc impératif et urgent de développer de nouveaux outils diagnostiques plus accessibles, pouvant être utilisés par les professionnels de santé de première ligne, tels que les médecins généralistes, les pharmaciens ou les infirmiers. En améliorant l'accès à la détection précoce et en développant des stratégies de diagnostic au moment opportun, la prise en charge des MND en France pourrait être considérablement améliorée, offrant ainsi de meilleures perspectives de traitement et de qualité de vie pour les personnes concernées.

Face à ces défis, de nouvelles recherches explorent chaque jour des technologies de diagnostic alternatives, non invasives, accessibles, rapides et abordables.

Parmi celles-ci, les tests basés sur l'odorat (comme le test UPSIT) montrent des promesses en détectant la diminution de l'odorat, un des premiers signes de la MA et de la MP. Ces tests olfactifs sont économiques et non invasifs, mais souffrent pour l'instant d'un manque de spécificité pour un diagnostic définitif (36,76).

D'autres pistes, comme l'oculométrie (analyse des mouvements oculaires), l'analyse de COVs et l'analyse de biomarqueurs dans la salive ou les larmes, gagnent peu à peu en intérêt pour leur non-invasivité, leur facilité et rapidité d'utilisation et leur accessibilité (3,4,61,128).

En résumé, si les médecins disposent de plus en plus d'outils diagnostiques innovants ils sont malheureusement souvent invasifs, rares et/ou coûteux. De nouveaux outils non invasifs,

rapides, simples, abordables et fiables sont donc les bienvenus pour faciliter le diagnostic, précoce ou non, des MND.

Le développement de tels outils répond à un besoin pressant du systèmes de santé et pas uniquement à un enthousiasme excessif pour les nouvelles technologies. Un outil de diagnostic rapide et peu coûteux, utilisable par les médecins généralistes, voire par d'autres professionnels de santé (infirmiers, pharmaciens), permettrait non seulement d'alléger la charge financière du système de santé, mais aussi d'améliorer le confort et le bien-être des patients en évitant les examens invasifs. Des dispositifs portables, comme les « nez électroniques » ou les capteurs biométriques, pourraient démocratiser et accélérer l'accès au diagnostic des MND, facilitant une intervention précoce, essentielle pour ralentir la progression de ces maladies.

PARTIE II – L’ODEUR DES MALADIES

I. Les odeurs : molécules odorantes et composés volatils

Qu’est-ce qu’une odeur ?

« **Odeur, n.f.** (du latin odor)

Émanation volatile qui se dégage de quelque chose et que l’on perçoit par l’odorat »

Larousse (129)

Invisible, impalpable et inaudible, une odeur est une sensation complexe que nous percevons grâce à l’activation de notre système olfactif. L’odorat est un sens chimique basé sur la chémoréception³¹ : l’« émanation volatile qui se dégage de quelque chose » c’est une molécule odorante qui s’évapore suffisamment facilement pour voyager dans l’air jusqu’à notre nez et qui est suffisamment hydrophile pour passer le mucus et être détectée par les neurones olfactifs. Mais une molécule odorante n’est qu’une molécule, elle ne deviendra réellement une odeur que lorsque le message chimique qu’elle porte, après transformation en influx nerveux, sera traduit par notre cerveau en une représentation mentale. Une seule odeur peut d’ailleurs être constituée de centaines de molécules odorantes différentes. A partir de combinaisons de récepteurs olfactifs activés par divers composés volatils, notre cerveau élabore des cartes olfactives qui permettent d’associer des stimuli chimiques à une odeur dont la perception dépend de notre environnement culturel et peut évoluer dans le temps, en fonction de nos expériences (130–132).

Propriétés générales des molécules odorantes (133,134) :

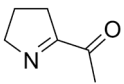

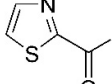
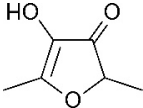
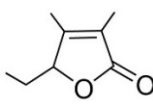
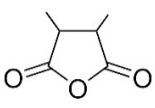
- Un poids moléculaire faible à modéré
- Une pression de vapeur élevée
- Un point d’ébullition bas
- Une solubilité dans l’eau faible à modérée
- Une polarité faible
- Un caractère lipophile élevé

³¹ La chémoréception est la capacité à détecter des substances chimiques (dans notre cas les molécules odorantes), grâce à des cellules adaptées (ici, les récepteurs olfactifs et nerfs olfactifs) qui transmettent un signal nerveux au système nerveux central.

Nous pouvons noter qu'il n'est pas nécessaire qu'elles soient chimiquement réactives ou qu'elles possèdent des groupes fonctionnels particulier. De plus, toutes ces caractéristiques ne sont pas indispensables. En effet, certaines molécules peuvent ne pas posséder l'ensemble de ces propriétés et être odorantes, ou au contraire répondre à tous ces critères sans l'être. Pour autant, la grande majorité des substances volatiles est odorante (133).

Les molécules volatiles que les humains peuvent sentir (percevoir comme une odeur) englobent de nombreux composés organiques tels que des alcools, des aldéhydes, des cétones, des acides gras et les composés aromatiques (benzènes) ainsi que des substances inorganiques parmi lesquelles l'ammoniac, le brome, le chlore, le dioxyde d'azote, le fluor, le soufre et le sulfure d'hydrogène possèdent une odeur fortement désagréable (135).

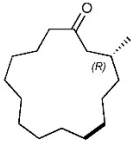
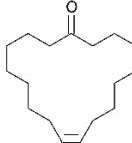
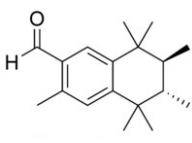
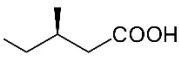
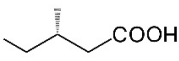

Tableau 4 – Exemples de relations structure/odeur – partie 1 – Adapté de Boelens et al., 2003 ; Meierhenrich et al., 2005 ; de March et al., 2015 (133,136,137)

Exemple de composés de structures proches et d'odeurs voisines			
Structure			
Odeur	Grillé, eau, pop-corn	Pop-corn	Céréales, pop-corn
Exemple de composés de structures proches et d'odeurs différentes			
Structure			
Odeur	Fruité fraise, caramel	Epicé, céleri	Floral, presque inodore

Beaucoup de molécules de structure voisine dégagent des odeurs similaires, mais de nombreux cas de petites modifications structurales entraînant des perceptions olfactives totalement différentes ont également été observés (Tableau 4). Il n'existe donc pas de correspondance systématique entre une famille chimique (par exemple, un acide, un alcool, un ester) et un type d'odeur (par exemple, boisé, floral, fruité). Si, certains groupes fonctionnels (comme un thiol R-SH ou deux amines R-NH₂) confèrent aux molécules qui les portent une odeur spécifique bien reconnaissable, des senteurs musquées ou florales peuvent en revanche être portées par des composés de familles chimiques très diverses (Tableau 5) (130,133,136,138).

En outre, le nombre non négligeable de couples d'énantiomères ayant une odeur très différente montre l'importance de la structure tridimensionnelle des odorants (Tableau 5) (136,139).

Tableau 5 – Exemples de relations structure/odeur – partie 2 – Adapté de Boelens et al., 2003 ; Bentley R., 2006 (136,139)

Exemple de composés de structures éloignées présentant une odeur de musc			
Structure			
Exemple de couples d'énantiomères présentant des odeurs différentes			
Structure			
Odeur	Fromage, transpiration	Fruité, sucré	Herbacé, sulfuré, faible
			Fruité, exotique, fruit tropical

Etonnamment, si deux composés odorants différents ne partagent jamais exactement la même odeur, une même molécule peut être perçue totalement différemment en fonction de sa concentration. Le sotolon, par exemple, est un composé aromatique présentant une odeur de fenugrec quand il est très concentré et de caramel, ou sirop d'érable, à de plus faibles concentrations (131,140).

Certaines études ou contrôles qualité concernant la nature des émissions odorantes, notamment dans l'industrie alimentaire et cosmétique, se concentre principalement sur l'olfactométrie³² et l'olfactométrie dynamique³³. Mais lorsqu'il s'agit d'étudier chimiquement une odeur corporelle, d'identifier et quantifier les molécules qui la composent, d'autres méthodes de caractérisation (telles que la GC-MS ou la CRDS³⁴) peuvent être utilisées. Ces instruments analysent toutes les molécules volatiles, odorantes ou non, provenant des échantillons d'haleine, de sébum, d'urine, de selles... Concernant les substances détectées, on parle alors plus volontiers de composés organiques volatiles (COVs).

Comme leur nom l'indique, les composés organiques volatils (COVs) sont des molécules :

- volatiles, c'est-à-dire ayant une pression de vapeur élevée à température ambiante, entraînant leur évaporation ou leur sublimation dans l'air entourant la source (31) ;

³² L'olfactométrie est une analyse sensorielle permettant l'appréciation qualitative d'une odeur par un 'nez'.

³³ L'olfactométrie dynamique est une méthode normalisée (norme NF EN 13725) permettant l'évaluation de la concentration d'une odeur à l'aide d'un panel de nez humains représentatifs d'une population.

³⁴ GC-MS : Chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse ; CRDS : Spectroscopie à cavité optique.

- et organiques, c'est-à-dire composée d'au moins un atome de carbone lié à un atome d'hydrogène (hydrocarbure) ; l'atome d'hydrogène pouvant être remplacé par un autre atome tel qu'un oxygène, un azote ou un soufre par exemple (31,141,142)³⁵.

Concernant les COVs (*VOC en anglais*) d'origine anthropique, le sigle VOM (*Volatile Organic Metabolite*) peut également se retrouver ponctuellement dans la littérature.

³⁵ D'un point de vue réglementaire et industriel, la Directive européenne 2010/75/UE du 24/11/2010, relative aux émissions industrielles (prévention et réduction intégrées de la pollution), donne une définition des composés organiques et des composés organiques volatils (142).

- «composé organique»: tout composé contenant au moins l'élément carbone et un ou plusieurs des éléments suivants: hydrogène, halogènes, oxygène, soufre, phosphore, silicium ou azote, à l'exception des oxydes de carbone et des carbonates et bicarbonates inorganiques;
- «composé organique volatil»: tout composé organique ainsi que la fraction de créosote ayant une pression de vapeur de 0,01 kPa ou plus à une température de 293,15 K ou ayant une volatilité correspondante dans les conditions d'utilisation particulières.

II. Nos odeurs corporelles

De façon totalement empirique, nous pouvons tous affirmer que le corps dégage des odeurs. Il nous est déjà arrivé à tous de sentir, chez l'autre ou chez nous, une mauvaise haleine, une odeur de transpiration, de pieds ou d'excréments. Mais d'où viennent ces odeurs corporelles ? Nous sont-elles propres ? Sont-elles influençables et ont-elles un rôle ?

De manière générale, et physiologique, les êtres vivants émettent en permanence un ensemble complexe de composés volatils, odorants ou non, qui perçus par d'autres peuvent transmettre diverses informations. Il semblerait même que ce type de communication chimique entre les individus de nombreuses espèces régit leurs interactions au quotidien (143). Comme la plupart des autres animaux, les humains émettent de nombreuses odeurs (144). Inconsciemment, ils sont capables de les sentir, traiter les informations – constantes (génétique, sexe) ainsi que transitoires (état émotionnel, cycle menstruel, maladie) – qu'elles transmettent au sujet de leur congénères et y réagir (attire, répulsion ...) (145,146). Et, bien que l'on se vante rarement de ces comportements pourtant sociaux, l'être humain présente, comme d'autres animaux, une forte propension à sentir les gens de son entourage tout comme sa propre personne. D'après une enquête menée à l'échelle internationale auprès de plus de 400 participants, plus de 94% des gens sentiraient leurs proches, environ 90 à 95% sentiraient leur propres mains et aisselles quand près de 61% sentiraient également les personnes qui leur sont étrangères (143,145). Avoir conscience de son odeur et de celle des autres apparaît donc être une préoccupation constante et centrale dans la vie humaine (143).

Tout individu possède une « signature olfactive » (147) propre qui, telle une empreinte digitale, peut permettre son identification (148,149)³⁶. Cette trace olfactive est le résultat d'une combinaison unique de COVs odorants exhalés par les différentes parties du corps d'une personne (28). Les sites d'émission, sources de ces odeurs, participent dans des proportions diverses à la singularité d'une odeur corporelle. Sur la base de leur origine, les odeurs corporelles peuvent être classées en trois catégories principales : primaires, secondaires et tertiaires (Figure 7) (150).

³⁶ Voir note 1.

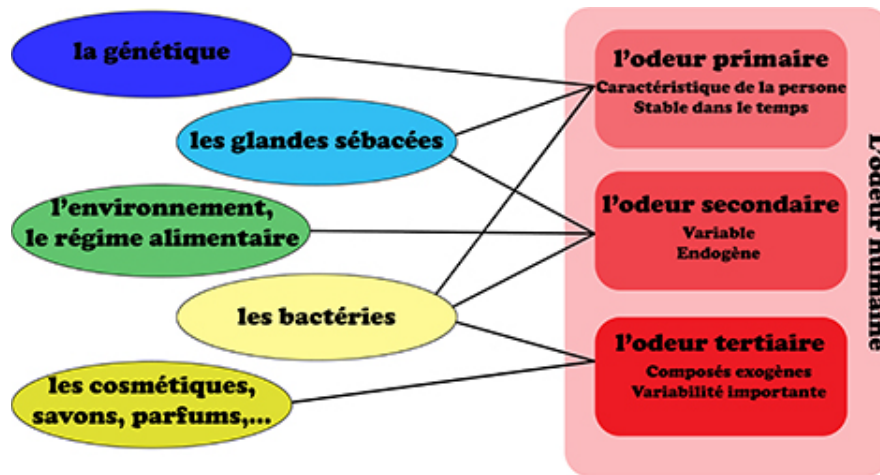


Figure 7 – Les trois catégories de l'odeur humaine associées à leurs sources et facteurs de variabilité – Reproduit de site de la Gendarmerie Nationale (PJGN) – [La signature olfactive d'un individu : une approche qui a du nez !](#)

- L'odeur corporelle 'primaire' est la composante principale de la signature olfactive d'un individu. De par son origine principalement génétique, elle est considérée comme plutôt stable au cours du temps et caractéristique d'un individu. Elle varie tout de même avec l'ethnie, le sexe, le statut reproductif, l'âge, l'état de santé et suivant les parties du corps (odeur générale de la peau, odeur des cheveux et du cuir chevelu, odeur de l'haleine, odeur des aisselles, odeur des mains et des pieds, odeurs de la région anogénitale : odeur du smegma vulvaire, de la glaire vaginale, des menstruations chez la femme et odeur du smegma préputial chez l'homme, odeur des urines et des selles, odeur du sang ...) (Figure 8) (28,150).

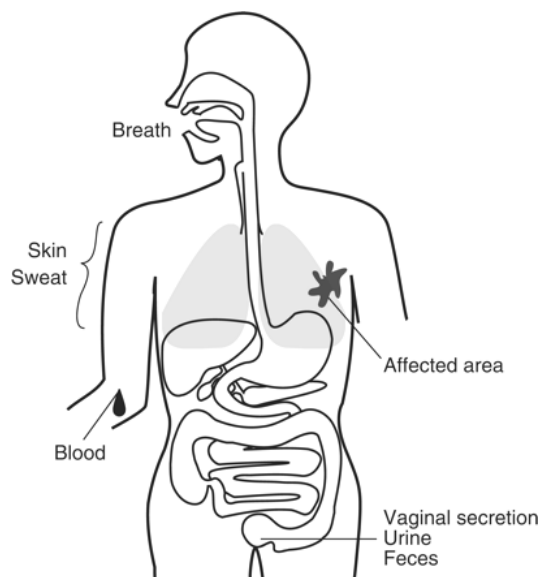


Figure 8 – Les origines corporelles des odeurs – Reproduit de Shirasu et Touhara, 2011 (28)

- L'odeur secondaire est étroitement liée à l'alimentation et aux régimes alimentaires spécifiques (viande, oignon, gingembre, ail, etc.). D'autres conditions environnementales telles que le milieu de vie, la température, l'humidité, la pression

atmosphérique, etc.) peuvent également avoir une grande influence sur notre odeur dite 'secondaire' (Figure 7) (144,150).

- L'odeur tertiaire est par définition la moins distinctive et la plus temporaire. Elle est directement liée à notre hygiène et à l'utilisation de cosmétiques (savons, shampoings, parfums, antitranspirants et déodorants, etc.) (Figure 7) (144,150).

L'origine génétique et l'héritabilité des odeurs corporelles a notamment été démontrée dans plusieurs études menées sur des jumeaux et des familles (couples avec enfants) (144,147). La littérature disponible sur le sujet établit également l'impact significatif de l'environnement sur les odeurs corporelles. Les facteurs environnementaux reconnus pour particulièrement influencer nos odeurs sont l'état de fertilité, l'état émotionnel, le régime alimentaire et l'état immunitaire. Cependant, il est particulièrement difficile de démêler les interactions et le degré d'influence des gènes et de l'environnement sur notre empreinte olfactive. Par exemple, il peut exister selon les individus des différences dans les produits métaboliques d'un régime alimentaire identique. De plus, ces divers métabolites odorants interagissent avec un ensemble de COVs individuels dont l'émission est contrôlée génétiquement. Bien que cela doive encore être confirmé par de nouvelles études plus complètes et approfondies, il semble que l'alimentation et les infections soient les facteurs environnementaux prépondérants dans l'établissement de l'odeur corporelle individuelle. Par ailleurs, si l'utilisation de parfums, antitranspirants et tout autre produit odorant peut inhiber ou perturber la production et la perception de nos odeurs corporelles, elle participe également à la création d'une signature odorante unique et complexe : notre empreinte olfactive (144).

Chez l'individu en bonne santé, l'odeur axillaire, l'odeur de la peau, du cuir chevelu et des parties intimes sont les plus distinctives. En outre, l'hypothèse d'un développement des glandes apocrines dans certaines de ces zones principalement à des fins de communication a été émise dès les années 70 (144). Une théorie suppose que la communication chimique interpersonnelle a progressivement été transférée de la région anogénitale aux aisselles, en raison de leur emplacement, avec l'adoption de la bipédie. Il est certain en revanche, que, chez l'adulte, les aisselles sont l'une des parties du corps les plus odorantes. En effet, la forte concentration en glandes sudoripares apocrines, l'humidité élevée, les plis et la situation plutôt protégée de cette zone en font un habitat de choix pour de nombreuses bactéries ; la flore commensale du

microbiote cutané métabolise divers composés présents dans la sueur et produit des COVs malodorants (151,152).

La composition microflorale de chacun est individuelle et unique. Pour autant, il existe des caractéristiques générales au sein des êtres humains, d'une ethnie, d'un genre, etc. L'odeur générale de la peau est principalement due à sa microflore commensale composée majoritairement de bactéries des genres *Cutibacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Micrococcus* ainsi que de levures telle que *Malassezia furfur* (150,153). De la dégradation des sécrétions cutanées par ces organismes sont produits un grand nombre de COVs appartenant à plusieurs classes chimiques – dont notamment des aldéhydes, des acides, des amines, des alcools, des hydrocarbures, des cétones, des stérols, des composés soufrés et des terpénoïdes – qui génèrent l'odeur de la peau. Parmi eux, les aldéhydes et les acides gras carboxyliques sont réputés être les principaux responsables de nos odeurs corporelles. La présence de plusieurs aldéhydes dans l'odeur des mains, des avant-bras, des cheveux et du cuir chevelu ainsi que du haut du dos a été démontrée dans nombre d'études. Plusieurs acides gras et aldéhydes ont également été observés dans l'haleine (146,150).

Une représentation schématique des odeurs corporelles humaines, de leurs composants, de leurs sources d'origine, des facteurs les affectant, etc., est présentée en Figure 9.

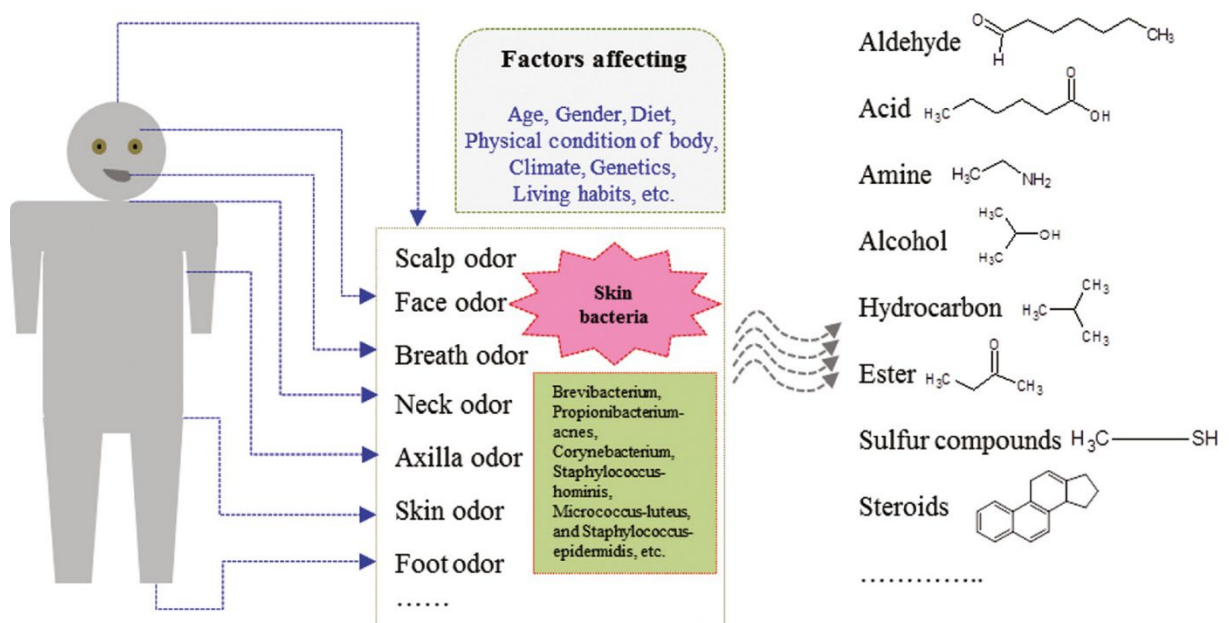


Figure 9 – Représentation schématique de l'odeur du corps humain – Reproduit de Jha S. 2017 (150)

Les glandes cutanées

Comme mentionné précédemment, l'odeur de la peau est l'une des principales composantes de la signature olfactive d'un individu. L'être humain possède 2 grandes catégories de glandes cutanées réparties différemment sur l'ensemble du corps (Figure 10) :

- les glandes sébacées
- les glandes sudoripares, comprenant les glandes apocrines, eccrines et apoecrine

Ces glandes produisent des sécrétions (sébum et sueur) desquelles dérivent, après excrétion et interaction avec les bactéries cutanées, les COVs odorants. En effet, la transpiration et le sébum sont en eux-mêmes quasiment inodores ; l'odeur exhalée provient des métabolites issus de la décomposition de ces sécrétions par le microbiote commensal (150,151,154).

Les glandes sébacées sont, sauf exception (lèvres, gland, aréoles, paupières ...), annexées aux poils. Si elles sont majoritairement concentrées aux niveaux du cuir chevelu et du visage, elles se retrouvent sur toute la surface de la peau, à l'exception de la paume des mains et de la plante des pieds. Composées de deux parties, l'une sécrétrice située dans le derme et l'autre excrétrice, ces glandes holocrines sont responsables de la production du sébum, un film lipidique légèrement visqueux composé essentiellement de triglycérides, d'acide gras, d'esters de cire, de squalène et de cholestérol. Bien que différent du taux d'excrétion, le taux de sécrétion de sébum est lié à la taille (inversement proportionnelle à celle du poil) et à la concentration de ces glandes qui agissent sous contrôle hormonal. Le sébum sert d'agent protecteur de la peau en assurant l'imperméabilisation, la thermorégulation et la photoprotection (90,154–156).

Les glandes sudoripares apocrines, situées profondément dans le derme, sont, elles-aussi, associées à un follicule pileux. Contrairement aux glandes sébacées, elles sont localisées dans des zones précises du corps : aisselles, pubis, parties génitales et mammaires, mais également les paupières et le conduit auditif externe. Bien que présentes dès la naissance, la fonction sécrétoire de ces glandes ne débute qu'à la puberté sous l'influence des hormones ; elles produisent alors une sueur épaisse et opaque dont l'odeur, sous l'action des enzymes bactériennes, peut devenir malodorante. De cette sécrétion peu abondante, riche en lipides et contenant également – mais pas exclusivement – des protéines, du sucres et de ammoniac, s'exhale donc la fameuse 'odeur de transpiration' liée au microbiote important des régions concernées, notamment axillaires. Les glandes sudoripares apocrines ont ainsi une influence majeure sur l'odeur corporelle. Si elles répondent principalement aux stimuli psychiques et à

l'excitation sexuelle (transpiration émotionnelle), leur rôle chez l'homme est encore mal connu. Elles s'atrophient chez le sujet âgé, particulièrement chez la femme au moment de la ménopause (150,154,155).

Apanage des mammifères, et notamment des primates, les glandes sudorales eccrines sont pelotonnées dans la région externe du derme et réparties sur la totalité de la peau à l'exception des organes génitaux externes, des lèvres et du lit unguéal. Particulièrement abondantes au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds, également très nombreuses sur le front, le cuir chevelu et le dos, elles sont de loin le type de glandes sudoripares le plus répandu. Ces glandes exocrines produisent un liquide aqueux et salé, la transpiration. Contrairement à la sueur apocrine, cette sécrétion est fluide, abondante, incolore et inodore, ou presque ; elle est excrétée via un canal débouchant directement à la surface de la peau par l'intermédiaire d'un pore, indépendamment des follicules pileux. Fonctionnelles très tôt dans la vie, si elles répondent aux stimuli émotionnels et thermiques, leur principale fonction est la thermorégulation (154,155,157).

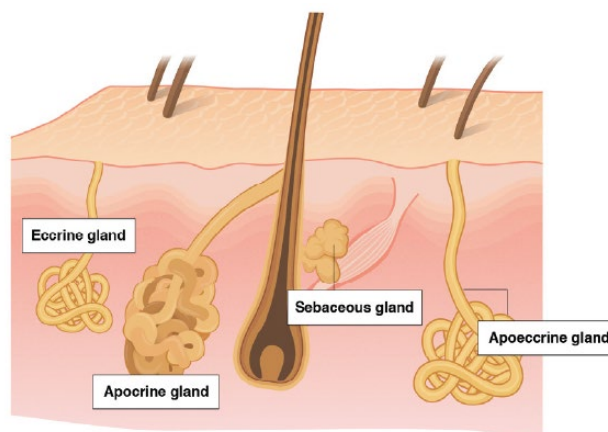


Figure 10 – Glandes sébacées et sudorales au niveau des aisselles – Reproduit de Baker L. B., 2019 (154)

Décrites relativement récemment par Sato et al. en 1987, les glandes sudorales apoecrines sont souvent les grandes oubliées de la littérature sur le sujet. Elles se développent dans l'enfance au début de la puberté à partir des glandes eccrines et atteignent jusqu'à 45% du total des glandes axillaires à la fin de l'adolescence. Comme leur nom l'indique, elles partagent des propriétés avec les glandes eccrines et apocrines. Ces glandes produisent d'abondantes sécrétions aqueuses salées semblables à la sueur eccrine. Leur rôle exact reste à ce jour non élucidé (154,158,159).

Par ailleurs, il existerait également des glandes sudorales anogénitales qui se distingueraient clairement des autres glandes cutanées, eccrines, apocrines et apoecrines, rappelant davantage les glandes mammaires (160).

Une revue systématique de la littérature sur la méthodologie d'analyse, les profils volatils et l'application des études sur les COVs de la peau humaine a été publiée en 2022. Cette méta-analyse a principalement permis de confirmer et d'établir un profil complet du volatolome cutané du sujet sain. Parmi les 822 COVs chimiquement identifiés à partir de 29 études incluant 935 participants, il a été estimé que 46% avaient des origines exogènes, 13% avaient des origines endogènes et 41% étaient issus de voies métaboliques mixtes (161).

De façon générale, le volatolome cutané humain serait en majorité composé d'aldéhydes (18%), d'acides carboxyliques (12%) et d'alcane (12%). Il contiendrait également des alcools gras (9%), des cétones (7%) ainsi que des benzènes et dérivés de benzènes (6%) ; enfin, dans une moindre mesure, des alcènes (2%) et des monoterpènes de menthane (2%). Ce profil de COVs cutanés humains caractéristique d'une personne saine pourra servir de référence dans de futures recherches sur le potentiel clinique de la volatolomique cutanée (161).

L'utilisation de la sueur et du sébum pour collecter des COVs peut se faire de différentes façons et présente plusieurs avantages et inconvénients. Parmi les avantages, ces méthodes sont non invasives et relativement faciles à mettre en œuvre. Par exemple, le prélèvement par frottement cutané avec une gaze est simple à réaliser, et l'échantillon peut être stocké à -80°C pour une analyse ultérieure. L'utilisation d'une chambre contrôlée, plus complexe car nécessitant un contrôle rigoureux des facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité, la contamination par les vêtements ou le mobilier, permet de recueillir directement les COVs et d'analyser l'échantillon immédiatement, offrant une précision accrue. Ces méthodes sont pratiques et ne nécessitent pas de techniques complexes de prélèvement, facilitant ainsi leur prochaine application dans un contexte clinique. Cependant, plusieurs inconvénients subsistent dont notamment les protocoles stricts imposés aux patients avant le prélèvement, comme l'interdiction de douche, d'exercice physique, de prise de certains aliments ou de médicaments. Ces restrictions visent à garantir la précision des échantillons et leur non-respect peut entraîner des résultats inexacts. Ainsi, bien que prometteuse, l'utilisation de ce type d'échantillons pour un diagnostic olfactif demande encore des ajustements pour assurer une précision optimale sans trop contraindre les patients. A l'heure actuelle, les études sur le sébum sont courantes dans les affections dermatologiques telles que l'acné, mais le sébum en tant que biofluide a pour l'instant rarement été utilisé dans le diagnostic des maladies (90,162).

L'haleine

L'odeur de l'haleine, largement influencée par la cavité buccale ainsi que les systèmes digestif et respiratoire, est d'une importance capitale dans les interactions humaines. Contenant plusieurs milliers de COVs, elle donne des indices sur le régime alimentaire d'une personne et son état métabolique (6,146). L'air environnant peut également avoir un impact significatif sur la composition de l'air expiré prélevé pour analyse ; en d'autres termes, il existe un risque que les COVs identifiés dans les échantillons d'haleine soient un mélange de composés endogènes (générés par le corps) et exogènes (polluants environnementaux) (Figure 11).

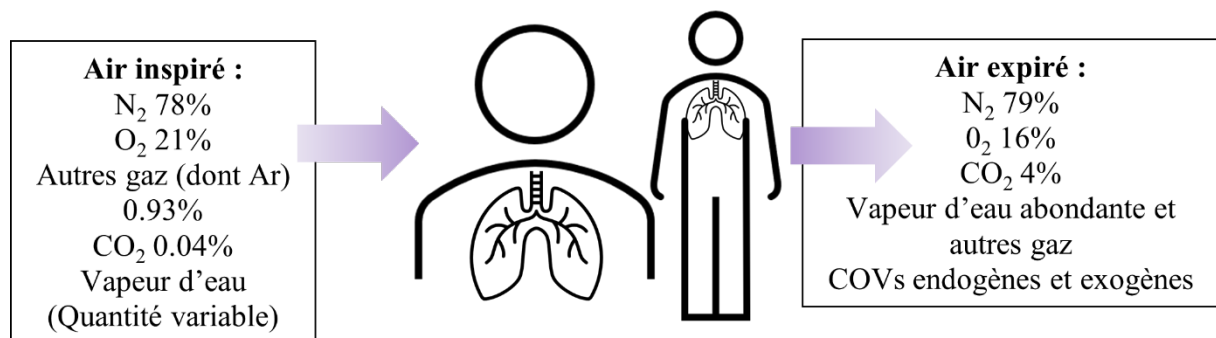


Figure 11 – Principaux composés de l'air inspiré et expiré – Adaptée de Sharma et al., 2023 et Miekisch et al., 2004 (29,163)
Ar = Argon, CO₂ = dioxyde de carbone, N₂ = diazote, O₂ = dioxygène

Par ailleurs, la composition qualitative et quantitative des COVs de l'haleine humaine peut considérablement varier d'une personne à l'autre. Chez les individus en bonne santé, la matrice globale de l'haleine est majoritairement constituée d'azote, d'oxygène, de dioxyde de carbone, d'eau et de gaz inertes ; la petite fraction restante de l'haleine se compose de plusieurs milliers de traces dont la fraction volumique semble généralement varier de parties par milliard (ppb) à parties par million (ppm). Ces molécules, détectées dans l'air expiré et son condensat, sont un mélange de COVs (par exemple, le pentane, l'éthanol et d'autres alcools) et de composés non volatiles (par exemple, les isoprostanes, le peroxydinitrite ou les cytokines). Leur concentration peut fluctuer en fonction de divers facteurs tels que la consommation de tabac, de drogues ou la pratique sportive. Malgré la quantité de COVs différents identifiés dans l'haleine (plus de mille) et leur variabilité interindividuelle, certains sont communément retrouvés chez la plupart des humains. L'analyse des plus courants, à savoir l'isoprène, l'acétone, l'éthane et le méthanol, s'avère très utile dans l'application de l'étude de l'air expiré en particulier dans le diagnostic clinique (146,163).

Actuellement, l'haleine est le biofluide le plus couramment utilisé pour la collecte des COVs car il présente de nombreux avantages. Tout d'abord, cette méthode est non invasive, simple et

peu coûteuse pour les patients et les chercheurs. Il suffit au patient de respirer normalement dans un masque ou un embout buccal, ce qui rend le processus confortable et facile à réaliser. De plus, il existe déjà des systèmes d'échantillonnage commerciaux qui aident à contrôler la contamination de l'air ambiant, améliorant la précision des analyses. L'échantillon d'haleine permet également de mesurer l'air alvéolaire, qui reflète les processus internes du corps avec plus de précision. Ainsi, l'air expiré présente l'avantage de pouvoir être collecté facilement sans avoir besoin pour le patient de se rendre dans un laboratoire spécialisé. Cependant, l'analyse de l'haleine présente aussi des inconvénients. La précision des résultats peut être influencée par des facteurs externes comme la consommation d'aliments ou de boissons avant le prélèvement, ainsi que la position du patient pendant la collecte. Pour garantir des mesures fiables, il est souvent nécessaire de demander au patient de jeûner pendant 30 minutes à 12 heures avant le prélèvement. De plus, les échantillons d'haleine doivent être analysés rapidement après la collecte (en 24h maximum), car les COVs se détériorent rapidement, ce qui limite la durée de leur transport ou stockage (162).

L'urine

L'urine humaine est un liquide jaune pâle, ambré, limpide à la miction, d'odeur safranée et légèrement acide ; c'est l'une des sources d'odeurs corporelles qui ne fait normalement pas partie des interactions sociales chez l'homme. Elle reflète l'état métabolique et physiologique interne de l'organisme ; très fréquemment, la qualité de son odeur change en cas de maladie. Sa formation se déroule en trois étapes : les néphrons des reins traitent le sang et créent l'urine grâce à un processus de filtration glomérulaire, de réabsorption et de sécrétion. Elle s'écoule par les voies urinaires excrétrices (calices, bassinets, uretères) et s'accumule dans la vessie avant d'être évacué par l'urètre. L'urine est composée à 95 % d'eau et à 5 % de déchets. Les déchets azotés excrétés dans l'urine regroupent l'urée, la créatinine, l'ammoniac et l'acide urique. Des ions tels que le sodium, le potassium, le magnésium, l'hydrogène, le chlorure et le calcium sont également éliminés. Si l'on peut retrouver des acides aminés, des enzymes, des hormones et des vitamines dans l'urine, elle est normalement exempte de glucides, de protéines, de corps cétoniques et de bactéries (146,164).

L'analyse d'échantillons d'urine en phase liquide est une pratique très courante dans le diagnostic clinique. Et si le profil olfactif de l'urine humaine est également susceptible d'offrir une mesure diagnostique pour de nombreuses maladies, les échantillons d'urine ont rarement été évalués en ce qui concerne les substances odorantes volatiles en phase gazeuse. En effet,

encore relativement peu de recherches ont été menées pour la caractérisation de l'odeur de l'urine en tant que composante de l'odeur corporelle ou outil de diagnostic médical (146,164). En 2022, un travail de compilation de la littérature sur ce sujet a été publié. Il résume l'ensemble des connaissances (34 études) sur les méthodologies utilisées pour l'analyse non ciblée des volatolomes urinaires et les résultats obtenus. D'après les informations collectées, le volatolome de l'urine serait constitué de plus de 840 composés issus de 80 classes chimiques différentes. Néanmoins, seuls quelques-uns de ces composés ont été identifiés dans plusieurs études. Moins d'1 % de tous les COVs ont été retrouvés dans au moins la moitié des études évaluées et aucun composé n'a été détecté dans toutes les études. Ces divergences dans les résultats pourraient être dues aux différentes conceptions et méthodologies d'étude (165).

Il a tout de même été montré que des métabolites volatils de la famille des cétones (la 2-butanone, la 2-pentanone, la 4-heptanone, la carvone), des composés organiques soufrés (le disulfure de diméthyle [DMDS]) et des composés hétérocyclique de la classe des métalloles (le pyrrole et des dérivés alkylés du furane) pouvaient être considérés comme des constituants volatils caractéristiques de l'urine normale (146,165).

L'utilisation de l'urine comme échantillon pour analyser les COVs présente plusieurs avantages et inconvénients. Parmi les avantages, la collecte d'urine est non invasive et simple à réaliser pour le patient. De plus, les échantillons d'urine peuvent être facilement stockés à des températures aussi basses que -20 °C ou -80 °C sans que cela n'affecte la qualité des COVs, offrant une grande flexibilité pour leur conservation avant analyse. Cependant, l'un des principaux inconvénients est la préparation nécessaire avant l'analyse. Souvent, une solution acide ou alcaline doit être ajoutée à l'échantillon pour modifier son pH et améliorer l'extraction et la détection des COVs, ce qui complexifie le processus (Figure 12). De plus, il peut être nécessaire de réaliser plusieurs tests sur le même échantillon avec différents niveaux de pH pour obtenir des résultats précis, ce qui ajoute du temps et des étapes supplémentaires à l'analyse (162,165).

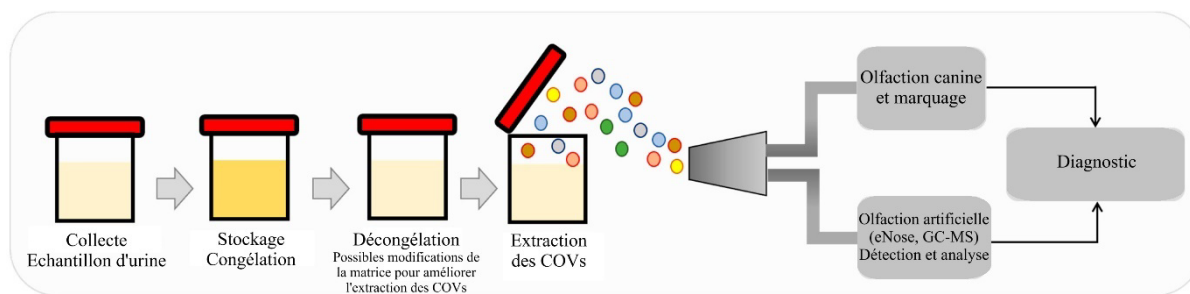


Figure 12 – Exemple d'un flux de collecte, stockage et analyse du volatilome urinaire – Adaptée de Grizzi et al., 2023 (166)
 GC-MS = Chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse
 eNose = nez électronique

D'une manière générale, la volatolomique, branche de la métabolomique qui analyse de manière approfondie les composés volatils libérés par des échantillons biologiques, présente un grand intérêt pour la recherche clinique. À ce jour, à partir de l'analyse de 7 types de sécrétions et fluides biologiques (l'haleine, le lait, la salive, le sang, le sébum, les selles, le sperme et l'urine), plus de 2 740 COVs ont été identifiés chez l'humain en bonne santé. Cependant, la composition précise et complète du volatilome humain reste encore inconnue (165).

Rôle des odeurs corporelles et de l'olfaction

Comme nous venons de le voir, notre odeur corporelle est le résultat d'un complexe mélange de milliers de molécules odorantes endogènes ou exogènes que l'on retrouve dans le sébum, la sueur, le cérumen, l'haleine, la salive, les urines, les selles, le sang, etc. Notre profil volatil est étroitement lié à notre profil génétique, notre alimentation, notre environnement et notre état de santé. En effet, il a clairement été mis en évidence que la maladie pouvait provoquer une modification significative de l'odeur d'un individu ; son intensité et sa qualité peuvent être influencées par des maladies infectieuses mais également génétiques, métaboliques, neurologiques et psychiatriques.

Ces changements d'odeur pourraient jouer le rôle d'alarme et influencer les interactions sociales. Tout comme cela a été observé chez des souris qui, reniflant des maladies chez leurs congénères, modifiaient leur comportement à leur égard, l'attitude des êtres humains peut être influencée par les odeurs corporelles de leurs semblables (attirance sexuelle, reconnaissance filiale, répugnance, sympathie³⁷...) (147,167–169). Les indices olfactifs donnés par un corps

³⁷ L'influence de nos odeurs et de l'odorat sur nos interactions sociales et amoureuses est largement traitée dans la littérature. D'après une récente étude, l'amitié est, elle aussi, une affaire d'odorat. En effet, avec l'aide d'un nez électronique, des chercheurs Israéliens ont pu observer, premièrement, que les amis présentaient souvent une odeur corporelle proche et, dans un second temps, que deux sujets inconnus avaient plus de chance de nouer une amitié s'ils partageaient une odeur similaire.

malade pourraient, par exemple, permettre la mise en place de stratégies d'évitement dans un but de protection de la population saine (167,168,170).

Ainsi, bien que cela ne fasse pas consensus, l'évitement des maladies pourrait être l'un des rôles principaux de l'olfaction (168). D'après certains, ces odeurs sont souvent trop subtiles pour le nez humain et la plupart des informations qu'elles véhiculent ne sont pas interprétables par notre odorat (144,145). Pour d'autres chercheurs, nous avons pris la mauvaise habitude de sous-estimer ce sens, nous comparant à certains animaux, comme le chien. De récentes études à ce sujet montrent pourtant que notre odorat n'est pas intrinsèquement mauvais, mais probablement non optimisé par manque d'intérêt et d'entraînement. L'olfaction humaine serait même plutôt bonne et notamment sensible à certaines molécules odorantes issues de fruits et de fleurs mais également du sang et de l'urine. Ces études, à approfondir, suggèrent une spécialisation de l'olfaction des espèces dans des odeurs importantes pour leur mode de vie. Ainsi, pour certains chercheurs, les humains seraient particulièrement sensibles aux odeurs corporelles, jugée comme « déclencheurs universels de dégoût » ; cette émotion occupant alors une place fondamentale dans la prévention des maladies (168).

Après une présentation rudimentaire des odeurs corporelles et une rapide discussion sur leurs rôles, il semble maintenant naturel de nous questionner sur l'odeur des maladies en soit. Comme précédemment explicité, l'état de santé d'un individu a un impact sur son odeur corporelle qui peut être senti par ses congénères. Mais existe-il une odeur spécifique à chaque maladie ? Une maladie donnée engendre-t-elle toujours les mêmes changements chez tous les sujets ? L'odeur d'un patient est-elle suffisamment discriminante pour identifier une affection précise ?

III. Sentir les maladies ?

Comme précédemment évoqué, la métabolomique est l'étude de toutes les petites molécules impliquées dans les voies métaboliques du corps également appelées le métabolome et les COVs sont des produits du métabolome (Figure 13). La capacité de la métabolomique à fournir un aperçu en temps réel de l'état métabolique d'une personne a récemment accru l'intérêt du domaine médical pour les biomarqueurs métaboliques, plutôt que, par exemple, pour des biomarqueurs génétiques, qui ne renseignent que sur la possibilité de développer une maladie. En effet, si les biomarqueurs servent d'indicateurs des processus biologiques normaux, ils peuvent également être indicateurs des altérations cellulaires, biochimiques et/ou moléculaires ainsi que des processus pathogènes. Si la métabolomique peut être utilisée pour détecter une maladie actuellement présente dans le corps et le stade de cette maladie, il semble logique que cela soit aussi le cas de la volatolomique.

Le principal avantage de l'analyse des COVs est le caractère non invasif et relativement pratique du prélèvement d'échantillons (haleine, urine, sébum, et autres fluides biologiques), particulièrement intéressant pour les applications cliniques (Figure 13). Cette approche non invasive réduit l'inconfort du patient et permet des évaluations répétées, facilitant le diagnostic mais aussi le suivi longitudinal de la progression de la maladie (8,100).

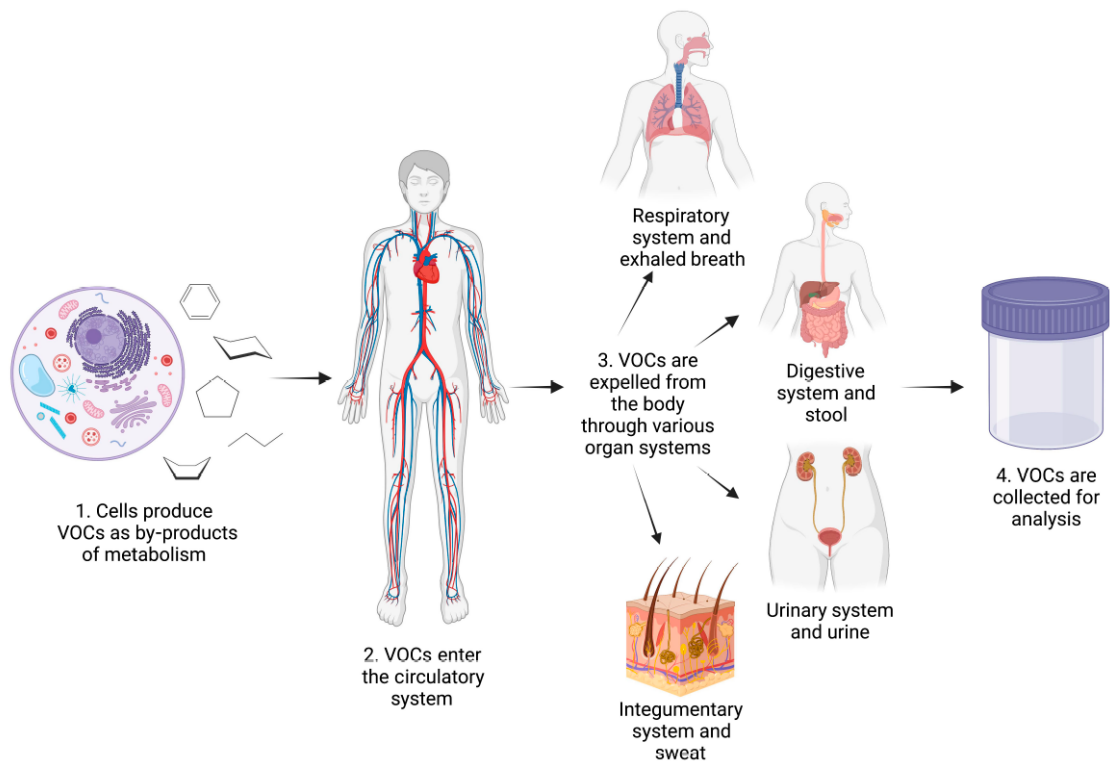


Figure 13 – Organigramme montrant les différentes méthodes d'excrétion des COVs du corps – Reproduit de Oxner et al., 2023 (162) créé avec BioRender.com

Les COVs sont donc de potentiels biomarqueurs très intéressants mais le manque de compréhension actuel de la manière dont les COVs sont produits par l'organisme compromet leur viabilité clinique. Cette section de la thèse se concentrera donc sur la pertinence des COVs en tant que biomarqueurs pour les maladies (162).

Cependant, une part de la communauté médicale demeure encore réservée vis-à-vis du diagnostic olfactif des maladies.

L'odorat est l'un des cinq principaux sens³⁸ de l'être humain ; il est pourtant également l'un des plus sous-estimés. « Animal », « sexuel », « archaïque », « décadent », « matérialiste », « imprécis », « inutile », qu'elles soient pérennes ou non, les raisons avancées depuis l'apparition de l'écriture pour le dévaloriser sont nombreuses. Notamment chez les penseurs, philosophes et écrivains. Les médecins, au contraire, lui ont accordé une grande importance dès l'Antiquité³⁹ (173,174). Aujourd'hui, il n'est cependant pratiquement plus utilisé lors des consultations de médecine générale, bien qu'il influence souvent, consciemment ou non, la prise en charge des patients (174).

³⁸ Fonctions physiologiques de relation avec l'environnement, par lesquelles un organisme reçoit des informations sur certains éléments du milieu extérieur, de nature physique (audition, sensibilité à la pesanteur, écholocalisation) ou chimique (goût, olfaction). On dénombre traditionnellement, au moins depuis l'Antiquité et Aristote, cinq sens humains : l'ouïe, le goût, l'odorat, le toucher et la vue. Mais de nos jours d'autres perceptions, telles que la nociception, la thermoception, la proprioception, viennent compléter la liste de nos sens (171,172).

³⁹ Le terme Antiquité peut faire référence à plusieurs époques (L'Antiquité au sens large [incluant l'Âge des Métaux], l'Antiquité classique, l'Antiquité gallo-romaine, l'Antiquité tardive, ...). L'Antiquité couvre la vaste période allant des origines des temps historiques (invention de l'écriture entre 3300-3000 AEC suivant les régions du monde) à la chute de l'Empire romain d'Occident en 476 voire à la fin du VIII^e siècle (fin de l'Antiquité tardive). L'Antiquité classique est, elle, généralement située entre 776 AEC et la crise de l'Empire romain du III^e siècle (284 au plus tard).

a. Histoire du diagnostic olfactif

L'odeur des maladies dans l'Antiquité

L'apparition de l'écriture nous permet de disposer d'un grand nombre d'informations sur les pratiques médicales passées. D'anciens textes nous renseignent sur l'utilisation de l'odorat dans les médecines traditionnelles chinoise, égyptienne ou encore gréco-romaine (175). En effet, nos maladies et affections sont s'accompagnent souvent d'une odeur corporelle inhabituelle ; et ce point, certainement faute d'autres tests diagnostiques, n'avait pas échappé aux médecins d'antan (11,174). Il nous faut toutefois nuancer le propos : l'odorat durant l'Antiquité reste un sens secondaire. Les sens de la distance⁴⁰, associés à la connaissance, sont bien plus largement discutés et valorisés. La majorité des textes portent principalement sur la vue et certains sur l'ouïe ; moins nombreux sont ceux traitant de l'odorat ou du toucher ; le goût est quant à lui presque ignoré (176,177).

Le premier cas de mauvaise haleine a été reporté en Chine il y a environ 4700 ans ! (132) Vieille de plus de 4000 ans⁴¹, la médecine traditionnelle chinoise (MTC) est encore pratiquée de nos jours. Elle repose sur des textes antiques fondamentaux et son corpus médical comprend plusieurs centaines d'ouvrages. Le *Huáng Dì Nèi Jīng* (*Classique interne de l'Empereur Jaune*), son plus ancien traité et l'un des plus célèbre, sert de fondement théorique aux développements ultérieurs de la MTC. En effet, si ce savoir s'est perfectionné et approfondi au fil des siècles, enrichi par le travail de nombreux médecins, ses concepts de base restent toujours d'actualité (179,181–183).

La MTC se fonde sur une conception holistique de l'homme et de la nature : inextricablement liés l'un à l'autre, ils forment un tout. Les maladies peuvent survenir d'un déséquilibre interne ou d'un échec d'adaptation à un changement de l'environnement (climatique par exemple). Cette notion de globalité, qui implique non seulement que toutes les zones du corps sont

⁴⁰ Selon Aristote les sens sont hiérarchisés : Les « sens de la distance », la vue et l'ouïe, sont généralement considérés comme supérieurs aux « sens du contact », le toucher et le goût. L'odorat est à part, à mi-chemin entre les deux (173,176).

⁴¹ L'âge de la médecine traditionnelle chinoise (MTC) n'est pas clair. Une pratique conforme aux théories de la MTC dès la dynastie Xia (XXI^e – XVIII^e siècles AEC) n'est pas prouvée et généralement pas admise par la communauté scientifique. En effet, bien que la paternité du *Huáng Dì Nèi Jīng*, traité fondateur de la MTC, soit attribuée à l'Empereur Jaune Huáng Dì qui aurait régné de 2697 à 2597 AEC, aucun texte n'a été trouvé ou formellement daté de cette époque et seuls quelques instruments (notamment des aiguilles en pierre de chirurgie ou d'acupuncture) viennent soutenir l'existence d'une médecine chinoise primitive de plus de 3000 ans. Selon les spécialistes chinois et les historiens, l'Empereur Jaune, traditionnellement considéré en Chine comme l'inventeur de la médecine, n'est pas l'auteur du *Nèi Jīng* dont les principaux textes auraient en réalité été rédigés entre le V^e et III^e siècle avant notre ère puis complétés durant les époques et dynasties suivantes (178–181).

interdépendantes mais également que chacune d'elles est le reflet de l'ensemble, se retrouve dans la physiologie, la pathologie, l'étiologie et la thérapie. Ainsi, l'élaboration d'un diagnostic et les traitements proposés ne répondent pas à un seul symptôme ou une seule cause mais à un ensemble de manifestations mises en relation (174,182).

Pour établir un diagnostic, le praticien chinois procède en deux temps : un examen clinique du patient (Si Zhěn, « quatre diagnostics ») puis, d'après les symptômes et signes recueillis, une analyse dialectique pour les associer à un tableau clinique global. Pour cela, faisant appel à ses sens et connaissances, il pratique en consultation quatre examens simultanés (180,182,184) :

- L'observation [Wàng Zhěn, « regarder »] : observation de tous les signes visibles du patient, du plus général au plus spécifique, tel que son aspect global, sa démarche, son teint, sa vitalité, ses organes des sens, de possibles éruptions cutanées, sécrétions, etc.
- L'auscultation ou audio-olfaction [Wén Zhěn, « écouter et sentir »] : audition de la force de la voix, toux, hoquet... ; olfaction de l'haleine, de l'odeur corporelle, des excréments, etc. Dans la MTC on entend par auscultation le fait d'écouter les bruits du corps mais également de sentir ses odeurs (même idéogramme chinois).
- L'interrogatoire [Wèn Zhěn, « demander, interroger »] : prise d'informations telles que l'identité, l'âge, les antécédents familiaux et personnels, l'environnement, la profession, les sensations (douleurs, tremblements...) mais également les émotions du patient.
- La palpation [Qiè Zhěn, « toucher »] : palpation de la zone du corps atteinte (chaleur, sécheresse...) et surtout prise des pouls.

Les odeurs corporelles sont importantes pour établir le double diagnostic de maladie et de syndrome. L'odeur de la sueur est l'une des plus importantes mais elle n'est bien sûr pas la seule considérée. Par exemple, une transpiration fétide indique une « Chaleur-Humidité » du corps ; une forte haleine signale une mauvaise digestion causant un « Feu » de l'estomac ; une diarrhée avec des flatulences nauséabondes est le signe d'une « Chaleur-Humidité » de la rate ou de l'estomac, quand une diarrhée sans odeur témoigne d'un « Froid » interne lié à un « vide de Yang » dans la rate (184,185).

Dès l'Âge du Bronze⁴², les médecins égyptiens interrogeaient également leurs patients pour une anamnèse précise et pratiquaient un examen clinique complet lors de leurs consultations.

⁴² Au début du III^e millénaire AEC, la maîtrise de la métallurgie du bronze et l'apparition des premières Cités-États de Mésopotamie marquent la fin du Néolithique, et de la Préhistoire, et le commencement de la Protohistoire, également nommée « Âges des Métaux ». Les dates de l'Âge du Bronze diffèrent selon les aires géographiques ; l'Âge du Bronze débute vers 3000 AEC au Moyen-Orient, arrive en Europe vers 2200 AEC et s'y termine au plus tard au VIII^e siècle avant notre ère. Cette période, caractérisée par un bouleversement sociétal (hiérarchisation

Les 'sounou'⁴³ inspectaient l'ensemble du corps, les urines, les selles, les sécrétions (crachats, mucus nasal...) mais également leurs odeurs. En effet, contrairement à la tendance actuelle, l'odorat était mis à contribution ; les odeurs constituant alors un indice important pour le diagnostic (174,189,191).

Par exemple, environ 1850 ans avant notre ère, le papyrus d'El-Lahoun (anciennement de Kahun) précisait que de l'utérus souffrant émanait une odeur de viande rôtie (174,191,192). Quelques siècles plus tard (entre 1500 et 1200 AEC), le papyrus de Carlsberg enseignait une méthode d'examen obstétrique reposant également sur l'odeur (175,192,193):

« Tu devras laisser la nuit une gousse d'ail humectée [...] dans l'intérieur de son corps [c'est-à-dire dans son vagin]. Si tu trouves l'odeur dans sa bouche, elle accouchera. Mais si tu ne la trouves pas, elle n'accouchera pas de façon normale, et cela pour toujours. »

Méthode que l'on retrouve d'ailleurs, à quelques nuances près, dans le traité hippocratique des *Femmes stériles* (193) ; Hippocrate ayant probablement été influencé par la médecine égyptienne lors de ses voyages d'étude et de synthèse '*De l'Ancienne Médecine*'.

« Prendre une gousse d'ail que vous aurez nettoyée et pelée, appliquer en pessaire à la matrice⁴⁴, et voir si le lendemain l'odeur s'exhale par la bouche ; si elle s'exhale, la femme concevra ; sinon, elle ne concevra pas. »

Tout au long de l'Antiquité gréco-romaine, les odeurs et l'odorat ont fait l'objet de nombreuses recherches, de réflexions poussées et d'intenses débats scientifiques et philosophiques (173,197,198).

sociale), une transformation économique et d'importantes avancées technologiques, est une étape clé de l'évolution des civilisations humaines (186–188).

⁴³ Plusieurs types de médecins coexistaient dans l'Égypte ancienne. Dans ce corps médical très hiérarchisé, le 'sounou' était en bas ; « praticien de base », qui devait suivre les enseignements et préceptes des prêtres-médecins, médecins-chefs, grands médecins et spécialistes. Le 'sounou' était le médecin généraliste laïc qui, guidé par le dieu Thot, s'occupait directement des patients. Certains 'sounou' pouvaient se spécialiser, par exemple, le 'sounou irty' était l'ancêtre des ophtalmologues et le 'sounou khe' celui des gastro-entérologues (175,189,190).

⁴⁴ Du latin *matrix* (*matricis*), lui-même dérivé de *mater* « mère ». La matrice est un organe en forme de vase inversé que l'on peut associer à l'utérus. Pour certains grecs anciens comme Hippocrate ou Platon la matrice est une créature vivante, un animal interne mouvant sujet au désir de faire des enfants. Cette vision évolue au cours des siècles et bien que toujours considéré comme un contenant « vivant » par Soranos d'Éphèse, l'utérus n'est plus assimilé à un animal ayant une volonté propre (194–196).

Pour le philosophe Démocrite, sentir ses congénères et respirer l'air ambiant était un bon moyen de communiquer et d'appréhender son environnement. Au contraire, de par la nature instable des odeurs doublée à la difficulté de les décrire, l'odorat est un sens « médiocre » pour Aristote et son disciple Théophraste qui le jugent non fiable (173). Aristote reconnaîtra tout de même le rôle des mauvaises odeurs, amplifiées par la chaleur, dans la propagation des épidémies (173).

En effet, en ce temps-là, une idée largement répandue, et admise par la communauté scientifique, voulait que les maladies soient dues aux « miasmes »⁴⁵ propagés par l'air vicié. Cette explication est également associée chez certains auteurs, comme Galien ou 'Chiron'⁴⁶, à une transmission de l'odeur de la maladie « *odore illius morbi* » [et donc de celle-ci] par l'haleine pestilentielle des malades et la puanteur des cadavres. C'est l'odeur directement, transportée par l'air chaud et emplissant les corps, qui donne la maladie (173,198). Ce modèle de transmission des maladies contagieuses s'est notamment développé à la suite de la grande peste d'Athènes (430-427/426 AEC), dont Thucydide, témoin direct, a laissé un témoignage précis (173,198,200).

Diodore de Sicile, *Histoire Universelle*, livre XII, 24 : « (...) *Et si l'histoire est obligée de rapporter les causes de cette maladie, voici celles qui paraissent les plus vraisemblables. Il avait fait des pluies abondantes l'hiver précédent, il arriva que les endroits creux s'étant remplis, l'eau y séjourna longtemps (...). L'été survenant là-dessus, porta la chaleur jusqu'au fond de ces eaux fangeuses et en fit sortir des vapeurs épaisse et puantes, qui s'échauffant encore d'avantage dans l'air extérieur, le corrompirent entièrement. (...)* » (201,202)

Thucydide, *La Guerre du Péloponnèse*

Livre II, 48 : « (...) *Que chacun, médecin ou non, se prononce selon ses capacités sur les origines probables de cette épidémie, (...) je me contenterai d'en décrire les caractères et les symptômes capables de faire diagnostiquer le mal au cas où elle se reproduirait. Voilà ce que je me propose, en homme qui a été lui-même atteint et qui a vu souffrir d'autres personnes.* »

⁴⁵ Le terme « miasme » n'est pas à rapprocher d'une théorie microbienne moderne. Bien que certains textes, comme celui de Chiron évoque une contagion d'individu à individu (ce qui était déjà plutôt révolutionnaire à l'époque), cela se fait par l'intermédiaire de l'odeur de la maladie et non de microbes (198).

⁴⁶ La *Mulomedicina Chironis* est un manuel vétérinaire anonyme et indatable. Les manuscrits actuellement retrouvés sont probablement la traduction latine de textes du vétérinaire grec d'Apsyrτος. Les nombreuses références au centaure Chiron expliquent la dénomination usuelle de ce texte. Il est une source pour Végèce (198,199).

Livre II, 49 : « (...) On éprouvait de violentes chaleurs à la tête ; les yeux étaient rouges et enflammés ; à l'intérieur, le pharynx et la langue devenaient sanguinolents, la respiration irrégulière, **l'haleine fétide**. (...) » (200)

La théorie d'une diffusion des épidémies par l'odeur pestilentielle des malades et des cadavres polluant l'air ambiant et contaminant les individus qui en inhale les effluves se retrouve aussi dans des textes antiques de médecine vétérinaire (198) :

Chiron 191-194, texte vétérinaire⁴⁷ : « **Le souffle des malades, formant un ensemble qui grossit, produit une plus grande contamination de l'air (...) sous l'influence du vent Africus qui transmet les odeurs mortifères, qui non seulement contamine les herbes, à cause de l'odeur, mais aussi, en répandant l'odeur de cette maladie [odore illius morbi] amplifiée par la chaleur, les autres troupeaux (...)** » (198)

Végèce I, 17, 3, texte vétérinaire : « **Car l'odeur très fétide des vivants qui ont été corrompus ainsi que des cadavres remplit les chevaux auparavant sains et les fait périr.** » (198)

Virgile, Géorgiques⁴⁸ livre 3 : « **L'épizootie du Norique, causée par une mauvaise constitution de l'air, jointe à la chaleur, s'attaque à la fois aux animaux sauvages et aux animaux domestiques. (...) Un des symptômes de l'épizootie du Norique est la puanteur du corps [et non du souffle : olentia membra].** » (198)

Les médecins de l'Antiquité gréco-romaine, contrairement à la majorité des philosophes de cette époque, considéraient l'odorat comme un sens essentiel à l'établissement d'un diagnostic et d'un traitement. Hippocrate, « père de la médecine », affirmait d'ailleurs que « le médecin doit être l'homme aux narines bien mouchées » (10). Les deux sources médicales les plus fournies sur lesquelles nous pouvons nous appuyer sont le Corpus hippocratique⁴⁹ et les textes

⁴⁷ Voir note 45.

⁴⁸ Épizootie fictive décrite dans le livre 3 des Géorgiques de Virgile ; inspirée de Lucrèce, de Thucydide et certainement de traités vétérinaires.

⁴⁹ Le Corpus hippocratique ou la Collection hippocratique désigne un ensemble d'ouvrages médicaux attribués à Hippocrate et son enseignement ; il est constitué d'une soixantaine de livres écrits en ionien (groupe dialectal du grec ancien). Très disparates dans leur contenu, style et datation, leur paternité réelle est discutée. Aucun ne serait de la main d'Hippocrate lui-même, bien que certaines sources disent le contraire. Ces manuscrits sont probablement l'œuvre de ses disciples et adeptes. Polybe et Syennénis sont les deux seuls auteurs connus à ce jour. Ces textes sont peut-être le vestige d'une bibliothèque de Cos (île grecque d'où Hippocrate serait originaire). Le nom

de Galien (176). En effet, l'odorat étant le sens qui interrogeait le plus Galien, il lui consacra notamment un traité complet : *De instrumento odoratus* (197).

Le Corpus hippocratique :

Un grand nombre de traités de la collection hippocratique explique que le médecin doit méthodiquement examiner le patient à l'aide de ses cinq sens pour pouvoir poser un diagnostic et proposer un traitement (176,177,205).

Épidémies, IV, 43 L. V 184-185 : « *Savoir que les jugements se font par les yeux, les oreilles, le nez, la main et les autres moyens par lesquels nous connaissons. Le malade, l'opérateur ; celui-ci ou palpant, ou flairant ou goûtant. À remarquer aussi : cheveux, couleur, peau, veines, parties nerveuses, muscles, chairs, os, moelle, encéphale, ce qui vient du sang, viscères, ventre, bile, les autres humeurs, articulations, battements, tremblements, spasmes, hoquets, ce qui est relatif à la respiration, déjections ; moyens par lesquels nous connaissons* »⁵⁰

Épidémies, VI, 8, 17 : « *Il importe de soumettre le corps à l'examen : vue, ouïe, odorat, toucher, goût, intelligence* ».

De l'Art, XII, 2 : « (...) *prenant comme critère d'évaluation (...) dans le cas des flux qui ont l'habitude de s'écouler chez chacun par les voies où l'issue leur est offerte, tantôt leur odeur, tantôt leur couleur, tantôt leur ténuité ou leur épaisseur, le médecin juge de quelles parties du corps ces phénomènes sont signes, quels maux elles ont subis et quels maux elles peuvent subir.* »

d'Hippocrate désigne donc soit le personnage historique soit les œuvres du corpus traditionnellement conservées sous son nom (203,204).

⁵⁰ Un passage quasiment identique apparaît également au début du traité *De l'officine du médecin* (176,177).



Figure 14 – Hippocrate mirant les urines, miniature du XIV^e siècle – Ph. Coll. Archives Labor

Les médecins hippocratiques, dont Galien fait partie, considèrent chaque malade individuellement. Comme chez les Égyptiens, un interrogatoire est mené ; le praticien doit mettre ses « sens en action » et prendre en compte l’environnement, l’alimentation, les antécédents et les symptômes de son patient. La médecine hippocratique reposant sur la perception sensible, une bonne « observation clinique » est la clé d’une prise en charge appropriée (176,177,205).

Ainsi, la médecine gréco-romaine, et plus particulièrement hippocratique, est une « médecine de l’évidence »⁵¹ qui sollicite tous les sens du praticien. La perception d’un sens n’est normalement jamais isolée et, bien que la vue soit le sens principal (Figure 14), ils sont tous mis à contribution (177).

L’odeur des maladies du Moyen Âge à l’Époque contemporaine

Cette conception de la santé liée à la qualité et à l’odeur de l’atmosphère perdue, de façon tout aussi empirique, tout au long du Moyen Âge⁵² puis des Temps modernes⁵³. Pendant des siècles

⁵¹ Nommée ainsi par Philippe Mudry à propos de Celse (Aulus Cornelius Celsus, francisé en Celse), médecin et encyclopédiste romain qui étudia, entre-autres, la médecine antique. De lui, nous est seulement parvenu un traité de médecine en huit livres. La « médecine de l’évidence » est une médecine basée sur l’observation, prenant en compte les couleurs, les odeurs, les bruits et changements d’aspect (177,206).

⁵² Situé entre l’Antiquité et les Temps modernes, le Moyen Âge est une vaste période de l’histoire Européenne débutant, pour la majorité des historiens, au V^e siècle avec la fin de l’Empire romain d’Occident et se terminant au XV^e siècle avec les grandes découvertes qui marquent le début de la Renaissance.

⁵³ Les Temps modernes sont une époque historique débutant, selon les historiens, vers 1453 (chute de l’Empire romain d’Orient) ou 1492 (découverte de l’Amérique). En France, ils ont notamment été marqués par la

les maladies ont été attribuées aux miasmes des mauvaises odeurs. Jusqu’au XVIII^e siècle, l’absence d’odeurs est synonyme de bonne santé. L’air vicié qui entoure le patient est non seulement la marque du processus morbide mais aussi – et surtout – le vecteur de la contagion ; son haleine et sa transpiration, condensé des putridités produites par la maladie, contaminent l’air ambiant, assurant ainsi la propagation des épidémies. C’est donc un « vent féroce » qui aurait, en 1346, apporté la peste noire en Europe. Pour se protéger lors de ces grandes épidémies, on se parfumait et on fumigeait les pestiférés et les cadavres (Figure 15). Par ailleurs, l’uroscopie⁵⁴ prend une importance de plus en plus grande dans les processus diagnostiques ; les urines des jeunes nobles pouvaient être examinées (couleur, viscosité, odeur, turbidité, goût, ...) chaque jour par leurs médecins. Toutefois, précisons que malgré les recommandations – pourtant très respectées dans le Moyen Âge Européen – de médecins arabes tels qu’Avicenne ou, un siècle plus tard, du Padouan Michele Savonarola, les médecins médiévaux sentaient plutôt rarement les urines de leurs patients (9–11,207).



Figure 15 – Illustration d’un « Doctor Schnabel » (docteur bec), médecins de la peste du XVII^e siècle européen – Gravure de Paul Fürst, 1656

Long manteau recouvert de cire parfumée, gants de cuir, grand chapeau et bésicles de protection sur l’iconique masque muni d’un long bec. Ces derniers, remplis de « bonnes odeurs » (thériaque, herbes aromatiques, ...) servaient à filtrer les « miasmes » de l’odeur pestilentielle responsables de l’épidémie (11).

Renaissance, les guerres de religion puis la monarchie absolue et se terminent à la chute de cette dernière entre 1789 et 1792, alors que pour les historiens anglo-saxons l’époque moderne est encore d’actualité de nos jours.

⁵⁴ L’uroscopie (ou uromancie) est une pratique médicale historique qui consiste en l’examen visuel, olfactif, tactile et gustatif des urines et permet le diagnostic de certaines maladies et états de santé. Utilisée jusqu’au XVII^e siècle, elle remonte à l’Antiquité (Égypte ancienne, Royaume de Babylone, antiquité Gréco-romain, etc.). Après la chute de l’Empire romain d’Occident, cette pratique se propage à Constantinople où elle suscite un vif intérêt dans la médecine byzantine, avant de se répandre de nouveau en Europe à partir du XI^e siècle grâce aux traductions d’auteurs persans et arabes par l’école de médecine de Salerne.

Durant toute la période des temps modernes et encore à l'époque contemporaine⁵⁵, la majorité des philosophes continuent à décrier l'odorat. Si Montaigne place l'odorat au même niveau que les autres sens et suggère de l'utiliser pour explorer l'humain, René Descartes, par exemple, contestait la valeur scientifique de l'information olfactive, l'odeur n'étant à ses yeux qu'un témoin très superficiel de la réalité des choses. Ceci n'empêche pourtant pas certains médecins, probablement faute de meilleures solutions, de l'utiliser dans leur pratique quotidienne. A partir du XVIII^e siècle, l'odorat fait plus sérieusement irruption dans le domaine de la santé publique, avec des notions telles que la « menace putride » et la « vigilance olfactive » initiées et soutenues par le Dr Jean-Noël Hallé, pionnier des hygiénistes. L'odorat devient ainsi un véritable instrument d'analyse, suscitant même une nouvelle sémiologie médicale. On peut d'ailleurs donner l'exemple des osphrésiologues⁵⁶ de ce siècle qui avaient classé les maladies selon les odeurs qu'elles dégageaient. Mais peu à peu, on donne naissance à un monde désodorisé, perçu comme plus sain. En effet, avec la révolution hygiéniste du XIX^e siècle, on s'est tant évertué – en Occident du moins – à éliminer les odeurs qu'on a négligé, voire oublié, leur possible utilisation, au moins en première approche, comme critères de diagnostic. Comme en témoigne, en 1886, le docteur Ernest Monin dans son ouvrage *Les Odeurs du corps humain dans l'état de santé et dans l'état de maladie*, le diagnostic olfactif fait alors « l'objet du plus injuste discrédit ». Selon Annick Le Guéner, c'est à partir de Pasteur, de la découverte des microbes et des vaccins, que la médecine s'est complètement détournée de l'odeur. Au tout début du XX^e siècle, le philosophe Georg Simmel accuse même l'odorat d'être le sens antisocial par excellence ; pour Freud, vestige de notre animalité, son refoulement est une condition nécessaire à l'avènement de la civilisation (9–11,19,208).

Il faudra attendre la fin du XX^e siècle pour que celui-ci réapparaisse dans la littérature scientifique, et la période actuelle pour commencer à être réellement de nouveau pris au sérieux.

⁵⁵ La notion d'époque contemporaine varie d'un pays à l'autre. Dans les pays anglo-saxons, pour lesquels nous sommes encore dans les Temps modernes, l'époque contemporaine est définie comme celle des témoins encore en vie (généralement, elle couvre les 85 ans précédant l'année en cours). En France, l'histoire contemporaine démarre à la Révolution (fin du XVIII^e siècle) et s'étend du XIX^e siècle à nos jours. Elle est particulièrement marquée par la fin de l'Ancien Régime, les empires coloniaux et l'industrialisation, la mondialisation des guerres et l'essor des États-Unis.

⁵⁶ Osphrésiologue : Celui ou celle qui pratique l'osphrésiologie.

Osphrésiologie \os.fʁe.zjɔ.lɔ.ʒi\ féminin : Traité des odeurs et du sens de l'odorat. *Osphrésiologie, ou traité des odeurs, du sens et des organes de l'olfaction, avec l'histoire détaillée des maladies du nez et des fosses nasales, et des opérations qui leur conviennent*, par Hippolyte Cloquet (F. Denis, P. Pinçon, Martonne, Nouveau Manuel de Bibliographie Universelle, tome 2, page 340, librairie encyclopédique de Roret, 1857).

L'intérêt de l'osphrésiologue pour les odeurs ne se limite pas à la simple description de leur action bénéfique ou nocive sur l'« économie animale » ; il doit aussi rappeler que ce sont des éléments importants de la sémiologie médicale (Annick Le Guéner, Les pouvoirs de l'odeur, page 113, éditeur Odile Jacob, 2017).

Les années 1970 voient la réapparition de l'étude de l'odeur des maladies dans la littérature médicale avec l'analyse des fluides corporels et de l'haleine par chromatographie en phase gazeuse. En octobre 1970, la première description clinique de la Triméthylaminurie publiée dans le journal *The Lancet* (Humbert et al., 1970) est principalement axée sur l'odeur corporelle, particulièrement distinctive et caractéristique, de poisson pourri que dégagent les patients atteints de ce trouble métabolique d'ailleurs plus connue sous le nom de « syndrome de l'odeur de poisson » (209). Pour autant, l'année 1989 marque le réel renouveau de l'engouement autour du diagnostic olfactif. Toujours dans *The Lancet*, deux chercheurs britanniques, Williams et Pembroke, ont rapporté cette année-là le cas d'une patiente dont la chienne reniflait avec instance depuis quelque temps un grain de beauté sur sa jambe. Après consultation médicale, ce qui s'était avéré être un mélanome fut retiré et la chienne stoppa ce comportement. A la suite de cette observation, les auteurs émettent l'hypothèse que les tumeurs, *via* leur métabolisme aberrant, pouvaient émettre des odeurs inhabituelles détectables par les chiens (11,210).

En résumé, de l'Antiquité au XIX^e siècle, la maladie est associée aux mauvaises odeurs qu'elle dégage et que l'on croit responsables de sa propagation. Jusqu'au XVIII^e siècle, nombre de médecins appuient encore leurs diagnostics sur les odeurs émises par leurs patients. Les parfums dont on s'est servi pendant des siècles pour combattre les mauvaises odeurs corporelles comptaient parmi les principaux médicaments. Avec la révolution hygiéniste du XIX^e siècle, l'Europe entre dans une ère « désodorisée », l'accent a tellement été mis sur l'éradication des odeurs plutôt que sur leur utilisation médicale, que le potentiel diagnostique de l'odorat en a été oublié. Mais, depuis la fin du XX^e siècle, l'odorat a refait son apparition dans la littérature scientifique médicale et le nombre de publication sur le sujet a explosé depuis le début du XXI^e siècle (10,11,19,28–30).

b. L'odeur des maladies et le diagnostic olfactif de nos jours

Bien que dans la pratique, la médecine moderne ne se base actuellement pas (ou peu) sur l'odeur des patients, « l'odeur des maladies » connaît, depuis la fin du XX^e siècle, un réel regain d'intérêt et la recherche dans ce domaine explose (Figure 16 et Figure 17). Ces études ont pour but principal de développer de nouveaux dispositifs de diagnostic cliniques capables d'identifier avec certitude des profils volatils différentiels (19,34,38).

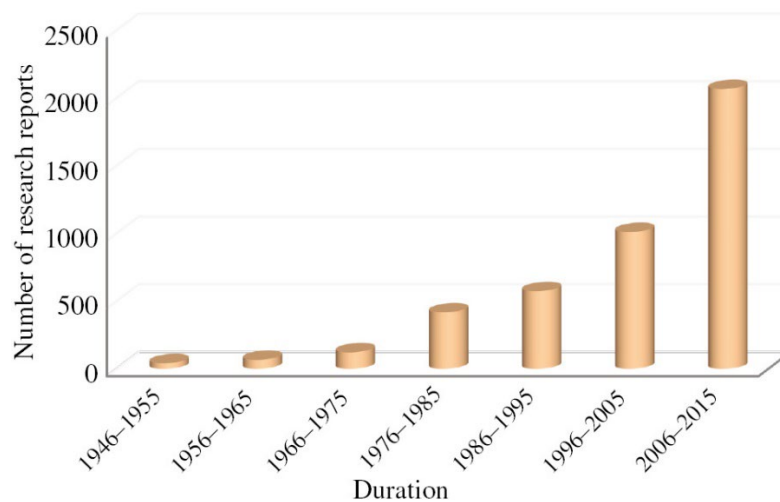


Figure 16 – Nombre de rapports publiés liés à la recherche sur les odeurs corporelles, incluant celles dans le cadre du dépistage médical, entre 1946 et 2015 – Reproduit de Jha S., 2017 (150)

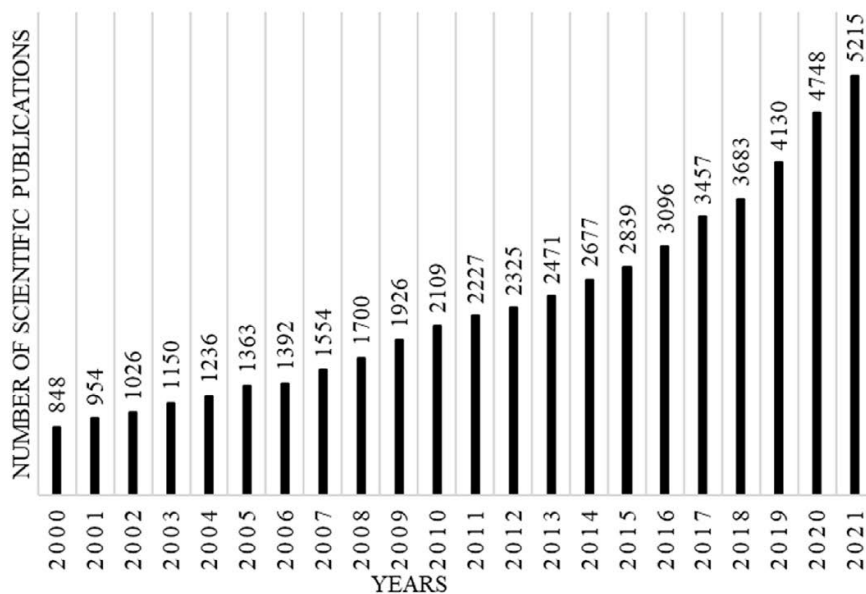


Figure 17 – Nombre d'articles scientifiques publiés par an au cours des vingt dernières années concernant l'analyse de COVs comme biomarqueurs respiratoires pour le diagnostic de maladies – Reproduit de Catalão Moura et al., 2023 (33)

En effet, si depuis l'Antiquité des odeurs corporelles ont été associées à des maladies de façon empirique, il a maintenant été prouvé que certaines combinaisons de molécules odorantes libérées en proportions variables dans les fluides biologiques peuvent être caractéristiques

d'une maladie et être détectées bien avant l'apparition d'autres symptômes. Des signatures olfactives corporelles, représentatives des fonctions biologiques physiques et mentales, ont ainsi pu être associées à diverses maladies telles que l'asthme, le choléra, le diabète sucré, des maladies cardiaques et le rejet d'allogreffes cardiaques, des maladies dentaires, des maladies intestinales, des maladies du foie et des reins, la mucoviscidose, la prééclampsie, plusieurs types de cancer, la schizophrénie et la tuberculose (Tableau 6). Pourtant, il ne s'agit pas encore d'une approche couramment employée pour déterminer de nouveaux biomarqueurs de tests de diagnostic clinique (19,28,29,31,38).

Tableau 6 – Exemples de maladies présentant des corrélations odorantes évidentes et de maladies à l'odeur imperceptible (par le nez humain) mais pour lesquelles un profil de COVs spécifique a pu être mis en évidence – Créé à partir de Shirasu & Touhara, 2011 et Sharma et al., 2023 (28,29)

Maladies / Troubles	Sources/ Echantillons	Odeur
Asthme	Haleine	Imperceptible (COVs remarquables : pentane, éthane, 8-isoprostane, oxyde d'azote)
Cancer du sein	Haleine	Imperceptible (COVs remarquables : 2-Propanol, 2,3-dihydro-1-phenyl-4 (1H)-quinazolinone, 1-phenyl-ethanone, heptanal, myristate d'isopropyle)
Choléra	Selles	Douceâtre, sucré
Cystinurie	Urine	Œuf pourri
Diabète, acidocétose diabétique	Haleine	Pomme pourrie, acétone
Diphthérie	Odeur corporelle	Sucré et putride
	Haleine	Sucré
Fièvre jaune	Peau	Viande, boucherie
Fièvre Typhoïde	Odeur corporelle	Pain chaud ou moisi
Insuffisance rénale	Haleine	Urine
Insuffisance hépatique	Haleine	Poisson
Leucinose (maladie des urines sirop d'érable MSUD)	Cérumen (précocement)	Sirop d'érable, sucre caramélisé
	Urine (plus tardivement)	Sirop d'érable
Schizophrénie	Odeur corporelle	Moisi, fruits mûrs, mouffette, âcre
	Haleine	Imperceptible (COVs remarquables : Disulfure de carbone, pentane)
Tuberculose Lymphadénite tuberculeuse	Haleine	Nauséabonde
	Peau / sueur	Bière éventée

La caractérisation d'un volatolome lié à une maladie peut se faire par l'analyse de COVs provenant de divers échantillons tels que les crachats, l'haleine, les excréments, le lait maternel, la peau, la salive, le sang, le sébum, les sécrétions vaginales, la sueur et l'urine (28–30,34,146). Depuis les années 70, des milliers de biomarqueurs volatils, associés à diverses affections ou lésions, ont été identifiés et classés à partir de ces diverses sources corporelles (Figure 18) (30). L'analyse de ces échantillons nécessite un détecteur doté d'une sensibilité élevée et d'une sélectivité précise capable de déceler et de quantifier de nombreux COVs à des concentrations

très faibles. Diverses techniques analytiques, telles que la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS), la spectrométrie laser, les capteurs de gaz et les nez-électroniques, sont fréquemment utilisées dans la recherche. Elles ont permis d'identifier un certains nombres de COVs distinctifs, d'un individu sain ou d'une autre maladie, sur la base de variations qualitatives et/ou quantitatives (29,34). Il doit cependant être noté que, pris individuellement, la plupart des COVs identifiés ne constitue pas un biomarqueur volatil pertinent (distinctif). C'est la combinaison de ces COVs qui, créant un profil volatil différentiel unique, permet le dépistage de maladies particulières. Par exemple, si l'acétone, isononane et le styrène ne peuvent, à eux seuls, distinguer deux conditions différentes, la combinaison de ces trois COVs a permis de montrer une distinction claire entre le cancer colorectal et la colite ulcéreuse (19).

Les changements anormaux dans le volatolome humain peuvent également être décelés grâce à un système olfactif biologique entraîné (le plus souvent canin) (31).

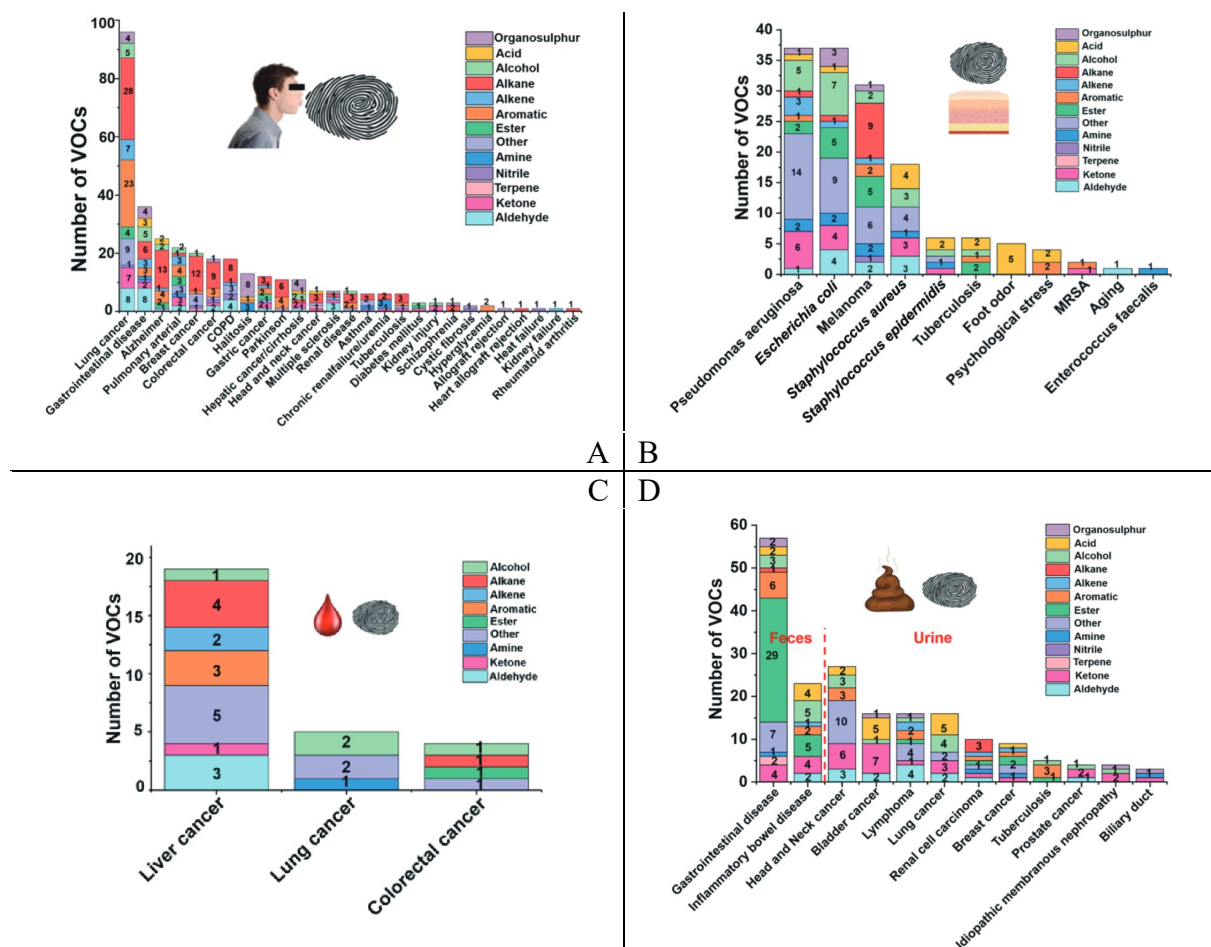


Figure 18 – Résumé des principales familles de substances volatiles associées à différents types de maladies en fonction de leur source. A : haleine, B : peau, C : sang, D : selles et urine – Adaptée de Hu et al., 2022 (30)

Cette illustration (Figure 18) nous permet de constater en un coup d'œil que l'haleine est la source de COVs la plus étudiée dans le cadre de la recherche médicale.

Nous pouvons, par exemple, citer ici une étude internationale publiée en 2016 et particulièrement remarquable de par son envergure. En effet, plus de 1400 sujets (591 témoins et 813 patients diagnostiqués avec l'une des 17 maladies étudiées) ont fournis les 2808 échantillons d'haleine analysés. Un total de 13 COVs, communs aux 17 maladies, a été mis en évidence et identifié comme pouvant être spécifiquement associé à certaines d'entre-elles suivant leur abondance (GC-MS). Ces maladies ont également pu être distinguées les unes des autres, en fonction d'une combinaison discriminante de ces composés, grâce à une analyse à l'aveugle basée sur un nanoréseaux expérimental (précision moyenne de 86%). De plus, les résultats de cette étude soulignent que les différences de compositions en COVs observées dans l'haleine au cours d'une maladie sont beaucoup plus accentuées et significatives que les différences intra-individuelles mineures trouvées parmi les groupes témoins. En résumé, un profil de COVs différentiel a pu être associé à chacune de ces maladies (19).

Dans l'ensemble, les résultats de ces études montrent que l'odeur des patients, dont la composition en COVs diffère d'une maladie à l'autre, pourrait à l'avenir être un marqueur fiable à prendre en compte pour le dépistage, voire le diagnostic et le suivi personnalisé, d'un grand nombre de maladies (19,28,31,38). Et bien que d'autres études translationnelles de plus grande envergure soient nécessaires, ils constituent un début prometteur pour le domaine de la volatolomique médicale. Attention toutefois à ne s'engouer trop rapidement ; démontrer qu'il est possible d'associer une odeur corporelle, c'est-à-dire un volatolome distinctif, à une maladie ne signifie pas que cette odeur est à elle seule, aujourd'hui du reste, suffisante pour diagnostiquer la maladie en question (19).

Plusieurs revues de la littérature ont été publiés dans ce domaine, cependant, avant que le diagnostic volatolomique ne puisse être reconnu comme un nouvel outil clinique standard, des rapports complets, synthétiques et systématiques sont toujours souhaités. La solide relation entre une maladie particulière et un volatolome typique doit encore être clarifiée et confirmée ; des protocoles d'échantillonnage et d'analyse efficaces pour une détection précise du volatolome humaine dans un environnement réel rempli de facteurs confondants doivent être explorés et perfectionnés (30).

Pour autant, tout porte à croire que des profils de COVs spécifiques à une maladie pourront être utilisés comme biomarqueurs olfactifs diagnostiques dans un avenir proche. De plus, l'élucidation des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la production de ces COVs pourra éventuellement fournir de nouvelles approches thérapeutiques (Figure 19) (28).

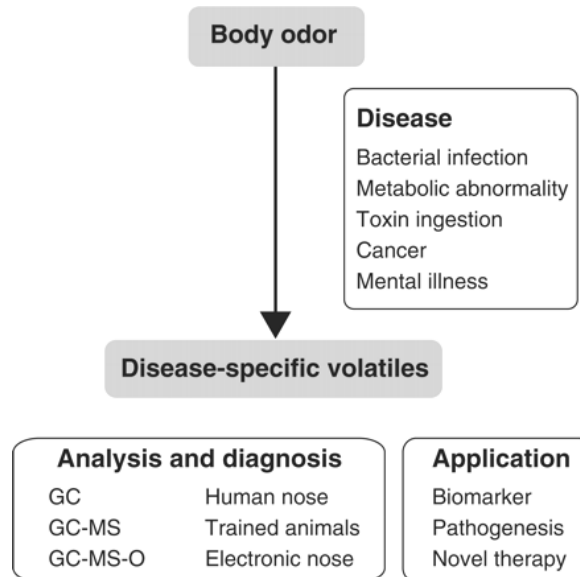


Figure 19 – Synthèse schématique des études sur l'association d'une odeur corporelle (d'un profil de COVs) à une maladie et de leurs futures applications – Reproduit de Shirasu & Touhara, 2011 (28)
 GC : Chromatographie en phase gazeuse ; MS : Spectrométrie de masse ; O : Olfactométrie

PARTIE III – DÉTECTION OLFACTIVE DES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES (ALZHEIMER ET PARKINSON)

Une revue systématique de la littérature a été menée afin de trouver et sélectionner les études relatives à la détection olfactive de la MA et de la MP présentées dans cette partie de la thèse (ANNEXE 2 : Revue systématique de la littérature).

I. Existe-t-il une signature olfactive de la MA et de la MP ?

a. L'histoire de Joy Milne

Joy Milne, infirmière écossaise à la retraite, est atteinte d'hyperosmie depuis l'enfance. Son odorat l'a toujours guidée dans ses choix de vie et, pendant des années, elle a aimé l'odeur de son mari Leslie ; une odeur forte, masculine et musquée. Mais depuis 1981, Joy était dérangée par la nouvelle odeur corporelle de Leslie, alors jeune trentenaire. Entre autres symptômes précoces, il développa également dans ces années-là une halitose⁵⁷, une anosmie⁵⁸ et une agueusie⁵⁹. Vers 40 ans son odeur s'intensifia ; elle devint plus grasse et crémeuse sans qu'il puisse rien y faire. Ce n'est qu'à l'âge de 45 ans, avec l'apparition des premiers tremblements, que Leslie reçut le diagnostic de la MP. Il s'était ainsi écoulé 13 ans entre la première fois que Joy décelait un changement d'odeur chez son mari et le diagnostic tombé en 1994.

En 2009, accompagnant son époux à un événement destiné aux personnes atteintes de la MP, Joy réalisa que l'odeur qui la gênait chez Leslie depuis tant d'années était celle de la maladie. En effet, la vingtaine de patients présents à leur arrivée sentait comme lui. Joy était maintenant persuadée de pouvoir « flairer » la maladie de Parkinson (213).

Forte de cette conviction, elle établit un premier contact avec la communauté scientifique en rencontrant en 2012 le chercheur Tilo Kunath à qui elle demanda : « *Why don't we use the smell of Parkinson's to diagnose it earlier?* »⁶⁰. Le docteur T. Kunath revint vers elle quelques mois plus tard pour lui demander de participer à une expérience singulière : sentir des T-shirts (213–215).

Six de ces T-shirts avaient été portés par des personnes en bonne santé, six autres par des patients atteints de la MP. Chacun des douze T-shirts avaient été coupés en deux morceaux ; grâce à son odorat, Joy a su les reconstituer et déceler l'odeur de Parkinson sur 7 d'entre eux.

⁵⁷ Mauvaise haleine fréquente ou persistante (211).

⁵⁸ Perte complète, temporaire ou permanente, de l'odorat (212).

⁵⁹ Perte du goût.

⁶⁰ Trad. « Pourquoi n'utilisons-nous pas l'odeur de la maladie de Parkinson pour la diagnostiquer plus tôt ? »

Elle se serait donc trompée sur un seul sujet de l'étude. Quatre-vingt-douze pour cent de réussite pour l'infirmière ? Un an plus tard, on diagnostiquait la MP au septième sujet (213–215). Le nez de Joy Milne avait donc obtenu 100% à ce test !

En 2015, elle fait la une des journaux grand public.

Bien qu'il soit très difficile de décrire les odeurs, Joy a tenté de mettre des mots dessus. Pour elle, les personnes ayant la MP sentent le musc qui aurait « tourné » ; odeur différente de la bonne senteur de musc initiale de son époux. Pour expliquer sa pensée, elle utilise une analogie avec du lait caillé, aigre : « *It's like with milk when it goes sour: it's still milk, but something different at the same time* »⁶¹ (213).

Mais la MP n'est pas la seule que Joy peut sentir. D'après son nez, les personnes atteintes d'Alzheimer sentent le pain de seigle, les diabétiques le vernis à ongles, les cancéreux ont une odeur de champignons et les tuberculeux de carton humide (213).

Grâce à Joy Milne, plusieurs groupes de recherche étudient aujourd'hui l'odeur des maladies neurodégénératives afin de mettre au point des tests diagnostiques et pouvoir les utiliser à grande échelle dans le futur (214).

⁶¹ Trad. « C'est comme avec du lait quand ça devient aigre : c'est toujours du lait, mais quelque chose de différent à la fois. »

b. **Mise en évidence d'une empreinte olfactive spécifique à la MA et à la MP et identification de potentiels COVs d'intérêts**

S'il est vrai que l'histoire de Joy Milne a donné un coup de projecteur à la possibilité d'un diagnostic à l'odeur des MND et, par conséquent, poussé de nouveaux groupes de recherche à s'intéresser à ce sujet, d'autres, notamment inspirés par des études similaires en oncologie, s'y étaient déjà attelés (6–8,216,217).

Avant 2015, Mazzatenta et al. écrivaient que, si un nombre croissant d'études cliniques démontrent l'efficacité de l'analyse des COVs comme outil de diagnostic pour un large éventail de maladies, peu d'entre-elles (Ionescu et al., 2011 (217) ; Tisch et al., 2013 (8)) se sont consacrées à l'investigation de ces composés dans les MND (6).

Concernant les études animales, des chercheurs, soucieux de trouver des méthodes non invasives, ont exploré le potentiel des COVs en tant que biomarqueurs pour la détection précoce de la MA et de la MP dans des modèles de rongeurs dès 2012. Une première étude menée par Tisch et al. (2012) s'est concentrée sur la MP et a utilisé des capteurs à nanotubes de carbone pour analyser l'haleine de rats présentant une perte neuronale dopaminergique. Ils ont obtenu un taux de précision de 90 % pour distinguer les rats témoins de ceux présentant des lésions semblables à celles de la MP. Ce résultat leur a permis de suggérer que l'analyse de l'haleine est une méthode potentielle pour la détection précoce de la MP (218). Une deuxième étude de Khatib et al. (2014) a également examiné la MP chez les rats et a identifié des COV spécifiques dans le sang et le tissu striatal présentant des lésions dopaminergiques. Ces COVs pourraient servir de biomarqueurs précoces de la MP et répondre à un besoin d'outils de diagnostic non invasifs. Kimball et al. (2016) ont étudié l'altération des métabolomes volatils dans des modèles murins de la MA, suggérant des signatures olfactives urinaires comme biomarqueurs potentiels de cette maladie. Ainsi, des odeurs urinaires différentielles pourraient également contribuer à la détection précoce et à la compréhension de la pathogenèse de la MA. Finberg et al. (2018) ont détecté des différences dans les profils de COVs chez des rats présentant diverses lésions neurologiques, y compris ceux porteurs d'une mutation associée à la MP, mettant en évidence l'analyse de l'haleine en tant qu'outil de diagnostic potentiel dans cette maladie. Plus récemment, Emam et al. (2020) ont mis au point des capteurs capables de détecter les COVs associés aux premiers stades de la MA chez des rats, démontrant une nouvelle fois le potentiel de l'analyse de l'haleine en tant qu'outil de diagnostic. De leur côté, Tian et al. (2020) ont exploré le profilage

des COVs dans des échantillons de fèces et d'urine de souris modèles de la MA, offrant un aperçu des changements métaboliques associés à cette maladie et du potentiel de l'analyse des COVs de l'urine et des fèces pour la détection précoce. Collectivement, ces études suggèrent que l'analyse des profils de COVs, en particulier de l'haleine et des urines, est prometteuse pour le diagnostic précoce et non invasif des MND. Néanmoins, de plus amples recherches pour valider et affiner ces résultats sont encore nécessaires (216,218–222).

La majorité des premières recherches cliniques se sont attachées à trouver une empreinte olfactive (profil spécifique de COVs) dans l'air expiré par les patients. En effet, l'haleine humaine est la source de molécules odorantes la plus utile et accessible (19). Elle contient plusieurs milliers de COVs dont la quantité et la concentration varient en corrélation avec l'état de santé des sujets ; les COVs exhalés reflètent le métabolisme, y compris neuronal (6). Par exemple, des changements dans la chimie du sang liés à une maladie, même débutante, peuvent être transmis à l'air expiré alvéolaire via les poumons (8). Bien que les mécanismes exacts de la pathogenèse de la MA et de la MP ne soit pas entièrement élucidés, il existe des preuves suggérant que des anomalies dans le métabolisme mitochondrial jouent un rôle clé dans la dégénérescence neuronale. Les dysfonctionnements mitochondriaux dans les MND sont associés à une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO ou ROS[en]), qui entraîne des dommages cellulaires et un stress oxydatif intercellulaire. Les COVs endogènes produits suivent des voies métaboliques et sont transportés via la circulation sanguine jusqu'aux poumons d'où ils sont expirés. Ainsi, le stress oxydatif représente une opportunité d'application de l'analyse de la l'haleine, facilitant la découverte et l'évaluation de biomarqueurs liés au métabolisme énergétique cellulaire et aux dysfonctionnement mitochondriaux (Figure 20) (223). Par ailleurs, le souffle des patients fournit une matrice relativement peu complexe et présente une conformité élevée. Enfin, ce type d'échantillon, facilement et rapidement collectable de manière non invasive et reproductible, peut être manipulé en toute sécurité (19).

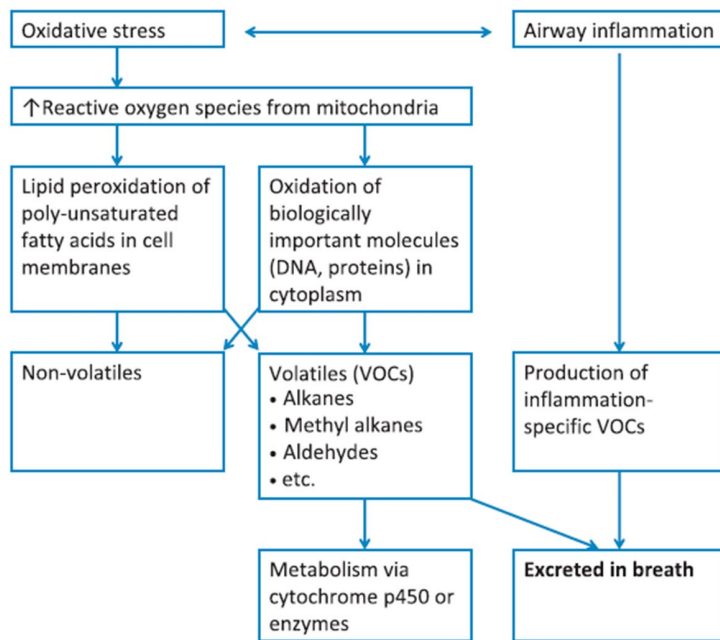


Figure 20 – Schéma résumant la corrélation entre des COVs exhalés, le stress oxydatif et les états inflammatoires – Reproduit de Fens et al., 2013 et Kaloumenou et al., 2022 (224,225)

Premières recherches d'une empreinte olfactive des MND dans le souffle des patients

En 2013, Tisch et al. du Technion – Israel Institute of Technology publiaient les résultats de leurs travaux sur la détection, à l'aide de capteurs de gaz (Figure 21), de la MA et de la MP à partir de l'haleine des patients. Dans cette étude preuve-de-concept, l'air alvéolaire expiré de 57 sujets volontaires (15 patients MA, 30 patients MP et 12 témoins sains) a été recueilli et analysé par une combinaison appropriée de capteurs de gaz à base de nanomatériaux (nanoparticules d'or organiquement fonctionnalisées et/ou des réseaux aléatoires de nanotubes de carbone) (8).

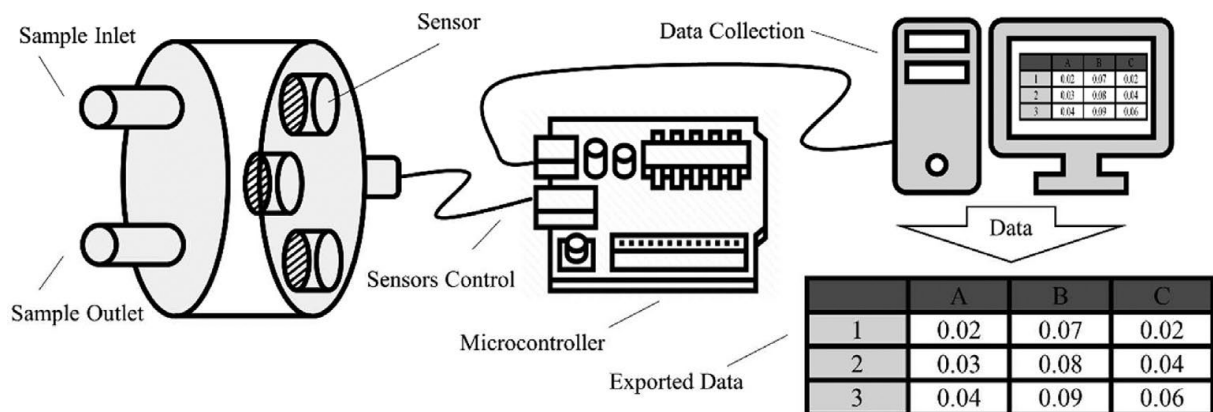


Figure 21 – Schéma générique d'un système « d'olfaction artificielle » pour l'analyse de l'air expiré basé sur un réseau de capteurs de gaz – Reproduit de Catalão Moura et al., 2023 (33)

Ce réseau de capteurs forme un système olfactif artificiel qui peut identifier différentes odeurs et pourrait ainsi démontrer l'existence d'une signature olfactive caractéristique de la MA et la MP. Pour détecter les différences statistiquement significatives entre les motifs olfactifs des trois groupes, les chercheurs se sont appuyés sur une analyse factorielle discriminante (AFD) ;

une validation croisée leur a permis de confirmer la classification ainsi établie. L'identification de ces motifs a été étayée par une analyse chimique des échantillons par GC-MS (Figure 22 et Figure 23) (8).

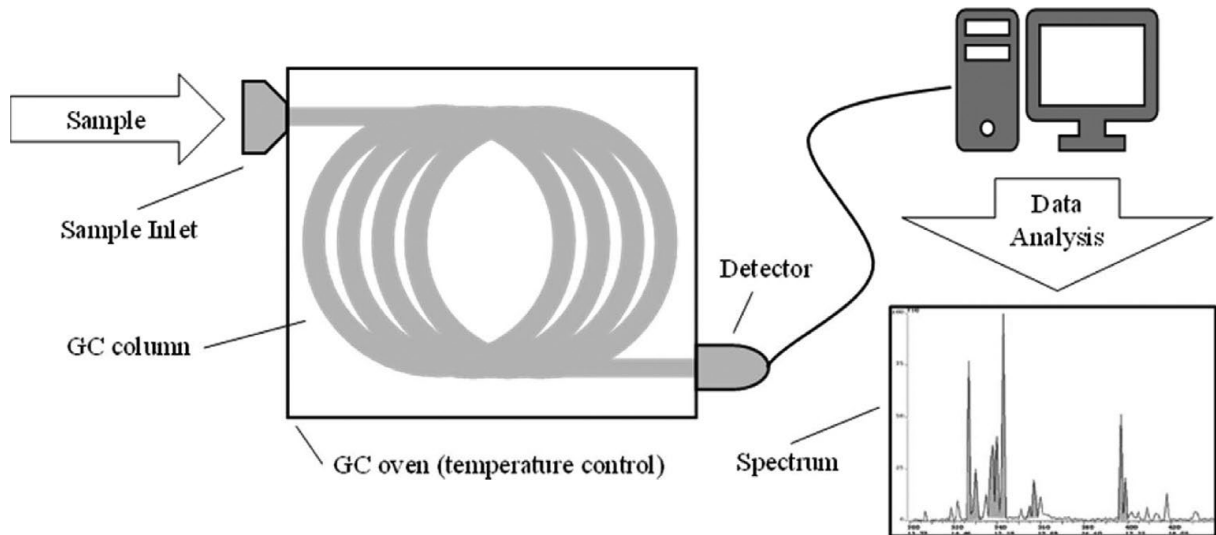


Figure 22 – Schéma générique des mesures de chromatographie en phase gazeuse (GC) – Reproduit de Catalão Moura et al., 2023 (33)

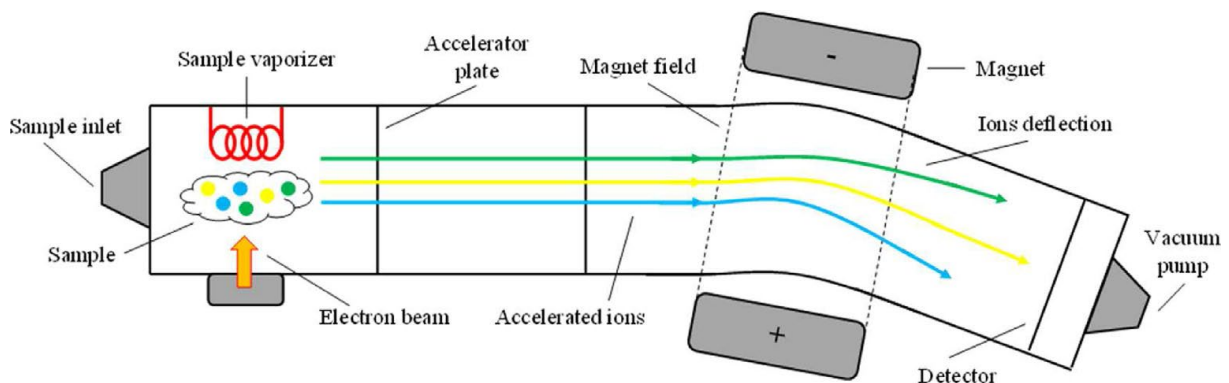


Figure 23 – Schéma générique d'une mesure par spectrométrie de masse (MS) – Reproduit de Catalão Moura et al., 2023 (33)

Comme l'illustre la Figure 24, les réseaux de capteurs de gaz étudiés ont clairement pu distinguer la MA des états sains (sensibilité (Se) de 93%, spécificité (Sp) de 75% et précision de 85%), la MP des états sains (Se de 70%, Sp de 100% et précision de 78%) et la MA de la MP (Se de 80%, Sp de 87% et précision de 84%) (8).

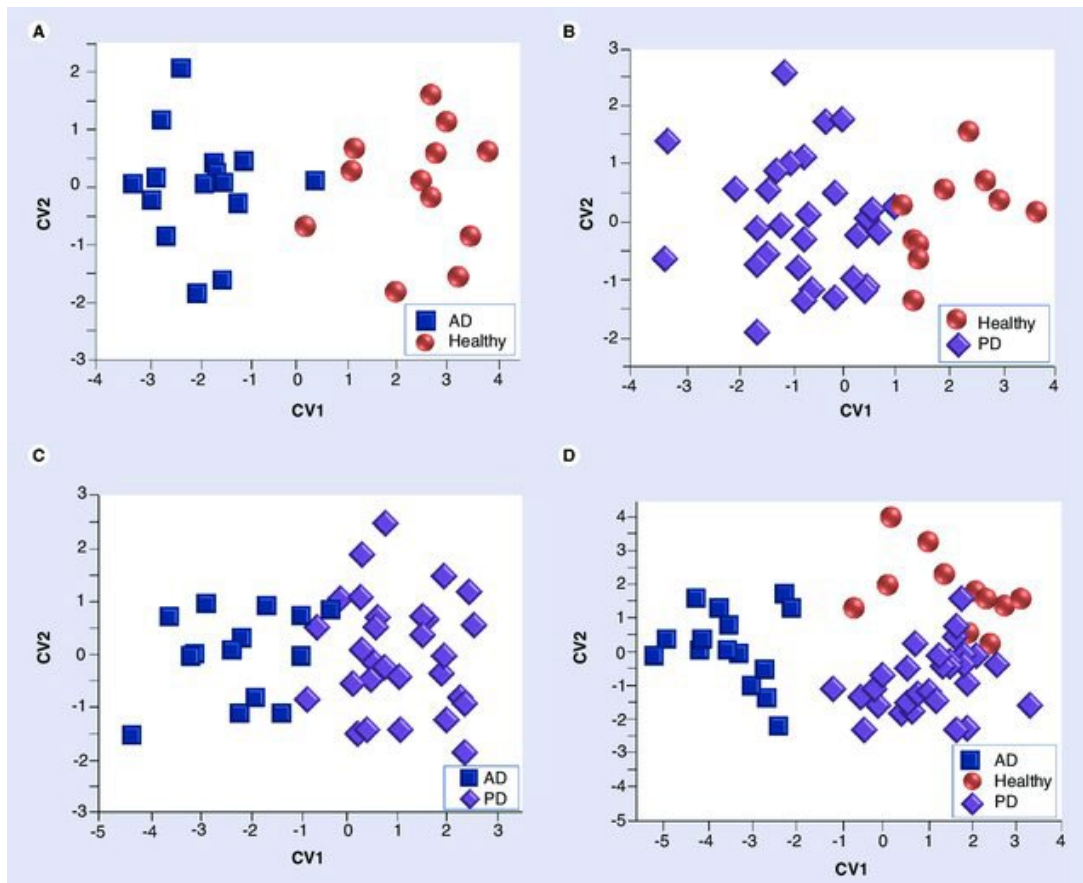


Figure 24 – Présentations graphiques de la discrimination entre (A) la population de patients MA et des témoins sains, (B) les patients MP et les témoins sains, (C) les patients MA et MP et (D) les patients MA et MP ainsi que les contrôles sains (modèle AFD) – Reproduit de Tisch et al., 2013 (8).
 CV1 et CV2 ont été calculés à partir des réponses des capteurs de gaz à l'haleine des sujets. Chaque sujet est représenté par un point dans le tracé.

AD = MA ; CV1 = Première variable canonique ; CV2 = Deuxième variable canonique ; PD = MP.

De son côté, la GC-MS a montré des différences significatives dans la composition chimique, profils de COVs différents, entre les échantillons d'haleine des sujets atteints de la MA, de la MP et des volontaires sains, confirmant ainsi l'existence des empreintes olfactives respiratoires observées avec les capteurs. Cette comparaison a permis l'identification provisoire d'un peu moins d'une trentaine de COVs présents à des concentrations significativement différentes entre ces trois populations. Concernant l'air exhalé par les patients atteints de la MA, 24 COVs, présents dans plus de 80% des échantillons des malades et des témoins, ont pu être identifiés ; il en est de même pour 7 COVs présents chez plus de 75% des échantillons des sujets parkinsoniens et sains (Tableau 7) (8).

Alors que l'origine de certains de ces composés n'est pas encore expliquée, d'autres ont une origine qui semble plus logique. En effet, bon nombre des composés provisoirement identifiés peuvent être liés au stress oxydatif. Si les mécanismes de la neurodégénérescence ainsi que l'étiologie générale de la MA et de la MP ne sont pas encore bien compris, il est tout de même bien établi que le stress oxydatif joue un rôle majeur dans le développement et la progression

de ces dernières. La mort des neurones accrue par ces maladies entraînerait l'augmentation du niveau de stress oxydatif dans le striatum ce qui engendrerait une peroxydation des lipides. Les phospholipides, associés à la dégradation de la paroi cellulaire, pourraient alors favoriser la formation d'alcanes et d'alcanes méthylés. L'augmentation du stress oxydatif pourrait également expliquer la présence en quantité élevée de styrène. Cette toxine environnementale qui peut être liée à des dommages de l'ADN, pourrait avoir ici une origine endogène (8).

Tableau 7 – Identification provisoire des COVs plus élevés chez les patients atteints de la MA et de la MP – Adapté de Tisch et al. 2013 (8)

Alzheimer					Parkinson		
1	styrene	9	Propyl-benzene	17	(1-methylpropyl) cyclooctane	1	styrene
2	1-methyl-2-(1-methylethyl) benzene	10	2,2,4,6,6-pentamethylheptane	18	2,2-dimethylpropanoic acid	2	2,3,6,7-tetramethyl-octane
3	4-methyloctane	11	2,5,6-trimethyloctane	19	2-ethylhexyl tetradecyl ester oxalic acid	3	butylated hydroxytoluene
4	2,6,10-trimethyldodecane	12	5-ethyl-2-methyloctane	20	2-butyl-1-octanol	4	5-ethyl-2-methyl-octane
5	3,7-dimethyldecane	13	2,6,10,14-tetramethylhexadecane	21	Dodecane	5	decamethyl-cyclopentasiloxane
6	Butylated hydroxytoluene	14	3,7-dimethyl-propanoate (E)-2,6-octadien-1-ol	22	1-chloro-nonadecane	6	ethylbenzene
7	2,4-dimethyl-1-heptene	15	2,3,5-trimethylhexane	23	3-ethyl-2,2-dimethylpentane	7	1-methyl-3-(1-methylethyl)benzene
8	2,3-dimethylheptane	16	(1-methylethyl) benzene	24	1,1'-oxybis-octane		

Ces COVs étaient présents à la fois chez les sujets contrôles et les patients atteints de la MA et de la MP, respectivement, mais en proportion différente (Figure 25 et Figure 26) : aucun ou peu de chevauchements dans l'abondance moyenne (IC à 95 %). Ainsi, ces composés pourraient être de futurs biomarqueurs volatils de l'haleine des patients atteints de MND ; les 24 COVs comme biomarqueurs potentiels de la MA et les 7 autres comme biomarqueurs potentiels de la MP (8).

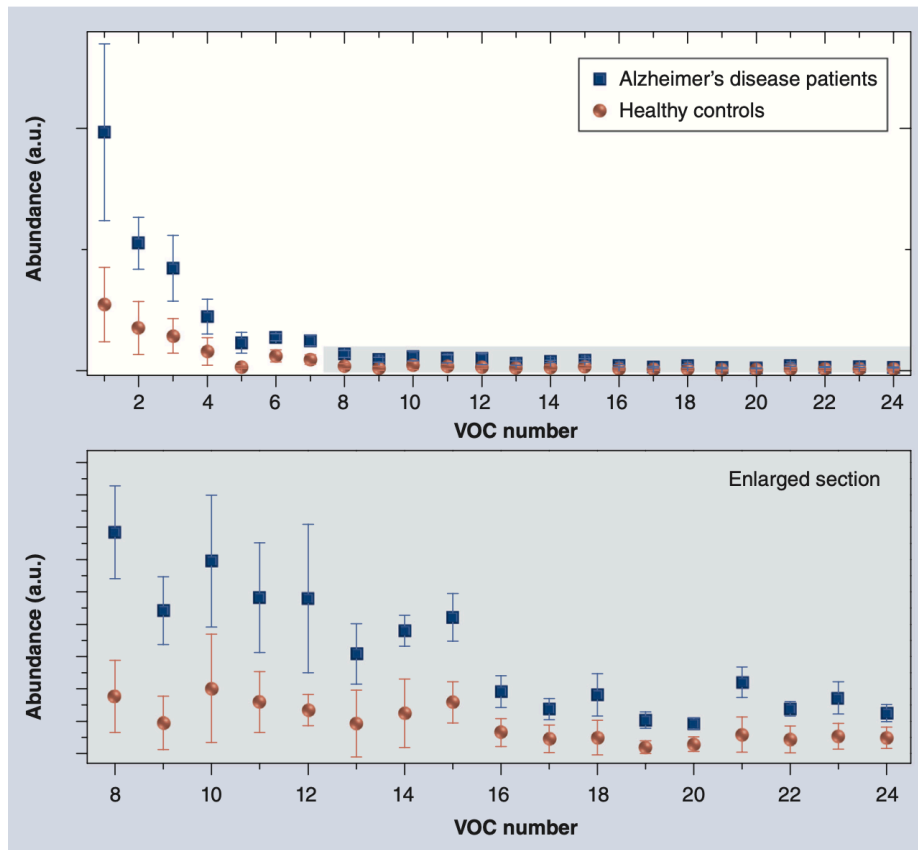


Figure 25 – Concentration moyenne de 24 COVs trouvés dans l'haleine de plus de 80 % des patients atteints de la MA et des témoins sains (IC à 95 %) – Reproduit de Tisch et al. 2013 (8)

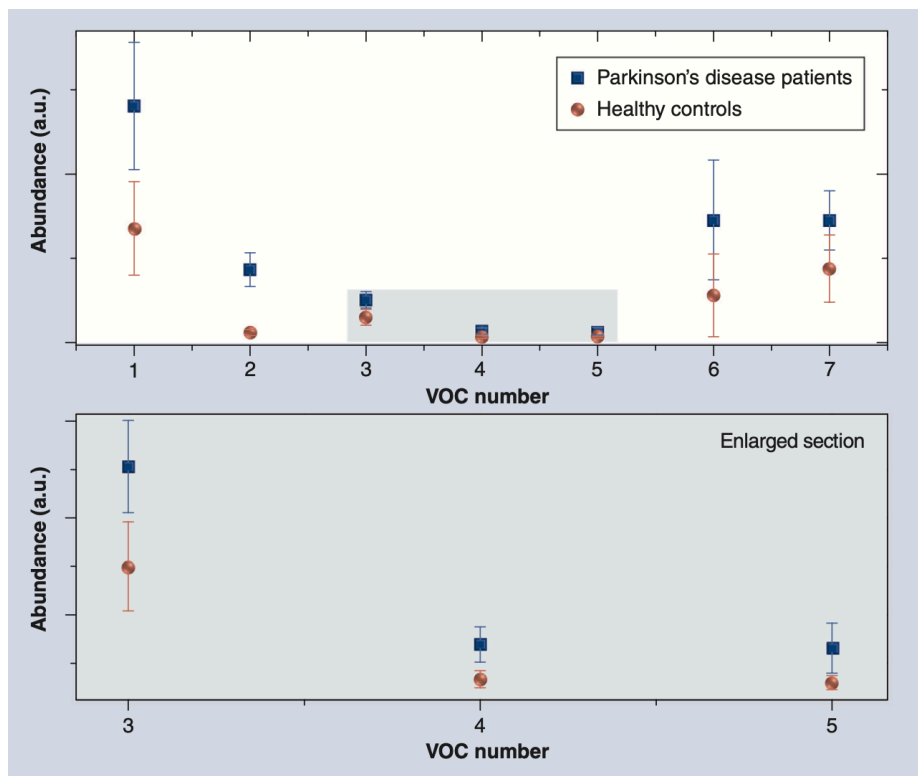


Figure 26 – Concentration moyenne de 7 COVs trouvés dans l'haleine de plus de 75 % des patients atteints de la MP et des témoins sains (IC à 95 %) – Reproduit de Tisch et al. 2013 (8)

Dans cette étude, la signature olfactive respiratoire des patients parkinsoniens par rapport aux témoins sains était moins prononcée que celle des patients atteints d'Alzheimer (précision de classification de seulement 78% contre 85%). Bien que l'écart dans le nombre de patients (15 MA vs. 30 MP) doit être considérée avant de tirer des conclusions, cela pourrait indiquer que la MA provoque des changements plus importants dans la chimie de l'haleine que la MP (8). On peut donc se demander si l'air exhalé est le meilleur échantillon pour sentir la MP et définir son empreinte olfactive. D'après Joy Milne, c'est dans le haut du dos que l'odeur caractéristique de cette maladie est la plus forte (37,215).

Dans une étude pilote, les chercheurs du Technion – Israel Institute of Technology ont ensuite cherché à distinguer les personnes atteintes de syndromes parkinsoniens atypiques (non-MPi par exemple TE, PSP, AMS, DCB etc.) des personnes en bonne santé mais également des personnes atteintes de MPi. En effet, à l'heure actuelle, le diagnostic différentiel des divers syndromes parkinsoniens, en particulier dans leurs premiers stades, reste un challenge. Sur la base des résultats précédemment obtenus dans leurs études non-clinique (Tisch et al., 2012) et clinique (Tisch et al., 2013), ces chercheurs ont misés sur l'utilisation d'un nanoréseau très sensible pour analyser les COVs exhalés par les sujets. Les résultats ont montré que l'analyse de l'haleine pouvait permettre de différencier les personnes souffrant de MPi des autres parkinsoniens (non-MPi) avec une sensibilité et une précision allant de 81% (ensemble de validation) à 88% (échantillons du groupe d'apprentissage) (Figure 27A). En outre, l'ensemble de validation de cette comparaison a obtenu une valeur prédictive négative (VPN) de 92%. De plus, le nanoréseau a pu faire la distinction entre les sujets non-MPi et les sujets sains avec une Se de 94%, une Sp de 81%, une précision de 85% et une VPN de 97% (groupe d'entraînement) (Figure 27B). L'ensemble de validation de cette comparaison a quant à lui obtenu une Se de 81%, une Sp de 76%, une précision de 78% et une VPN de 90%. Notons également que les résultats obtenus n'ont pas été affectés par les traitements à la L-Dopa ou aux IMAO-B. Par ailleurs, une analyse parallèle en GC-MS a révélée 4 potentiels biomarqueurs volatils⁶² pour la discrimination entre MPi et non-MPi et 3 COVs⁶³ pour la discrimination entre les syndromes parkinsoniens atypiques et les états sains. Ainsi, cette étude supporte l'analyse de l'haleine à l'aide d'un nanoréseau pour distinguer les différents états parkinsoniens. D'autres recherches sur de plus grandes cohortes sont nécessaires pour valider ces résultats, mais tout porte à croire que cette approche présenterait un potentiel certain pour une utilisation clinique (101).

⁶² 3-methyl hexane ; 2-pentanone ; benzaldehyde ; acetophenone et 2,6-dimethylnonane.

⁶³ Acetophenone ; 3-methyl hexane et 2,6-dimethylnonane.

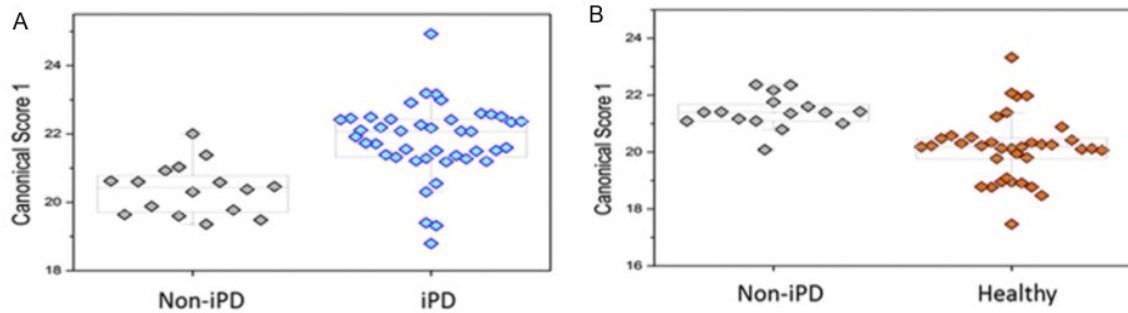


Figure 27 – (A) Présentation graphique de la discrimination entre parkinsonisme et MPi (modèle AFD). (B) Présentation graphique de la discrimination entre parkinsonisme et sujets sains (modèle AFD) – Adaptée de Nakhleh et al., 2015 (101)
Les cases représentent les intervalles de confiance à 95 %.

AFD = analyse factorielle discriminante ; Non-iPD = Non-idiopathic Parkinson disease ; iPD = idiopathic PD

Quelques années plus tard, les chercheurs du Technion ont pu confirmer ces résultats dans une étude preuve-de-concept (précédemment présentée en Partie II b) mettant en évidence la possibilité de distinguer « à l'odeur » 17 maladies différentes. L'analyse d'un ensemble de 13 COVs⁶⁴ issus de l'haleine de 1404 sujets a permis une bonne discrimination entre les maladies ainsi qu'entre les témoins sains et les patients. Si chez les personnes atteintes de MP idiopathique, de parkinsonisme atypique et de prééclampsie, le taux d'isononane (COV-08) était significativement plus élevé que chez tous les autres sujets, considéré séparément ce COV ne permet pas de dépister l'une de ces maladies. En effet, comme précédemment expliqué, c'est la combinaison de plusieurs COVs qui augmente leur pouvoir discriminant. Ainsi, dans cette étude, l'analyse de 5 COVs (à savoir le 3-méthylhexane, l'acétone, l'isononane, le styrène et le toluène) a permis de distinguer la MP d'autres maladies telles que le cancer du poumon et l'hypertension artérielle pulmonaire (19).

Jusqu'alors, les études du Technion visant à détecter précocement la MP à l'aide de biomarqueurs volatils n'avaient porté que sur des patients traités et médicamenteux. Afin d'établir des empreintes olfactives et une technologie de dépistage ou de diagnostic réelle, utilisable dans un contexte clinique, l'évaluation de patients non traités était nécessaire. Les chercheurs Israéliens ont donc mené un essai clinique qui visait à distinguer la MP *de novo* de sujets témoins en utilisant, là encore, un réseau électronique de capteurs de molécules volatiles expirées par les patients. En outre, ce travail leur a également permis d'étudier pour la première fois les relations qu'ils pouvaient établir avec d'autres tests couramment utilisés dans le parcours diagnostique de la MP tels que l'évaluation de la perte d'odorat, des symptômes non moteurs et

⁶⁴ COV-01, 2-ethylhexanol; COV-02, 3-methylhexane; COV-03, 5-ethyl-3-methyloctane; COV-04, acetone; COV-05, ethanol; COV-06, ethyl acetate; COV-07, ethylbenzene; COV-08, isononane; COV-09, isoprene; COV-10, nonanal; COV-11, styrene; COV-12, toluene; and COV-13, undecane.

l'échographie. La population étudiée se composait de 29 patients initialement diagnostiqués par un neurologue expérimenté et de 19 sujets témoins du même âge. Leur réseau de capteurs a pu distinguer la MP *de novo* des contrôles sains avec une Se de 79%, une Sp de 84% et une précision de 81%. En comparaison, le test standardisé UPSIT a présenté une Se de 62%, une Sp de 89% et une précision de 73%. Les valeurs de Se, Sp et précision de l'échographie transcrânienne du mésencéphale s'élevaient respectivement à 93%, 90% et 92%. La comparaison des niveaux de 11 COVs sélectionnés, car se retrouvant chez 80 % des sujets normaux, a montré des différences dans leurs concentrations relatives ce qui explique la réponse du réseau de capteurs. Cependant, l'analyse chimique par GC-MS de l'air expiré n'a pas détecté de différence significative dans la production de COVs pouvant servir de biomarqueurs. Pour autant, les 11 COVs sélectionnés ont montrés une tendance à être relativement plus élevés chez les patients atteints de la MP que chez les témoins et le composé dont les niveaux se rapprochaient le plus d'une différence significative était le benzaldéhyde (Figure 28) (23).

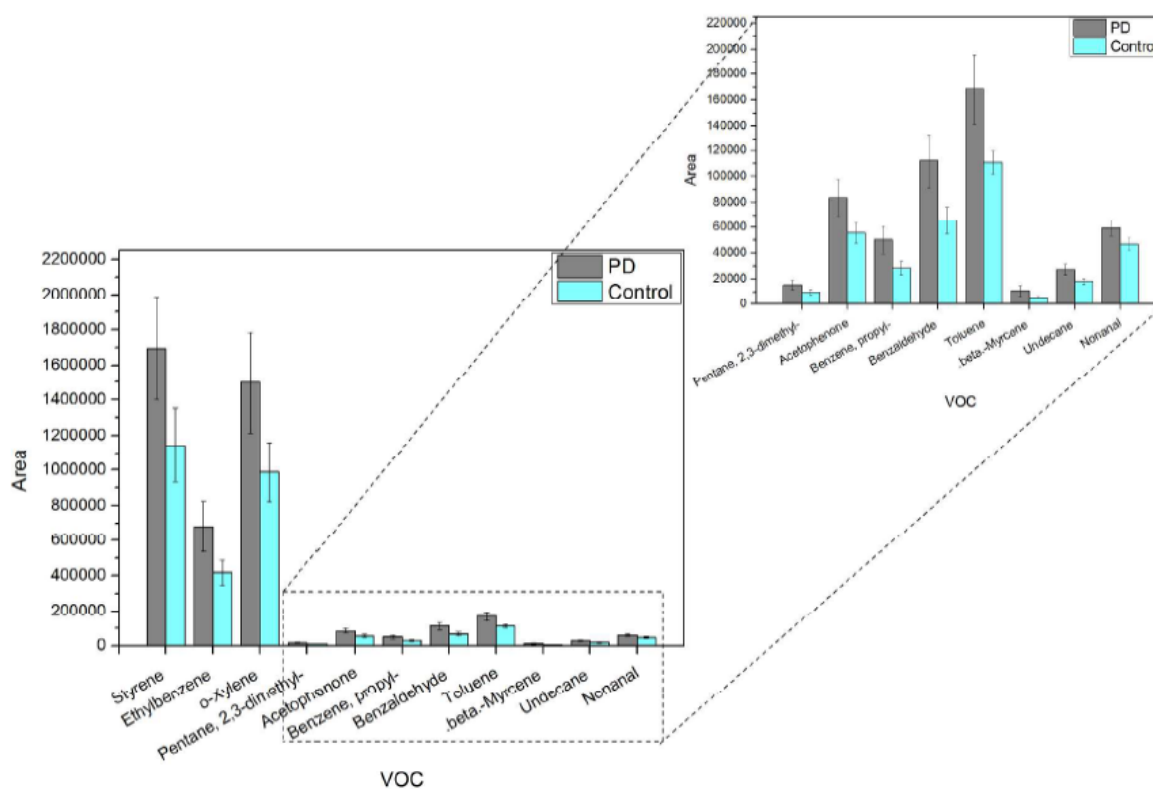


Figure 28 – Détermination des COVs par analyse GC-MS de l'haleine expirée de patients parkinsoniens et de sujets témoin – Reproduit de Finberg et al., 2018 (23)
 PD = Maladie de Parkinson ; VOC = Composé organique volatil

Par ailleurs, l'acétophénone est également remarquable car ce COV a présenté des niveaux plus élevés que la normale chez les patients atteints de la MP à des stades précoces comme plus avancés (23,101) alors que sa production était significativement réduite dans une autre maladies neurologique, la sclérose en plaque.

Les résultats de cette étude viennent confirmer les précédentes données obtenues au Technion montrant le potentiel des réseaux de capteurs pour détecter la MP (23).

En Europe, le sujet intéresse également (6,7).

Une étude italo-polonaise, observationnelle et non-invasive, publiée en ligne pour la première fois fin 2014, incluait 59 sujets (15 patients atteints de la MA et 44 volontaires sains) et avait pour objectif de déterminer s'il était possible d'établir un diagnostic précoce de la MA en se basant sur l'haleine des patients. Pour ce faire, un enregistrement des paramètres respiratoires et des COVs expirés a été effectué en temps réel (approche physiologique, analyse en temps réel de l'air expiré pendant l'activité respiratoire normale et spontanée) dans des conditions standards (pièce exempte de COVs, température et luminosité contrôlées). Le système d'enregistrement utilisé était un iAQ-2000⁶⁵ équipé d'un transistor MOS⁶⁶ capable de détecter, en corrélation directe avec les niveaux de CO₂, une large gamme de composés volatils (à la fois organiques et inorganiques, tel que des alcools, des aldéhydes, des hydrocarbures aliphatiques et aromatiques, des amines, des cétones, des acides organiques ou encore du CO). Les chercheurs ont ainsi pu mettre en évidence une altération significative des paramètres respiratoires induite par la MA, à savoir une fréquence respiratoire plus élevée et un profil de COVs différent (Figure 29b). En outre, une empreinte olfactive putative de la MA a pu être observée (Figure 29a). Elle se caractérise par un groupe de signaux (en gris foncé sur la Figure 29a) produit par un niveau relatif de COVs significativement différent ($p < 0,5$) de celui issu de l'haleine des sujets sains (en gris clair sur la Figure 29a) (6).

⁶⁵ L'iAQ-2000 d'Applied Sensor (Warren, NJ) est un appareil conçu pour évaluer la qualité de l'air en détectant la concentration des COVs qui se trouvent dans la fumée, les odeurs de cuisine, la bio-effluence et les polluants (226).

⁶⁶ Transistor MOS (acronyme de l'anglais *metal oxide semi-conductor*), également appelé transistor à effet de champ à grille isolée, est un type de transistor qui module le courant le traversant à l'aide d'un signal appliqué sur son électrode nommée « grille » (227).

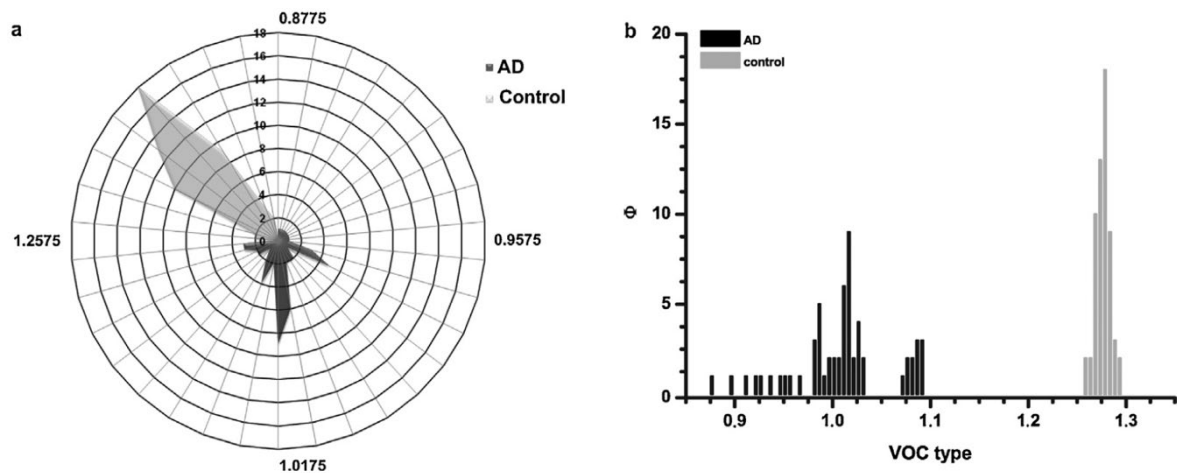


Figure 29 – (a) Empreinte olfactive de la MA ; (b) Fréquence des COV dans la MA et les témoins – Reproduit de Mazzaienta et al. 2015 (6)

Dans la Figure 29b on peut observer la distribution de fréquence des COVs dans la MA (ajustement $r^2 = 0,56$) et dans les témoins (ajustement $r^2 = 0,98$) ; l'ajustement de la distribution de fréquence des COVs met en évidence deux pics gaussiens distincts (6).

Pour les auteurs, les différences observées entre les deux groupes peuvent difficilement être liées à l'âge des patients atteints de la MA car le groupe contrôle incluait des sujets âgés, certains centenaires, qui présentaient des paramètres respiratoires normaux. En revanche, ils émettent l'hypothèse que les modifications de l'haleine des patients avec la MA pourraient être corrélées à la mort neuronale qui dépasserait la fonction neuroprotectrice de la galanine. Elles pourraient également être expliquées par le stress oxydatif dans la MA, les neurones étant extrêmement sensibles aux radicaux libres issus du métabolisme cellulaire normal mais dont la formation est renforcée dans cette maladie en raison d'une faible teneur en glutathion, d'une forte proportion d'acides gras polyinsaturés dans les membranes cellulaires et des grandes quantités d'oxygène nécessaires au métabolisme cérébral (6).

En comparant les résultats de l'étude de Tisch et al., 2012 avec les leurs, les chercheurs ont conclu que l'empreinte olfactive de la MA serait, hypothétiquement, caractérisée par un ensemble de composés plutôt que quelques COVs isolés (6).

En juillet 2015, des chercheurs Allemands publient à leur tour leurs travaux sur la mesure des composés volatils de l'air expiré de patients pour la détection de MND. L'objectif principal de cette étude pilote était de confirmer la possibilité de différencier des patients atteints de la MA, de ceux souffrant de la MP et de témoins sains en étudiant l'haleine des sujets à l'aide d'un nez

électronique commercialisé, le Cyranose® 320⁶⁷. L'objectif secondaire consistait ensuite à identifier les composés volatils responsables des différences observées dans les schémas respiratoires. Pour cela, un autre outil de diagnostic pulmonaire, à savoir la spectrométrie de mobilité ionique (IMS), a été utilisé (Figure 30) (7).

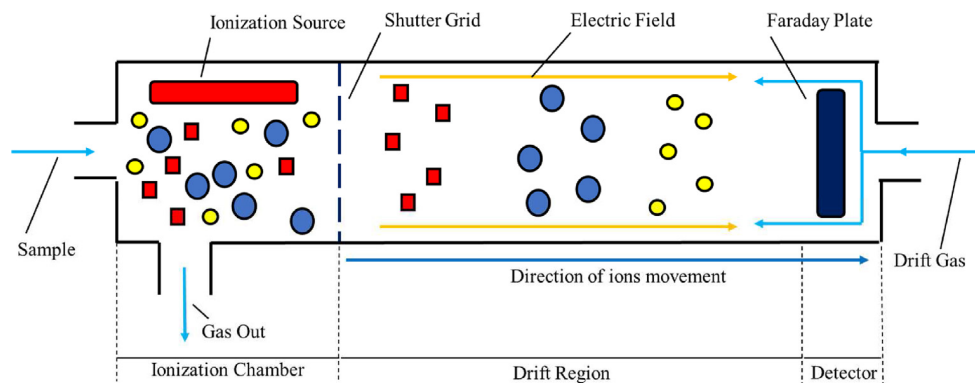


Figure 30 – Schéma générique d'une mesure par Spectrométrie de Mobilité Ionique (IMS) – Reproduit de Catalão Moura et al., 2023 (33)

Le schéma respiratoire de 18 patients atteints de la MA et de 19 témoins a été évalué avec le Cyranose® 320. Comme dans les études précédentes une différenciation correcte des trois groupes a pu être faite en se basant sur l'odeur de l'air expiré (Figure 31) (7).

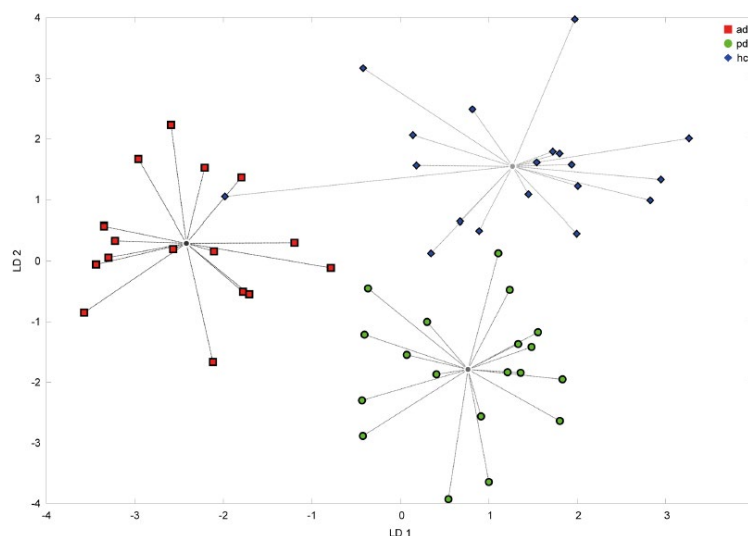


Figure 31 – Analyse discriminatoire linéaire (ADL) : Différenciation entre les patients atteints de deux troubles neurodégénératifs et les témoins sains à l'aide d'un eNose – Reproduit de Bach et al. 2015 (7)

L'ADL a été utilisée pour distinguer les groupes. Les mesures répétées ont été évaluées à l'aide de valeurs médianes et normalisées dans une plage de 0 à 1. L'ADL révèle des différences significatives entre la MA et la MP ($p < 0,0001$), la MA et les témoins ($p < 0,0001$) et la MP et les témoins ($p < 0,0001$).

ad = maladie d'Alzheimer, pd = maladie de Parkinson, hc = contrôle sain, LD = Linear discriminant

⁶⁷ Le Cyranose® 320 (développé par Sensigent, Baldwin Park, CA, USA) a été le premier eNose portable au monde. Normalement utilisé pour les produits de consommation, les produits chimiques, les aliments, les boissons, les emballages, les plastiques, les aliments pour animaux de compagnie, les pâtes et papiers, ainsi que pour la qualité de l'air extérieur et le contrôle des odeurs environnementales, il est de plus en plus largement utilisé dans la recherche médicale pour le dépistage des maladies par la mesure d'échantillons d'haleine et de matières fécales. En 2016, on comptait dans le monde près de 250 publications de recherche industrielle et médicale utilisant de Cyranose® 320.

Conformément aux lignes directrices de bonnes pratiques pour le développement de biomarqueurs, ces résultats ont été validés à travers un second groupe transversal indépendant de 21 patients avec la MA et de 16 témoins sains. Dans cette population, les témoins sains et les patients ont pu être distingués avec une Se de 69,8% (IC à 95 % : 57,0–80,8) et une Sp de 68,7% (IC à 95 % : 53,7–81,3).

L'haleine expirée de 21 patients atteints de la MA, 16 de la MP et 16 témoins a été analysée à l'aide de l'IMS. Grâce à cette méthode, les chercheurs ont également pu identifier de potentiels marqueurs : détection de différences significatives dans 5 composés organiques dont 4 pourraient permettre de différencier les témoins sains des patients souffrant de la MA et de la MP avec une précision de 94 %. En effet, sur les 53 participants seuls 3 patients ont été mal classés (Figure 32). Notons que, dans cette étude, les patients atteints de la MP ont été identifiés avec une sensibilité et une spécificité de 100 %. L'analyse par IMS ayant permis d'obtenir une gamme de valeurs de Se et de Sp, les chercheurs Allemands ont proposé comme méthode d'exploration de ces données un arbre de décision (Figure 32) (7).

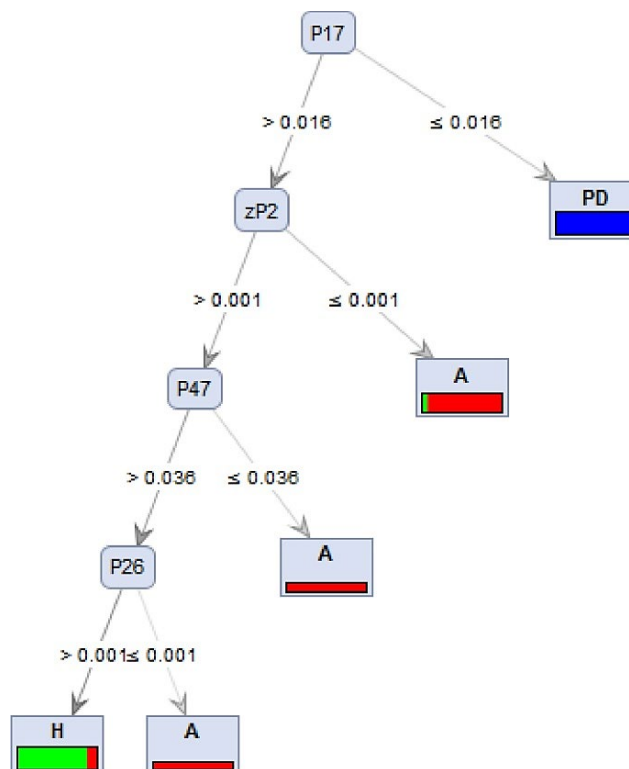


Figure 32 – Arbre de décision à quatre variables mesurées à l'aide de l'IMS – Reproduit de Bach et al. 2015 (7)
 Cet arbre de décision (basé sur quatre composés) a montré une précision de 94 % (IC à 95 % : 88–100) pour distinguer les patients MA des témoins. Pour la MP, l'arbre a permis d'obtenir une Se et une Sp de 100 %. Parmi les 3 fausses classifications, un patient avec la MA a été déclaré sain et deux témoins ont été identifiés comme ayant la MA. En considérant les MND (MP/MA) vs. témoins, une Se de 95 % (IC à 95 % : 87–100), une Sp de 94 % (IC à 95 % : 82–100), une VPP de 97 % et une VPN de 88 % ont été calculées.

Le nombre relatif des participants classés apparaît en vert pour les témoins, en rouge pour la MA et en bleu pour la MP.
 A = Alzheimer ; H = Healthy ; PD = MP ; VPP = valeur prédictive positive ; VPN = valeur prédictive négative

Sur les 4 marqueurs potentiels étudiés seuls 2 sont clairement identifiés dans les résultats de l'étude, le 1-butanol (P17) et le 2-méthylfurane (P47). Si leurs résultats sur l'observation de différences dans les schémas respiratoires des patients atteints de la MA et de la MP et des témoins sont en accord, nous pouvons cependant noter qu'il n'y a pas de recoupement entre les composés de cette étude et ceux identifiés dans l'étude Israélienne de Tisch et al., 2013 (7,8). De plus, si dans cette étude des niveaux réduits de 1-butanol ont pu être caractéristiques de la MP, ce résultat n'a pas pu être reproduit dans l'analyse de COVs menée par les chercheurs du Technion (Finberg et al.) en 2018 (23).

En revanche, il existe bel et bien une concordance dans la détection du COV 1-butanol entre l'étude de Bach et al. et une étude britannique (Tiele et al., 2020). Et si, selon les connaissances actuelles, il n'existe pas de relation entre le 1-butanol et les voies métaboliques liées à la MA ou à d'autres MND, cette adéquation dans l'identification de ce COV suggère que la recherche d'un lien mériterait d'être approfondie (223).

Cette étude pilote visait à explorer le potentiel d'un diagnostic différentiel précoce entre la MA et les troubles cognitifs légers (MCI) basé sur l'odeur de l'haleine des patients. Une cohorte d'un total de 100 sujets (25 présentant des troubles cognitifs légers, 25 atteints de la MA et 50 témoins sains) a été étudiée. L'analyse des COVs issus de l'air expiré a été effectuée, pour la première fois d'après les auteurs, par GC-IMS. Leur objectif principal était d'évaluer la pertinence de l'utilisation des COVs exhalés comme méthode non invasive pour distinguer les sujets contrôles des patients MCI et MA et les patients MCI des patients MA. En outre, cette étude s'est également penchée sur l'évaluation de l'impact de facteurs de confusion. Leurs résultats ont montré une distinction systématique des différents groupes, avec une précision modérée à élevée (valeurs de sensibilité et spécificité, contrôles vs MCI : 68% et 81% ; contrôles vs MA : 60% et 96% ; MCI vs MA : 60% et 84% respectivement). Le sexe, l'âge, les habitudes tabagiques et la consommation d'alcool ont eu une influence insignifiante sur la teneur en COVs de l'air expiré, c'est-à-dire sur l'odeur de l'haleine. Six COVs, provisoirement identifiés comme étant l'acétone, le 2-propanol, la 2-butanone, l'hexanal, l'heptanal et le 1-butanol, ont joué un rôle important dans la distinction entre les groupes. Cette étude a ainsi confirmé le potentiel de l'analyse respiratoire par GC-IMS en tant qu'outil de diagnostic non invasif et rapide de la MA en milieu clinique « Point-de-Soin » (*Point of Care*, POC) (223).

En 2022, des chercheurs de Cambridge et du Technion publiaient ensemble les résultats de leur étude évaluant la faisabilité et l'utilité de l'analyse d'échantillons d'haleine, à la fois au point de

collecte clinique et à distance, pour le diagnostic, la stratification et le suivi de la MP. Les échantillons ont été prélevés chez 177 patients atteints de la MP et 37 contrôles sains appariés. L'analyse par capteurs de gaz des COVs exhalés a permis de distinguer avec précision les patients des témoins et d'établir une corrélation avec le stade de la maladie. Un deuxième échantillon d'haleine obtenu auprès de chaque patient a été analysé en GC-MS afin de déterminer la composition moléculaire des nuages de COVs de l'haleine des parkinsoniens de l'étude. Cette analyse chimique a permis d'identifier 29 molécules (dont 11 COVs observés dans plus de 85% des échantillons) qui pourraient potentiellement être liées aux voies pathogènes de la MP. Chez certains patients, présentant une plus grande altération cognitive, certains COVs comme le pentane, l'acétone et le propanal étaient significativement plus élevés. Ces composés sont associés à la peroxydation lipidique, processus biologique intense dans la MP, pourtant les rôles spécifiques de ces molécules dans la pathologie de la maladie restent flous. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre comment ces COVs sont liés aux mécanismes de la MP. Dans cette étude, les résultats montrent des corrélations entre l'odeur de l'haleine des patients et la durée de la maladie ainsi que le déclin cognitif. Ainsi, si ces chercheurs ont pu démontrer le potentiel de l'analyse de l'haleine en tant qu'outil de diagnostic et de surveillance de la MP, ces résultats devront bien sûr être confirmés par de plus larges études (228).

La question de l'odeur des maladies intéresse également beaucoup en Asie. En 2017, à la lumière du potentiel prévisible de l'haleine expirée en tant qu'échantillon de diagnostic, des chercheurs coréens ont utilisé la GC-MS pour étudier les composés chimiques présents dans le souffle de 40 patients atteints de la MA et de la MP ainsi que de 20 volontaires sains. Leurs résultats indiquent une potentielle association entre la présence de composés volatils dans l'air expiré, tels que le 1-phénanthérol et le 3-cyano-2,3-bis (2,5,-diméthyl-3-thiényl)-acrylate d'éthyle, et la progression de la MA. À partir de résultats ultérieurs, obtenus à l'aide de systèmes de capteurs d'haleine fabriqués en interne, ces chercheurs sont également parvenus à distinguer les patients atteints de la MA de ceux souffrant de la MP et des sujets en bonne santé (36).

Ainsi, depuis quelques années un nombre toujours plus important d'études démontre l'existence d'une signature olfactive dans l'haleine des patients atteints de MND et l'efficacité de l'analyse des COVs dans la caractérisation de ces dernières (6–8,19,23,36,223,228).

Pourtant, si l'analyse de l'haleine est prometteuse, elle est encore confrontée à des défis importants, notamment en ce qui concerne le manque de normalisation des approches analytiques et la grande variabilité des résultats expérimentaux entre les différentes études. La gamme de concentration des substances dans l'air expiré, qui peut couvrir deux à trois ordres de grandeur (par ex. pptv – ppbv) et la forte teneur en eau des échantillons d'haleine qui peut affecter l'efficacité de la préconcentration, de la séparation et de la détection des COVs, soulignent la nécessité de mettre au point des techniques de collecte, de préconcentration et de stockage appropriées (146).

Si, en toute logique – l'haleine expirée contenant des milliers de COVs et étant rapidement et relativement facilement collectable (19,146) – la recherche s'est d'abord attachée à identifier les schémas respiratoires spécifiques de maladies, depuis un peu plus de cinq ans, des chercheurs s'intéressent aussi désormais à l'observation d'une empreinte olfactive dans d'autres types d'échantillons (notamment le sébum, les fèces et les urines).

Recherche d'une signature olfactive dans le sébum des patients

L'excrétion des glandes sébacées produit une matrice biologique possédant une signature olfactive due aux COVs (38,229). D'après Joy Milne, l'odeur de la MP se concentre dans le haut du dos et en bas de la nuque ; une zone connue pour excréter du sébum (38).

Concernant la MP, une connexion entre le cerveau et la peau a été suggérée lorsque des chercheurs ont prouvé l'expression d' α -synucléine dans la peau (230–232).

En 2013, un rapport a démontré que des agrégats pathologiques d' α -synucléine étaient présents dans les terminaisons nerveuses périphériques de l'épiderme des patients souffrant de la MP (230,233). Cette expression s'est révélée modérée chez les patients parkinsoniens et nulle chez les sujets témoins sains (230–232).

La présence d'agrégats de protéines dans les cellules cutanées des patients atteints de la MA a également été démontrée (230,234). La protéine Tau a été détectée chez la majorité des patients étudiés et une expression des peptides A β et de la protéine Tau a également été trouvée dans les mastocytes (234–237).

Les tissus neuronaux et épidermiques proviennent tous deux de l'ectoderme (24). En se basant sur leur origine embryologique commune, les chercheurs en ont déduit que ces deux types de

tissus pouvaient accumuler des protéines similaires mal repliées liées à la neurodégénérescence (230,231).

Certaines études ont également rapporté que des sébocytes humains vieilliss hormonalemment peuvent exprimer des gènes liés aux voies de signalisation fonctionnant dans la dégénérescence neurologique (230,232,238). Le tissu cutané a pu être lié à l'expression de gènes tels que les gènes APP⁶⁸, PSEN1⁶⁹ et PRKN⁷⁰, identifiés comme biomarqueurs génétiques de maladies neurodégénératives (230,232).

En outre, des manifestations dermiques peuvent être observées dans plusieurs types de MND. Par exemple, les patients parkinsoniens présentent fréquemment une séborrhée ou une hyperhidrose (38,230,239). Dès 2006, Hirayama soulignait que la MP pouvait entraîner une anomalie des glandes sudoripares, conduisant à une transpiration excessive et des sueurs nocturnes (24,240). Ainsi, le tissu cutané et ses excréments semblent constituer une potentielle source prometteuse dans la recherche de biomarqueurs des MND (90,230).

Avec l'aide de Joy Milne, une équipe de chercheurs basée au Royaume-Unis, s'est récemment penchée sur l'identification d'une signature olfactive distincte de la MP à partir d'échantillons de sébum du haut du dos. En effet, leur premières études pilotes avaient confirmées que l'odeur détectée par Joy Milne était présente dans le sébum de la peau des sujets parkinsoniens. Cette étude apporte ainsi la première description du volatilome cutané dans la MP par rapport aux sujets témoins. Les échantillons, obtenus de manière non invasive à partir de 64 participants (43 patients atteints de la MP et 21 sujets sains), ont été analysés par thermodésorption (TD) couplée à la GC-MS et à un orifice olfactif (Figure 33). Ainsi, Joy Milne pouvait appuyer sur un bouton dès qu'elle détectait l'odeur de Parkinson, aidant les chercheurs à déterminer quels composés étaient pertinents (olfactogramme). En 2019, leurs résultats, validés par une cohorte indépendante (n=31, Figure 33), révélaient un volatilome unique, avec par exemple des niveaux significativement altérés d'aldéhyde périllique (plus faibles) et d'eicosane (plus élevés), associé à une odeur décrite comme très similaire à celle de la MP sentie par Joy Milne et confirmaient l'identification d'une empreinte olfactive spécifique à cette maladie (37).

⁶⁸ Voir note 7.

⁶⁹ Voir note 8.

⁷⁰ Voir note 18.

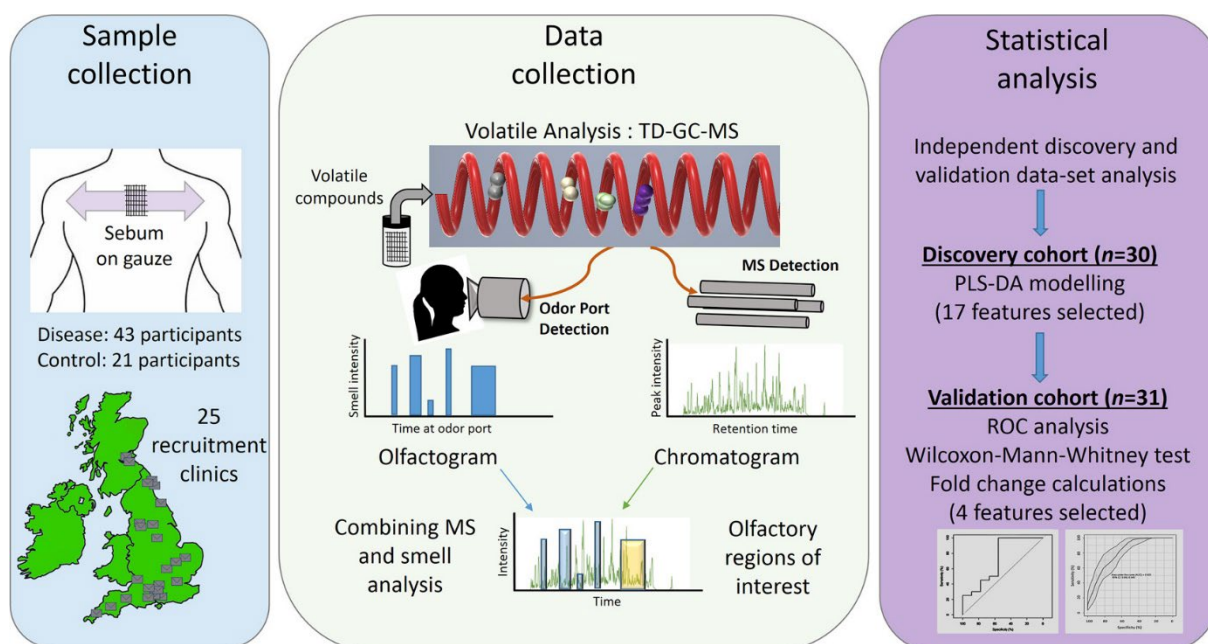


Figure 33 – Aperçu schématique de la méthodologie de l'étude – de la collecte d'échantillons à la découverte de biomarqueurs – Reproduit de Trivedi et al. 2019 (37)

Nous pouvons noter qu'aucune différence significative n'a été observée entre les patients sous médication et les patients naïfs ($p > 0,05$ pour tous les volatils mesurés), ce qui indique que la majorité du volatilome analysé et, par inférence, le sébum sont peu susceptibles de contenir des métabolites médicamenteux associés aux médicaments de la MP (37).

En conclusion, malgré une taille d'échantillon limitée, cette étude met en évidence le potentiel d'une analyse complète du sébum des patients parkinsoniens et soulève la possibilité d'un dépistage de sujets de manière non invasive sur la base d'une analyse ciblée des biomarqueurs volatils identifiés (37).

Pour les auteurs, une étude plus large associant des données olfactives étendues provenant de plusieurs humains atteints d'hyposmie et de chiens avec des analyses de l'espace de tête serait la prochaine étape pour caractériser davantage le volatilome de la MP issu du sébum. Cela permettrait l'établissement d'un panel de biomarqueurs volatils et ouvrirait de nouvelles voies de stratification tout en facilitant la détection précoce de la MP et en approfondissant la compréhension des mécanismes de cette maladie (37).

Dès 2021, la même équipe publiait de nouveaux résultats prometteurs. Les échantillons de sébum, prélevés sur 100 patients atteints de la MP (naïfs ou sous traitements) et 29 sujets témoins, ont également été analysés par un système espace de tête dynamique (DHS) et TD-GC-MS. Des analyses multivariées supervisées des données ont montré une classification correcte de 84,4 % des cas de MP en utilisant tous les composés volatils détectés. Cette étude de

réplication valide qu'un profil volatil différentiel entre les cohortes de contrôle et de la MP peut être observé à l'aide d'une méthode analytique qui mesure les composés volatils directement à partir de prélèvements cutanés sur écouvillons (38).

Au vu de ces résultats encourageants, leurs recherches se sont poursuivies dans cette voie avec un nombre toujours croissant de patients inclus. Dans une publication un peu plus récente, l'équipe de Manchester présentait ainsi de nouvelles données issues de l'étude de 274 échantillons de sébum. Une analyse non ciblée du sébum par chromatographie liquide associée à de la spectrométrie de masse (LC-MS), leur a permis de détecter des métabolites spécifiques qui pourraient prédire le phénotype de la MP. Cette étude montre des altérations du métabolisme lipidique et confirme que le sébum peut permettre d'identifier des biomarqueurs potentiels de cette maladie (90).

Malgré le fort développement de la lipidomique dans les MND, et bien que le sébum soit un fluide facilement analysable par des méthodes non invasives, personne encore n'avait cherché à savoir si les composants élémentaires du sébum de patients pouvaient être modifiés par rapport à ceux de témoins sains (90,241). Aujourd'hui, grâce à ses récentes études sur les métabolites volatils provenant de zones cutanées riches en glandes sébacées l'équipe de Manchester a révélé l'existence d'un profil volatil spécifique et d'une différence dans la composition du sébum entre les sujets témoins et les patients parkinsoniens (37,38,90,241). Ces différences, sans être suffisantes pour conclurent, nous permettent d'envisager le sébum comme un échantillon prometteur pour le dépistage de la MP. Ainsi, ce bio-fluide offre des perspectives intéressantes de développement de tests rapides, non invasifs et relativement peu coûteux pour détecter précocement la MP (90,213).

Les premières études sur le sébum ayant permis de mettre en évidence une odeur caractéristique de la MP, les nouvelles recherches sur le sujet vont plutôt s'attacher à tester de manière approfondie les COVs sélectionnés comme potentiels biomarqueurs et les méthodes de détection (mise au point de procédures d'échantillonnage standard, évaluation des différentes techniques analytiques, choix des capteurs de gaz les plus pertinents, etc.). Le nouvel objectif principal de ces études ne sera pas tant de montrer l'existence d'une odeur spécifique et la possibilité d'utiliser cette dernière pour la détection de la MP que de développer les outils diagnostiques de demain.

Ainsi, une équipe chinoise publiait en 2022 les résultats de leur étude visant à développer une méthode non invasive de diagnostic de la MP par l'analyse de l'odeur du sébum. Ces chercheurs ont utilisé une combinaison de chromatographie en phase gazeuse rapide et d'un capteur d'ondes acoustiques de surface avec algorithmes d'apprentissage automatique intégrés (Figure 34) pour créer un système olfactif artificiel intelligent (AIO, *Artificial Intelligent Olfactory*). Leurs résultats ont également pu confirmer que 3 des 4 COVs sélectionnés pour l'étude (précédemment identifiés dans des échantillons de sébum), à savoir l'octanal, l'acétate d'hexyle et l'aldéhyde périllique, différaient de manière significative et permettaient à leur système AIO d'atteindre une précision de 70,8 % dans la classification entre les patients parkinsoniens et les témoins sains (24).

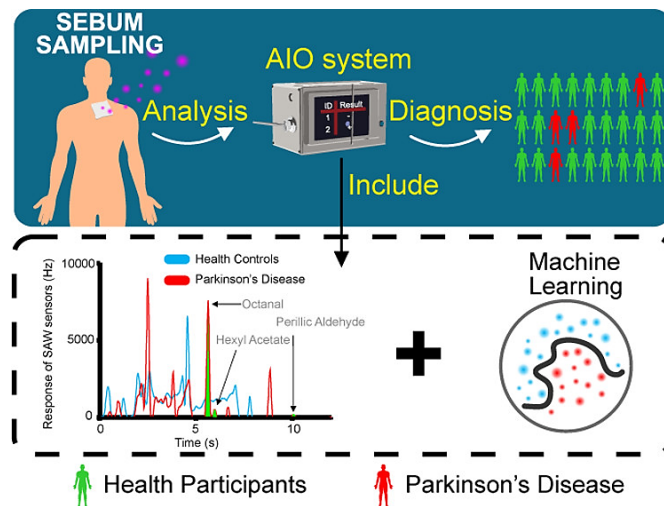


Figure 34 – Système olfactif artificiel intelligent (GC-capteur d'ondes acoustiques de surface avec algorithmes d'apprentissage automatique – Reproduit de Fu et al., 2022 (24)

Par ailleurs, une étude allemande très récente, publiée début octobre 2024, explore la capacité du nez humain « normal » (sans hyperosmie) à détecter et décrire l'odeur corporelle liée à la MP et l'efficacité de quatre COVs précédemment identifiés (Trivedi et al., 2019) pour reproduire artificiellement cette odeur. Dans cette étude, 26 jeunes femmes entraînées à distinguer les odeurs ont évalué les T-shirts de 19 patients atteints de MP et 15 témoins sains, ainsi qu'une odeur « artificielle » composée des molécules suivantes : l'aldéhyde périllique, l'acide hippurique, l'écicosane et l'octadécanal. Bien que cette combinaison reflète des différences de composition du sébum entre patients et individus sains, l'odeur « réelle » de la MP a été jugée plus forte et désagréable (« odeur de moisie », « odeur de transpiration ») que la réplique artificielle (Figure 35). Plus de 80% des participantes ont été capables de les différencier alors que seulement 50% ont été capables de distinguer l'odeur corporelle des personnes saines de l'odeur artificielle de la MP. Ces résultats suggèrent que ces quatre COVs

sont insuffisants pour imiter pleinement l’empreinte olfactive de la MP qui, quant à elle, est suffisamment forte et distinctive pour être perçue par des humains pourvus d’un odorat normal mais entraîné (242).

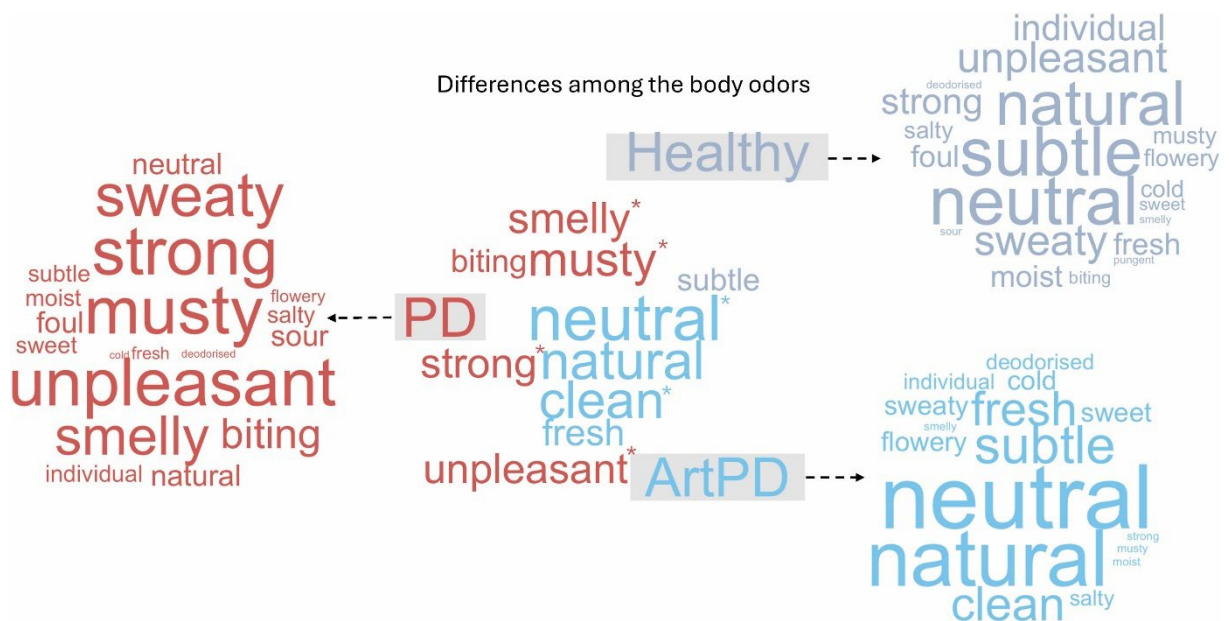


Figure 35 – Nuages de mots présentant les mots choisis par les participantes dans la matrice de description de l’étude – Reproduit de Drnovsek et al., 2024 (242)

Odeur corporelle saine (Healthy) en gris

Odeur corporelle de la MP (PD) en rouge

Odeur corporelle artificielle de la MP (ArtPD) en bleu

Tous les mots qui ont été choisis au moins une fois sont affichés. Le nuage de mots au milieu montre les 10 premiers mots qui diffèrent dans leurs fréquences choisies, les couleurs correspondant à l’odeur corporelle. Ceux qui étaient significativement différents parmi les trois odeurs corporelles sont marqués d’un *.

Et la maladie d’Alzheimer ? Elle touche de multiples tissus et organes et les anomalies des processus biochimiques et métaboliques décrites dans les cerveaux affectés peuvent se refléter dans la peau et engendrer des manifestations dermatologiques spécifiques (241,243). C’est pourquoi l’étude d’échantillons de sébum de patients atteints de la MA pourrait également s’avérer utile pour identifier une signature olfactive distincte et de possible biomarqueurs de cette maladie.

Pour l’instant, à ma connaissance, une seule étude publiée a exploré l’analyse du sébum dans la détection olfactive de la MA. Une étude italienne de 2021 explore l’analyse lipidomique du sébum comme méthode d’identification des biomarqueurs de MND, notamment la MA et la MP. En étudiant la composition lipidique du sébum, les chercheurs visaient à détecter des signatures moléculaires reflétant des processus pathologiques dans le cerveau des malades. L’étude impliquait 64 participants : 20 sujets atteints de la MA, 20 sujets parkinsoniens et 24 témoins sains comme groupe contrôle, avec une moyenne d’âge similaire entre les groupes.

L'analyse quantitative de la composition du sébum a révélé des différences distinctes entre les groupes. Chez les patients atteints de la MP, la plupart des lipides étaient présents en quantités plus élevées que dans le groupe témoin, reflétant un profil lipidique altéré ; une séborrhée contrastant avec l'évolution typique de la production sébacée diminuant normalement avec l'âge. En revanche, les échantillons de sébum des patients atteints de la MA étaient relativement similaires à celui des sujets contrôles sains. Ils présentaient des niveaux réduits de vitamine E et de certains acides gras ramifiés spécifiques sans autres perturbations notables. Ces différences dans les signatures lipidiques du sébum des patients suggèrent une atteinte des voies de biosynthèse lipidique différente dans chaque maladie et semblent indiquer des mécanismes pathologiques spécifiques faisant de la lipidomique du sébum une piste prometteuse pour la découverte de biomarqueurs de diagnostic dans les MND. Pour confirmer ces observations et leur utilité clinique, les auteurs recommandent des études supplémentaires sur des cohortes plus vastes, avec une attention particulière aux stades précliniques des maladies afin de vérifier si ces altérations du sébum pourraient constituer des signes avant-coureurs de MND. Ces signatures lipidiques pourraient, à terme, fournir des outils non invasifs pour le diagnostic précoce et le suivi de la progression de ces maladies (241).

D'ailleurs, la possibilité de détecter des MND en se basant sur l'odeur cutanée des patients intéresse de plus en plus les chercheurs et la jeune génération (230,241).

Par exemple, une étudiante portugaise a également travaillé sur ce sujet dans le cadre de son mémoire de master en Biochimie Appliquée en 2020. L'objectif de son travail était de développer une technique utilisant des membranes de polydiméthylsiloxane (PDMS) et une méthode de microextraction en phase solide dans l'espace de tête (HS-SPME) suivie d'une analyse par GC-MS de composés volatils cutanés afin de découvrir d'éventuels biomarqueurs de la MA et de la MP (230).

Bien que l'analyse du sébum présente un fort potentiel pour la détection de biomarqueurs de la MP et de la MA, elle rencontre encore des difficultés méthodologiques significatives. Les approches de prélèvement et les facteurs environnementaux influencent considérablement les profils de COVs du sébum. En particulier, l'absorption non désirée de COVs provenant du matériel de prélèvement (par ex. les gazes et tampons médicaux) ou de l'air ambiant peut fausser les résultats. D'après une étude (Zhang J. D. et al., 2022), les gazes « vierge » peuvent émettre jusqu'à 74 COVs, auxquels peuvent s'ajouter des COVs exogènes liés à l'exposition à l'air. Afin de renforcer la robustesse des données pour les futures études explorant les

biomarqueurs olfactifs, il est donc impératif de mettre en place des méthodes rigoureuses, comme par exemple l'utilisation de gazes médicales chauffées et la répétition de prélèvements de sébum pour limiter l'impact des variations individuelles (244).

D'autres échantillons peuvent-ils également fournir un profil olfactif caractéristique ?

Comme précédemment mentionné, plusieurs études non-cliniques ont mis en évidence des profils de COVs différentiels de MND à partir d'échantillons de sang, d'homogénats de tissus cérébraux, d'urines et de selles issus de modèles animaux (216,219,220,222).

De récentes études cliniques ont exploré le potentiel de l'analyse des COVs issus d'échantillons fécaux afin de diagnostiquer et de comprendre la progression des MND telles que la MA et la MP. La composition du métabolome volatil des matières fécales humaines résulte de plusieurs facteurs tels que le régime alimentaire, les micro-organismes, bénéfiques ou infectieux, présents dans le tractus intestinal et éventuellement les traitements médicaux. Les COV fécaux sont considérés comme des biomarqueurs potentiels qui reflètent la composition du microbiote intestinal et peuvent indiquer la présence de diverses maladies. Dans le cadre de la recherche sur les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, certains chercheurs se sont attachés à distinguer les patients des sujets sains sur la base de leur métabolome volatil (Figure 36) mais également à identifier des différences dans les profils de COVs des patients atteints à différents stades de la MA (Figure 37). De plus, des analyses de corrélation entre les composés volatils détectés et une dysbiose intestinale ont été effectuées dans ces études, révélant une possible influence des déséquilibres du microbiote intestinal (bactérien et fongique) sur la santé neurologique. Ces recherches ont mis en évidence la potentialité des COVs fécaux en tant que biomarqueurs pour la compréhension, le diagnostic et le suivi des MND. Toutefois, comme pour les autres sources d'échantillons, des recherches supplémentaires approfondies sur des cohortes plus importantes sont nécessaires pour établir des associations cohérentes à chaque stade de ces maladies et valider l'utilité des profils de COVs dans un contexte clinique (39,245).

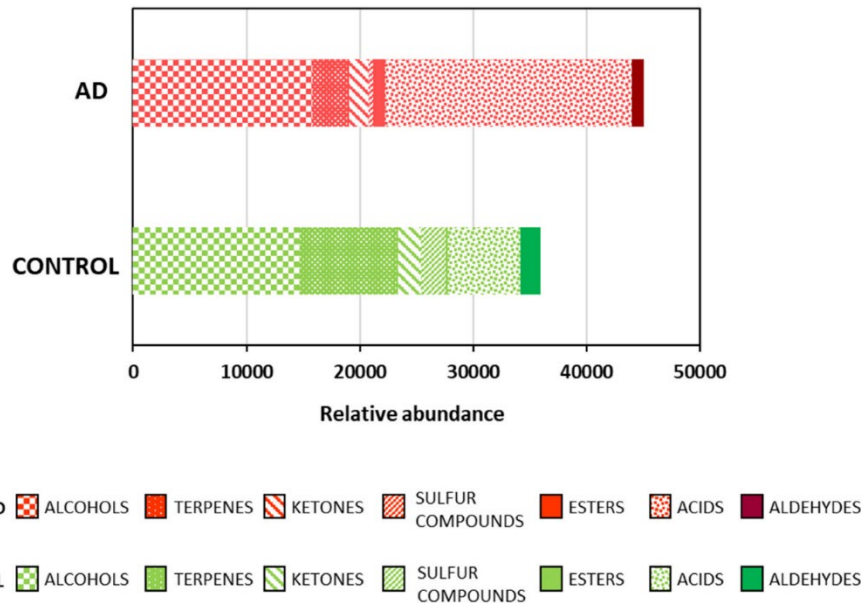


Figure 36 – Abondance relative des COVs dans les matières fécales de sujets témoins et de patients atteints de la MA – Reproduit de Ubeda et al., 2023 (39)

Dans l'étude d'Ubeda et al. (2023) les matières fécales des patients atteints de la MA contenaient plus de COVs que celles des sujets sains et présentaient une intensité volatile plus élevée. En outre, des différences ont été constatées dans le profil volatil de chaque groupe. Le profil de la MA était principalement caractérisé par une plus grande abondance d'esters et d'acides (notamment d'acides gras à chaîne courte, tel que les acides propionique, acétique et butyrique) que celui des témoins. Une légère augmentation des alcools, en particulier du butanol, a également été détectée chez les patients atteints de la MA. En revanche, la quantité de terpènes, de composés soufrés et d'aldéhydes était plus faible chez ces patients que chez les contrôles sains. AD = Alzheimer Disease, maladie d'Alzheimer

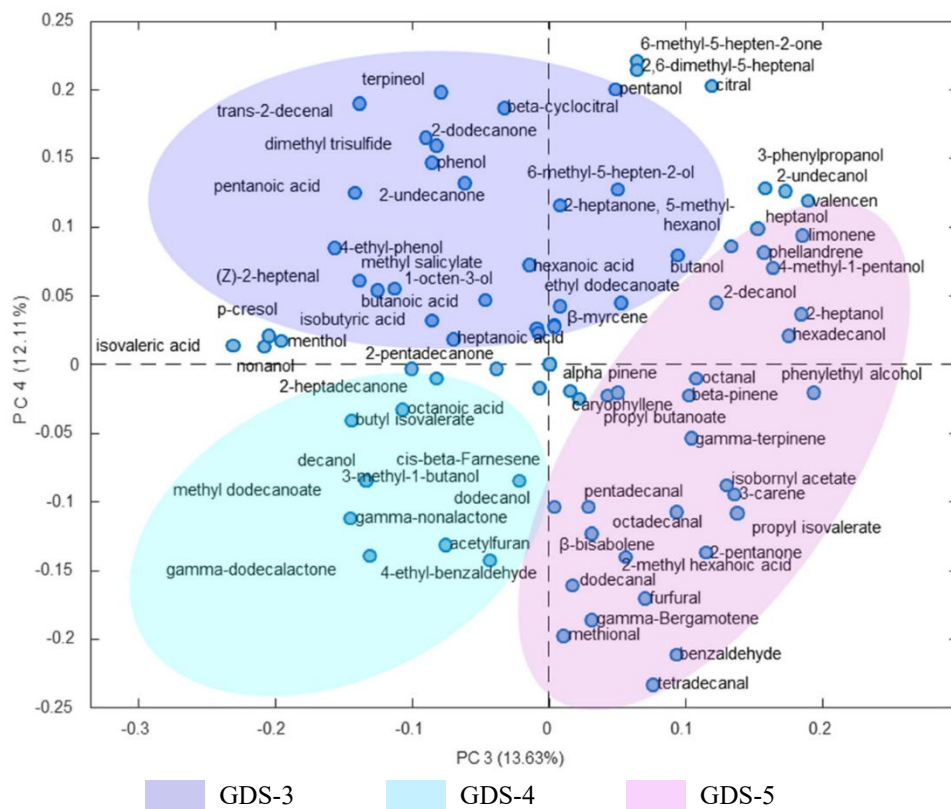


Figure 37 – Diagrammes de charge des COVs fécaux chez les patients atteints de la MA en fonction des stades (GDS-3, GDS-4 et GDS-5) – Reproduit de Ubeda et al., 2023 (39)

Analyse en composantes principales (PCA) ; n = 12 patients atteints de la MA ; 4 par stade.

GDS-3 : déclin cognitif léger ; GDS-4 : déclin cognitif modéré ; GDS-5 : déclin cognitif modérément sévère ; PC : principal component

Pour rappel, la question posée dès le titre et à laquelle nous avons apporté une réponse tout au long de cette partie est la suivante :

« Les deux principales MND (MA et MP) ont-elles une signature olfactive unique ? »

La réponse en un mot : « oui ».

Ma revue de la littérature confirme qu'une odeur spécifique et, plus concrètement, un profil de COVs différentiel a pu être mis en évidence, à travers différentes études cliniques et non cliniques, pour la MA et la MP. Toutes ces études ont révélé une dysrégulation significative de plusieurs composés volatils, mettant en lumière de potentiels biomarqueurs de la MA et de la MP. Par exemple, selon ces études, la composition chimique moyenne des échantillons de sébum et d'haleine des patients atteints de MP diffère significativement de celle des témoins sains ; notamment, l'aldéhyde périllique et l'eicosane sont apparus comme des différenciateurs clés les niveaux d'aldéhyde périllique étant globalement plus faibles et ceux de l'eicosane significativement plus élevés dans les échantillons de MP. Ces résultats mettent en évidence l'interaction complexe des COVs dans la physiopathologie des MND, ainsi que le potentiel de ces composés à servir d'outils de diagnostic et d'investigation précieux (6–8,19,36–39,90,100,101,216,218–221,223,241,242,245).

II. Détection olfactive animale : Les chiens de détection médicale

a. Un diagnostic olfactif animal ? Contexte

L'extraordinaire odorat de Joy Milne lui permet de sentir des maladies, et c'est en partie grâce à son aide que la communauté scientifique a réussi à mettre en évidence une signature olfactive des MND. Malheureusement, tous les humains ne sont pas pourvus d'un tel nez !⁷¹ En revanche, une grande partie du monde animal possède une olfaction remarquable. Pourrions-nous alors envisager son utilisation dans le domaine médical ?

Ours, éléphants, vaches, taupes, rats, cochons, abeilles, tous possèdent un très bon flair (31). Pourtant l'animal vers lequel nous nous tournons naturellement est le chien, certainement plus pour des raisons de simplicité, de proximité ou encore d'habitude que pour une meilleure sensibilité ou capacité à distinguer l'odeur d'intérêt. L'odorat des chiens, déjà largement utilisé pour la recherche de stupéfiants, d'armes, d'explosifs, de personnes disparues ou plus récemment l'identification judiciaire, est depuis quelques temps mis en avant dans la détection d'affections et conditions médicales. Depuis les rapports fondateurs de 1989 et 2001 (210) (246), un nombre croissant de travaux soutiennent la capacité des chiens à dépister de nombreuses maladies, comme les cancers, le paludisme, l'épilepsie et la COVID-19 (40,246,247) ; l'étude de cette capacité canine, autrefois marginale, est devenue en un peu plus de deux décennies une discipline scientifique à part entière (246).

Bien qu'il existe des études impliquant d'autres animaux comme les fourmis et nématodes pour la détection de cancers, les cricétomes (rats géants d'Afrique) pour la tuberculose ou encore les moustiques pour la malaria (31,248–251), seul l'odorat des chiens a été testé pour la détection olfactive animale des MND et plus spécifiquement de la MP (aucun essai n'ayant, à ma connaissance, été réalisé sur la MA pour l'instant).

⁷¹ Affirmation à nuancer toutefois. L'odorat humain est majoritairement sous-estimé, il existe en effet des preuves que nous discriminons mieux certaines odeurs que les chiens mais, de nos jours, nous manquons cruellement d'entraînement. Comme précédemment évoqué dans cette thèse, une étude récente a analysé la capacité de jeunes femmes entraînées à distinguer l'odeur corporelle de patients atteints de MP de celle de personnes saines et d'une « odeur artificielle » de MP. Environ 80% des participantes ont été capables de différencier l'odeur de MP – jugée plus forte et désagréable (Figure 35) – de l'odeur artificielle. Cette étude démontre donc des humains entraînés seraient globalement capables de détecter l'odeur de la MP (242).

b. Recherches médicales actuelles dans la détection canine de la MP

Plusieurs études ou programmes de recherche ont été menés, ou sont en cours, pour évaluer la possibilité d'une détection olfactive de la MP par des chiens et d'une éventuelle transposition des résultats obtenus à la recherche sur de nouveaux types de dispositifs médicaux : les nez électroniques.

Malheureusement, la recherche expérimentale française sur l'utilisation animale dans la détection des MND a été freinée ces dernières années par la crise sanitaire due à l'épidémie de COVID-19. En effet, beaucoup des chiens prévus pour les études s'intéressant à la détection d'autres maladies ont été réquisitionnés pour la détection de la COVID-19 (252).

Une étude, présentée au congrès virtuel 2020 de la MDS (Movement Disorder Society), a évalué la sensibilité et la spécificité de la détection aromatique canine à la MP à partir d'échantillons du conduit auditif (mélange de cérumen, sébum et microbiome dermique) (253). Deux chiens ont été formés à l'aide du renforcement positif, puis selon le protocole d'entraînement ParK-9. Sur les 46 échantillons reniflés, les chiens ont correctement identifié 27/28 patients comme positifs à la MP (soit une sensibilité de 96,43%) et 13/18 témoins sains comme négatifs (soit une spécificité de 72,22%). En se basant sur des échantillons de conduits auditifs, cette étude a obtenu une précision globale du diagnostic de la MP de 86,96 %. La distinction entre individus sains et personnes atteintes de la MP par l'odorat canin a ainsi montré, dans cette étude du moins, une sensibilité élevée et une spécificité modérée. La validation de ces résultats, incluant un nombre plus élevé de patients et de chiens, est en cours (253).

Au Royaume-Uni, l'association caritative Medical Detection Dogs, qui forme également des chiens d'assistance et d'alerte pour des patients atteints de maladies chroniques, travaille actuellement en collaboration avec l'Université de Manchester sur un programme de formation et d'étude de chiens de détection de la MP. Leurs chiens sont formés pour renifler l'odeur des maladies dans divers types d'échantillons tels que l'urine, l'haleine et la sueur. Dans le cadre de la recherche sur les MND, ils sont soutenus par l'organisme de bienfaisance Parkinson's UK et par la fondation The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research pour déterminer si leurs chiens peuvent sentir cette maladie à un stade précoce (254,255).

Les premiers résultats sur la détection de la MP à partir d'échantillons de sébum par ces chiens sont en cours de vérification avant publication officielle ; actuellement, seule une version « *preprint* » (Rooney et al., 2023) est accessible en ligne. Les résultats de cet essai semblent, *a priori*, confirmer que les chiens peuvent être entraînés à détecter de manière fiable l'odeur de la MP. Les auteurs suggèrent que ces chiens pourraient détecter la MP à un stade précoce et apporter leur aide dans les cas de MP difficiles à diagnostiquer. Une exploration plus approfondie des caractéristiques des échantillons qui affectent la précision de la discrimination et des facteurs qui affectent la sensibilité et la spécificité des chiens est désormais nécessaire (256).

Lorsque l'histoire de Joy Mine a été révélée en 2015, Lisa Holt⁷², avec un groupe de dresseurs bénévoles, a lancé un programme de formation de chiens de compagnie (amenés par des propriétaires volontaires), le Parkinson's Alert Dogs (PADs), afin de renforcer la recherche dans ce domaine et l'identification de nouveaux biomarqueurs (252,257).

Depuis, ce programme à but non lucratif a entraîné plus de 25 chiens, de nombreuses races différentes, à renifler des T-shirts et à alerter s'ils identifient la MP, qu'ils détectent avec une précision d'au moins 90% (257). Selon le PADs, aucune race particulière n'est plus compétente qu'une autre en ce qui concerne la détection des maladies par l'odeur. En revanche, en fonction de leur caractère, certains chiens seraient plus aptes que d'autres (252,258).

Sous la supervision de son directeur scientifique le Dr. Jack Bell, un chimiste analytique de l'Université de Washington, le PADs collabore avec des chercheurs afin d'améliorer la compréhension de la capacité des chiens à renifler la MP et d'être une source d'inspiration pour le développement de nouveaux outils de diagnostic. Ils enquêtent actuellement à la fois sur les composés organiques volatils provenant du sébum et sur les organismes biologiques qui interagissent avec la production de lipides (257).

Les T-shirts sentis par les chiens sont expédiés à des laboratoires d'analyses pour qu'ils en extraient le sébum et déterminent exactement ce que les chiens sentent, c'est-à-dire les molécules odorantes qui s'y trouvent. Cette opération n'est pas simple, le sébum étant assez

⁷² Lisa Holt est une dresseuse de chiens certifiée. Elle est également formatrice-mentor certifiée (certifiée pour enseigner aux maîtres-chiens à devenir dresseurs) et possède sept ans d'expérience en tant que CNWI, une certification de formation d'instructeur en détection délivrée par la National Association of Canine Scent Work. Elle dirige aujourd'hui le programme de détection canine PADs.

difficile à extraire et manipuler et l'odeur de base des tissus rendant difficile l'isolement et l'identification d'une odeur spécifique à la MP.

Les chiens quant à eux ont un odorat très sélectif, plus que les équipements actuels de laboratoire, et peuvent donc aider à isoler et identifier les molécules spécifiques à l'odeur de la MP. En effet, grâce à leur odorat exceptionnel, ils sont capables de trier les composés organiques volatils d'un fond complexe de molécules odorantes (259).

Des composés créés en laboratoires, qui peuvent ou non être présents dans la MP, sont donc également présentés aux chiens du PADs qui par leurs réactions, en dégageant/isolant (spécificité) ou en alertant/identifiant (sensibilité), permettent de fournir des informations aux scientifiques et aident à affiner la recherche d'un biomarqueur volatil de la MP. En clair, les chiens permettent de savoir si le composé produit en laboratoire est représentatif de ce qu'ils sentent dans des échantillons réels (T-shirts) de patients atteints de la maladie de Parkinson. Les informations issues de la détection olfactive canine sont ensuite examinées, tout comme d'autres échantillons de patients, par spectrométrie de masse afin de déterminer si le composé identifié par les chiens se retrouve dans la MP (257–259).

Le PADs se penche également sur l'olfaction et l'identification d'autres biomarqueurs spécifiques dans les urines des patients atteints de cette maladie. Ces biomarqueurs seraient un sous-produit de la peroxydation lipidique qui se produit dans le cerveau des personnes atteintes de MND. Décrypter l'olfaction canine pourrait donc être une clé du développement de "nez électroniques" et du diagnostic précoce de la MP mais également de la MA.

Récemment, une étude chinoise prospective, multicentrique, en double aveugle a été menée afin d'évaluer la capacité (sensibilité et spécificité) de chiens renifleurs à distinguer des patients ayant une MP cliniquement établie, traitée ou non, de contrôles sains (étude cas-témoin). Il s'agit de la première étude clinique en double aveugle utilisant des chiens pour détecter la MP. Les échantillons présentés aux chiens (3 bergers belges Malinois) étaient des gazes médicales frottées dans le haut du dos des participants : 109 patients médicamenteux et 654 sujets sains de novembre 2020 à janvier 2021 puis 37 patients naïfs de traitement et 185 témoins de janvier 2022 à mai de la même année (Figure 38). Entre autres, les sujets des groupes contrôles ne devaient pas présenter de tremblements, de perte d'odorat, de constipation, de dépression et de trouble du sommeil pour être inclus. Les témoins qui ont toutefois été jugés positifs par les chiens ont par la suite été invités pour une évaluation plus approfondie afin de vérifier qu'ils

n'étaient pas en train de développer la maladie. Finalement, seuls six d'entre eux sont venus pour une évaluation, et bien que cinq aient eu des caractéristiques prodromiques, aucun n'a pu recevoir un diagnostic de MP établie ou probable (40).

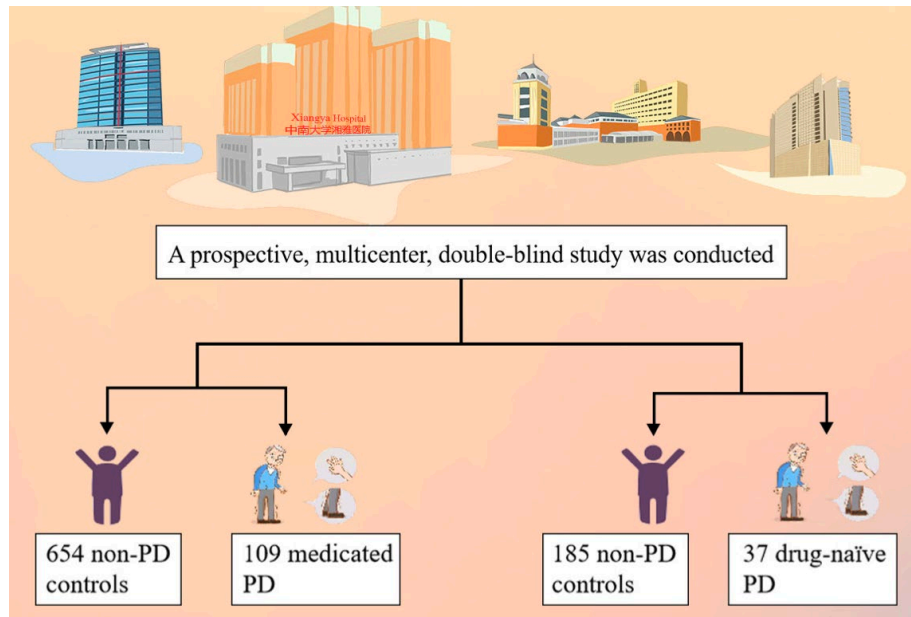


Figure 38 – Sensibilité des chiens pour un diagnostic de la maladie de Parkinson : design de l'étude – Reproduit de Gao et al., 2022 (260)

Pour qu'un échantillon soit considéré comme positif, la majorité des chiens (c'est-à-dire deux ou trois) devaient détecter la MP sur la gaze renflée. La positivité donnée par un seul chien est invalide. Ce choix permet d'équilibrer la sensibilité et la spécificité ; la précision du test augmente avec le nombre de chiens donnant un résultat positif.

Dans la première partie de l'étude, 99/109 patients ont été testés positifs par deux ou trois chiens, 3 par un seul chien et 7 n'ont pas été détectés (faux négatifs). Parmi les 654 témoins, 31 ont été incorrectement dépistés par deux ou trois chiens et 53 l'ont été par un seul chien. Ainsi, concernant les patients traités, lorsque deux ou trois chiens ont marqué positivement un échantillon, il a été calculé pour cette étude une sensibilité de 91%, une spécificité de 95%, une précision de 95%, un rapport de vraisemblance positif (RV⁺)⁷³ de 19,16 et un rapport de vraisemblance négatif (RV⁻) de 0,10.

⁷³ Les rapports de vraisemblance reflètent la capacité discriminante d'un examen diagnostique et ne dépendent pas de la prévalence de la maladie. Le RV⁺, calculé par la formule $[Se / (1 - Sp)]$, permet d'estimer les chances de retenir à bon escient le diagnostic envisagé quand le résultat de l'examen est positif. Le RV⁻, calculé par la formule $[(1 - Se) / Sp]$, permet d'estimer les chances d'écarter à bon escient le diagnostic envisagé quand le résultat de l'examen est négatif (261). La communauté scientifique s'accorde habituellement sur l'interprétation suivante :

RV ⁺	RV ⁻	Apport pour le diagnostic
> 10	< 0,1	Bon, diagnostic fiable
5 – 10	0,1 – 0,2	Modéré, diagnostic à confirmer avec d'autres tests
2 – 5	0,2 – 0,5	Faible, insuffisant pour le diagnostic, autres tests nécessaires
1 – 2	0,5 – 1	Sans utilité pour le diagnostic

Dans la seconde partie de l'étude, 33/37 patients ont été testés positifs par deux ou trois chiens, 3 par un seul chien et 1 n'a pas été détecté. Parmi les 185 témoins, 25 ont été incorrectement dépistés par deux ou trois chiens et 20 l'ont été par un seul chien. Ainsi, concernant les patients vierges de traitement, la sensibilité était de 89%, la spécificité de 86%, la précision de 86% et les rapports de vraisemblance positif et négatif de 6,60 et 0,13 respectivement.

Ces résultats suggèrent que les chiens peuvent convenablement dépister la MP et qu'ils pourraient être utilisés, en association à d'autres tests, dans le parcours diagnostique de cette maladie.

Cette première étude est une étude préliminaire. D'autres investigations plus approfondies dans de plus larges populations et des cohortes représentatives de personnes suspectées d'avoir la MP doivent être menées, par exemple, afin d'étudier l'influence de l'âge des patients sur la sensibilité de détection des chiens (40).

De nouvelles preuves viennent, presque à chaque jour, appuyer la capacité des chiens à détecter la MP. Au début du mois d'octobre 2024, Lisa Holt et son équipe du PADs ont publié les résultats de leur étude scientifique qui explore le potentiel des chiens de compagnie à détecter cette maladie à partir d'échantillons de sébum. Dans cette étude contrôlée randomisée, en aveugle pour le maître, vingt-trois chiens de races et tailles variées – du loulou de Poméranie (spitz nain) au mastiff – d'âges et d'environnements différents ont été inclus. Les facteurs étudiés comprenaient le sexe du donneur, l'impact d'un traitement à base de lévodopa, ainsi que la race, l'âge et la durée de la formation du chien. Durant cette étude de deux ans, les 23 chiens ont pu démontrer, indépendamment de leur morphologie, leur efficacité dans la détection des marqueurs olfactifs de la MP avec une sensibilité moyenne de 89 % et une spécificité moyenne de 87 %. De plus, il s'est avéré qu'un traitement à la lévodopa n'avait aucun impact perceptible sur les résultats de sensibilité ou de spécificité canine. Ces résultats soutiennent l'utilisation à grande échelle de chiens de compagnie entraînés pour la détection de la MP dans des conditions contrôlées en complément des technologies de diagnostic conventionnelles. Ils devraient également encourager l'évaluation de ce potentiel pour la détection d'autres MND (262).

c. Avantages et limites d'une détection olfactive canine

Avantages

Le coût

La formation des chiens de détection est relativement simple, peu onéreuse et rentable comparée aux appareils analytiques classiques, nécessitant en outre des réactifs, comme par exemple le chromatographe et le spectrophotomètre de masse. De plus, les résultats étant facilement interprétables, le diagnostic olfactif canin apparaît comme une bonne solution pour les pays n'ayant pas les moyens d'accéder à des équipements diagnostiques de pointe tels que les appareils IRM, les scanners (CT-scan, PET-scan, ...), les échographes et mammographes (31,246,263). C'est d'ailleurs en partie pour ces raisons que le projet Nosaïs-Covid19, visant à étudier la capacité des chiens à dépister la COVID-19, a obtenu en 2020 le soutien de l'OMS.

La rapidité

Les chiens, en sentant directement les sujets à tester ou des échantillons prélevés sur ces derniers (air exhalé, urine, lingette avec sébum, etc.), peuvent détecter une maladie et fournir une réponse en seulement quelques minutes. Cette rapidité pourrait diminuer l'anxiété souvent ressentie lors de l'attente du résultat (le *Time to Diagnose*, TTD) tout en permettant la détection d'un plus grand nombre de patients. En effet, les chiens de détection médicale, mobiles et autonomes, seraient capables de renifler et tester des centaines de patients en moins d'une heure. Un tel outil de diagnostic, efficace et quasiment « en temps réel », permettrait également une allocation plus rationnelle et efficiente de ressources médicales limitées telles que le personnel, les fournitures et infrastructures. En première ligne, les chiens pourraient, en fournissant rapidement une détection positive présomptive préliminaire, trier et prioriser les patients pour l'utilisation d'autres tests et instruments diagnostiques (246,263).

La performance

Généralement, les chiens entraînés surpassent toujours les nez électroniques en sensibilité pour la détection des maladies car ils sont capables d'identifier les COVs d'intérêts présents en très faibles quantités dans les échantillons. Au contraire, les nez électroniques – bien qu'assez spécifiques – montrent des limitations dans la détection des COVs à des concentrations aussi faibles que celles perçues par les chiens. La sensibilité et la spécificité des chiens peuvent atteindre des niveaux élevés (souvent autour de 90%) (40,246,259,262).

L'adaptabilité

Contrairement à la majorité des équipements de dépistage ou de diagnostic de laboratoire actuels, les chiens ont la capacité unique d'analyser et de comparer les odeurs pour ensuite généraliser et élargir leur « bibliothèque » d'odeurs cibles. Les chiens s'adaptent et peuvent déterminer si l'odeur qu'ils sentent, bien que non identique, est suffisamment proche de celle qu'ils ont été entraînés à reconnaître. Les différents COVs produits par la grande diversité de métabolismes des patients finissent par faire partie de « l'image olfactive » des chiens (246). La néophilie, capacité remarquable des chiens à distinguer une nouvelle odeur dans un environnement connu, leur permet de détecter des anomalies dans un vaste éventail de bruits biologiques (246); ils pourraient donc, en théorie, détecter de l'odeur corporelle de fond une effluve à la fois inhabituelle et proche de l'odeur cible spécifique de la maladie recherchée.

La non-invasivité

Les chiens de détection médicale, tout comme les systèmes d'olfaction artificielle, offrent un moyen de détection précoce non invasif (246). Bien qu'ils ne soient ni les principaux examens de la démarche diagnostique de la MA et de la MP, ni systématiques, des bilans sanguins voire des ponctions lombaires peuvent être pratiqués pour rechercher des biomarqueurs spécifiques ou en vue d'écarter toute autre maladie. Ces examens, relativement lourds, peuvent contribuer à la validation du diagnostic notamment pour les plus jeunes patients ou ceux présentant une symptomatologie atypique. Aussi, offrir des alternatives non invasives, donc indolores, efficaces et rapides de détection précoce ne peut être que bénéfique pour ces malades (264).

Limites

Outil de diagnostic mais être vivant avant tout

Comme tous les autres animaux de détection médicale, les chiens sont des êtres vivants et présente, à ce titre, un certain nombre de contraintes notamment pour une utilisation en routine (11,246).

Tout d'abord, une sélection rigoureuse des animaux les plus aptes et une bonne formation sont nécessaires. Le déploiement d'un chien de détection représente un investissement sur le long terme : élevage, sélection génétique, soins vétérinaires, sociabilisation précoce, stimulation neurologique précoce, sélection des chiens de travail et enfin apprentissage de la reconnaissance d'odeurs et hébergement ! De plus, la formation initiale des chiens doit être relayée par une formation continue durant toutes leurs années d'exercice. L'utilisation des chiens en routine

clinique demanderait donc un effort important de communication et de coordination entre le personnel de dressage canin, les vétérinaires ou éthologues et le personnel médical (11,246). Ensuite, tout comme les êtres humains, les chiens ne sont pas des robots et ont des besoins primaires ; ils ne peuvent travailler en permanence ! Une mise en place de cycles de travail définis incluant des moments de repos, de détente et de jeu, d'alimentation, de sommeil et même des jours de congés est nécessaire, voire vitale (11,246). En effet, on observe malheureusement que les chiens policiers, par exemple, meurent en moyenne 5 ans plus jeunes que leurs congénères (11). Il faudrait donc prévoir un groupe suffisant de chiens renifleurs et former en permanence de nouvelles générations (11,246). Enfin, il est important de prendre en compte la dégradation possible de la qualité de la détection olfactive canine selon le moment de la journée et la fatigue du chien, son humeur, son état physiologique, son âge, etc. (11).

Méfiance vis-à-vis de l'odorat « biologique » et des chiens

Comme nous l'avons vu, l'odorat est culturellement dévalorisé en Occident depuis des siècles (11). Les préjugés selon lesquels ce sens est subjectif, peu fiable et peu précis ont la vie dure. En ce qui concerne la perception des patients, un diagnostic fondé sur leur odeur pourrait sembler peu scientifique, trop empirique, non sérieux. Et bien que des preuves solides de l'efficacité de la détection olfactive existent, les difficultés qui lui sont inhérentes peuvent également freiner l'adhésion de l'ensemble de la communauté médicale. Tout d'abord, il est vrai que l'odeur est partout, les molécules odorantes sont par nature volatiles, les effluves se mélangent, l'air ambiant peut créer des artefacts, en un mot le « bruit » est important (263). Il n'est donc pas surprenant que la détection olfactive suscite des craintes concernant la contamination des échantillons ou la dissolution du signal. Ensuite, si une signature olfactive a pu être identifiée pour chacune des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, des spécificités individuelles pourraient influencer l'odeur des patients, créer des biais de classement et entraîner des erreurs de diagnostic. Entre autres facteurs, l'alimentation, les parfums, les médicaments, l'état physiologique peuvent modifier l'odeur du corps, de ses excréments et ses sécrétions (urines, selles, sébum, sueur etc.). Par exemple, la fumée du tabac qui contient de nombreux COVs et altère de surcroît d'autres COVs exhalés, en modifiant le processus cellulaire de production de ces derniers par l'augmentation du stress oxydatif et de la peroxydation des lipides, a un impact non négligeable sur l'odeur de l'haleine des fumeurs (263,265). Néanmoins, dans le cas du cancer du poumon il a été démontré que

fumer ne diminuait pas le pouvoir discriminant des tests de mesure des COVs dans l'haleine (263,266); des études analogues dans le cadre des MND sont donc nécessaires.

Au-delà même des doutes qu'un diagnostic basé sur l'odorat peut susciter, confier cette tâche à un chien pose également problème. Pour des raisons personnelles, culturelles, religieuses, allergiques ou phobiques, l'acceptation des chiens, par le public ou par le corps médical, ne va pas de soi (246). Pour certains, il est difficilement imaginable de s'en remettre à un chien pour une décision aussi capitale que l'établissement d'un diagnostic. On pourrait objecter qu'il ne serait, bien sûr, pas demandé à un chien de donner une réponse définitive mais simplement d'alerter pour une détection préliminaire avant des examens complémentaires et l'élaboration d'un diagnostic par un médecin. Mais est-ce suffisant pour convaincre ? Pour les plus récalcitrants les chiens pourraient ne pas comprendre exactement ce que l'on attend d'eux, se jouer des dresseurs pour obtenir plus de friandises, sans vision d'ensemble ni de connaissance sur la maladie recherchée, ils pourraient alerter à tort en sentant une odeur que l'on retrouve chez des patients mais non spécifique de la MA ou de la MP (par exemple, odeur de constipation ou de séborrhée) (267).

De sorte que beaucoup de médecins restent méfiants vis-à-vis d'une détection des maladies basées sur l'olfaction, de surcroît sur l'odorat canin. Malgré tout l'espoir d'une 'révolution' médicale et l'intérêt croissant porté à ce sujet par la presse ont créé un réel engouement chez les chercheurs et le grand public qui pourrait bien faire évoluer les mentalités.

Protocoles et résultats convaincants ?

Sans être réticente à une utilisation de l'odeur des maladies et de l'odorat canin pour le dépistage ou le diagnostic, une grande partie de la communauté médicale n'est, encore à ce jour, pas complètement convaincue par les résultats présentés dans la plupart des études sur le sujet. À juste titre ?

Jusqu'à présent, la plupart des études menées dans le but d'évaluer des chiens comme détecteurs de maladies se base sur des méthodes qui ne fonctionneraient pas dans un scénario opérationnel et ne seraient, par conséquent, pas transposables en vie réelle. Et cette réalité peut menacer la pertinence, l'interprétation ou la validité des résultats produits (31).

Ajoutons que les rares fois où des schémas d'étude réalisables sur le plan opérationnel ont été utilisées, les conditions clés (par exemple, la méthode de formation des chiens, les sources et différences potentielles entre les échantillons de formation et de tests) ainsi que les tests eux-mêmes n'ont pas été clairement explicités rendant leurs résultats positifs non reproductibles et

difficilement convaincants pour la communauté médicale (31,246,268). En effet, il a par exemple été observé à plusieurs reprises que de légères variations dans la collecte, le stockage ou la manipulation des échantillons pouvaient avoir des répercussions non négligeables (246,263,269). En revanche le partage, en informations supplémentaires « *supplementary information* » si manque d'espace, des protocoles détaillés et de toute autre information fondamentale permettraient à différents groupes de recherche de reproduire les procédures de formation et de test, ce qui renforcerait considérablement la validité des résultats (31,246).

D'autre part, les chiens détecteurs de Parkinson ont, à ce jour, seulement été formés à partir d'échantillons provenant de patients ayant déjà reçu un diagnostic ; leur capacité à sentir la maladie dès ses débuts, pour un dépistage précoce, n'a par conséquent pas encore été réellement évaluée et démontrée. Il en va de même pour leur capacité à distinguer la MP parmi d'autres maladies neurodégénératives telle que la MA ; les échantillons « négatifs » qui leur ont été présentés provenant uniquement de volontaires sains (252).

Notons tout de même que la précision de la détection canine de la maladies de Parkinson, déjà bonne, pourrait en réalité être meilleure dans l'éventualité où les sujets identifiés par erreur comme malades (faux positifs) seraient réellement atteints (vrai positifs) mais encore non diagnostiqués car totalement asymptomatiques pour l'heure (246,267) (comme cela avait été le cas lors du premier test des capacités de Joy Milne).

Un déploiement opérationnel complexe

Est-ce qu'un déploiement opérationnel des chiens à l'hôpital ou dans des laboratoires est envisageable ?

Soyons réalistes, l'implantation locale dans un vaste contexte clinique d'animaux de détection médicale semble très difficile. Des « chiens hospitaliers » demanderaient un investissement de ressources, financières et personnelles, conséquent et permanent : groupe de chiens suffisant, soigneurs et dresseurs, hébergement des chiens en formation et en activité, installations adaptées pour le dressage, les tests de diagnostic et les moments de détente, etc. (40). Imaginer que des chiens, installés dans des centres spécialisés locaux, seraient amenés, tenus en laisse par des gestionnaires qualifiés (246), dans des hôpitaux, des cliniques ou des établissements de soins pour personnes âgées semble aussi compliqué (252) (Figure 39 B). Il faudrait en effet tenir compte des possibles allergies, craintes ou phobies des patients (246). Mais également, de la persistance des odeurs : par exemple, une personne saine assise sur une chaise où un malade se serait tenu pourrait être dépistée à tort (252).

Ainsi, une stratégie plus centralisée est à envisager ; des échantillons, prélevés par des cliniciens voire des proches à domicile, seraient envoyés à un laboratoire de détection central (40,252). Cette solution, proposant un environnement de travail contrôlé, serait certainement la plus fiable et pratique (252) (Figure 39 A).

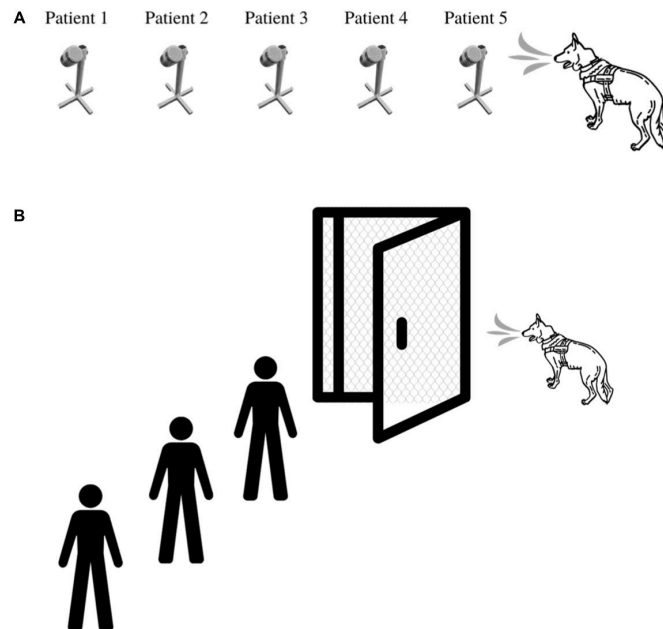


Figure 39 – Deux scénarios possibles de déploiement des chiens de détection médicale – Reproduit de Maughan et al., 2022 (246). (A) Scénario dans lequel un chien examine des échantillons dans une zone séparée du patient. (B) Scénario dans lequel le chien renifle directement les personnes. Dans cet exemple, le chien et le sujet sont séparés par un grillage avec un filtre High Efficacy Particule Air (HEPA) si nécessaire.

Quelle que soit l'approche choisie, la rédaction de lois, de normes de certification ou de lignes directrices spécifiques aux chiens de détection, qui poseront les exigences juridiques et médicales, apparaît nécessaire pour encadrer leur déploiement opérationnel (formation, protocole diagnostique, etc.). Il est notamment indispensable de déterminer avant toute intégration de chiens dans la démarche diagnostique comment seront gérés les résultats discordants entre la détection olfactive canine et les autres tests (31,246).

Bilan

Le diagnostic olfactif canin des MND semble pouvoir offrir un outil précis, rapide, non-invasif, adaptable et rentable (31,246). Il pourrait à cet égard être la solution idoine pour les pays en voie de développement. C'est certainement pour ces raisons qu'à l'heure actuelle, le seul groupe de recherche actif sur le plan opérationnel (ayant rapporté les résultats d'un déploiement de cricétomes dans des algorithmes de diagnostic de la tuberculose) se situe en Afrique (Tanzanie et Mozambique) (31).

Afin de convaincre la communauté médicale Occidentale, il faut désormais poursuivre la recherche, améliorer les protocoles de formation et les tests, favoriser l'harmonisation et la cohérence de ces derniers et, surtout, communiquer dessus afin de permettre la réplique ainsi que la validation des résultats qui seront obtenus (31). Ensuite, puisqu'une arrivée de chiens à l'hôpital ne semble pas réaliste dans un avenir proche, l'envoi d'échantillons à des centres spécialisés apparaît actuellement être la meilleure solution pour un déploiement opérationnel de la détection olfactive canine (40,252,270).

d. Futur déploiement opérationnel et autres perspectives

Compte tenu de la culture Occidentale, de sa perception de l'odorat et des chiens, mais également des limites inhérentes à la détection olfactive canine et à son déploiement opérationnel, une intégration dans la démarche diagnostique sous forme de détection centralisée et préliminaire à des tests standards complémentaires semble la solution à privilégier ; des recherches doivent ainsi être menées en ce sens.

Des programmes de recherche conçus pour élucider les conditions spécifiques qui engendrent une précision élevée de la détection olfactive animale et évaluer leur efficacité « en vie réelle » sont nécessaires. Ils permettront la mise au point, indispensable, de protocoles opérationnels communs de dressage et de dépistage standardisés (31). En ce sens, des études sur les échantillons, durée de conservation, pratique de manipulation, méthode de confinement et de stockage, etc., doivent rapidement être menées (246).

De plus, comme évoqué précédemment, les chiens de détection médicale et la recherche dans le domaine du dépistage olfactif animal pourraient avoir d'autres intérêts que celui d'aboutir à un déploiement opérationnel.

Un intérêt majeur de la recherche dans ce domaine serait, par exemple, d'aider au développement de technologies de détection électronique de COVs (31,246). À cet égard, des études supplémentaires visant à déterminer exactement ce que les chiens sentent doivent venir renforcer les programmes de recherche actuels (246). Dans ce cadre, la viabilité opérationnelle des protocoles d'étude serait sans importance (31). Isoler et identifier grâce aux chiens l'ensemble des molécules odorantes constituant la signature olfactive d'une maladie ainsi que les composés volatils non spécifiques qui pourraient perturber sa détection (odeur d'une séborrhée par exemple) serait une contribution précieuse au développement d'appareils d'olfaction électronique et des bases de données qui leur sont associées.

Une approche épurée de processus d'élimination combinant une analyse systématique de l'espace de tête à une olfactométrie canine pourrait conduire l'identification de tous les COVs impliqués dans l'odeur d'une maladie voire même à la découverte de biomarqueurs (246). Une telle découverte dans la MP permettrait certainement de faire des progrès majeurs dans l'étiologie et la compréhension de cette affection ; comprendre la cause étant une des étapes clés de la recherche d'un traitement curatif (259).

Du reste, les chiens du programme PADs participent également à des essais cliniques sur les plans de traitement thérapeutique de la MP. Actuellement, on observe un taux de 10 à 25 % d'erreurs de diagnostic dans la MP. Par conséquent, il arrive que tous les patients participant à un essai clinique ne soient pas réellement atteints de cette maladie. D'autre part, une des théories sur l'odeur de la MP est qu'elle pourrait changer ou diminuer avec la réussite du traitement. Les chiens du PADs sentent les échantillons des participants et fournissent une réponse (odeur de la MP détectée ou non) qui sera une donnée des résultats de l'essai (259).

e. Bilan du diagnostic olfactif animal des MND

À première vue, les preuves soutenant l'utilité des animaux de détection semblent bien présentes. Étude après étude, l'efficacité des chiens, en condition de recherche, pour dépister différentes maladies chez l'homme est de mieux en mieux établie. Pourtant, leur utilisation en pratique clinique à l'hôpital ou dans des laboratoires pour remplacer les tests standards n'est pas d'actualité et, à cause des écueils qu'elle comporte, ne le sera peut-être jamais. Malgré les résultats obtenus, il est probable qu'un certain nombre de médecins reste réticent à se fier à un chien, ou un autre animal, pour établir un diagnostic. Une détection olfactive canine préliminaire, en amont d'investigations diagnostiques, pourrait cependant être mieux acceptée et des études complémentaires doivent donc être menées en ce sens.

D'autre part, les chiens de détection s'avèrent d'une aide précieuse pour la recherche et le développement de dispositifs médicaux et autres tests en permettant progressivement d'identifier, grâce à leurs remarquables capacités de discrimination des odeurs et d'adaptabilité, toutes les molécules odorantes en jeu (246).

Pour toutes ces raisons, des chercheurs travaillent aujourd'hui sur l'automatisation des capacités olfactives biologiques en développant des appareils d'olfaction électronique associé à des technologies d'apprentissage automatique, qui permettraient à ce système de « nez

artificiel » d'apprendre à identifier et à reconnaître les odeurs d'échantillons de différentes maladies. Pour le moment, ces systèmes olfactifs automatisés ne sont pas encore au point et validés ; les chiens ont encore par conséquent un rôle important à jouer, ne serait-ce qu'« en attendant ».

« L'identification biométrique est en pleine évolution : empreinte digitale, empreinte rétinienne, rythme cardiaque, réseau veineux de la main, vitesse de frappe ... On sait mettre en œuvre de plus en plus de technologies innovantes. Bientôt, on pourra même identifier l'individu à partir de ses odeurs corporelles. La technologie évoluée nous mettra enfin à égalité avec notre chien. Il n'y aura plus qu'à stocker ça sur une puce ! »

Mon chat m'a dit, mon chien m'a dit – Didier Hallépée (2012)

Mais, alors que les chiens détecteurs de cancer ou de la COVID-19 font actuellement l'objet d'une couverture médiatique importante, ils pourraient bientôt céder la place aux e-Noses, des nez électroniques qui associés à l'intelligence artificielle (IA) sont capables de reproduire l'odorat biologique et d'identifier des empreintes olfactives spécifiques de maladies.

En effet, l'intégration de l'analyse des COVs dans les flux de travail cliniques de routine nécessitera certainement le développement de technologies standardisées, automatisées et à haut débit qui détecteront et quantifieront de manière fiable les COVs d'intérêts. Le déploiement des diagnostics basés sur les COVs dans la pratique clinique se fera sûrement par utilisation de plateformes analytiques « *user-friendly* » et rentables (100).

III. Détection olfactive artificielle : Les nez électroniques

a. Un diagnostic olfactif électronique ? Contexte

Comme précédemment expliqué, les odeurs sont dues à un ensemble complexe de composés organiques volatils, c'est-à-dire que chaque odeur a une composition chimique spécifique. La détermination, par simple détection ou identification, de cette composition chimique permet de « sentir » électroniquement l'odeur émise par un produit, une activité, une personne, etc. Pourquoi sentir électroniquement l'odeur d'une personne ? Comme précédemment démontré, les émanations corporelles sont dues à l'émission de COVs directement liés au métabolisme et reflétant les processus biochimiques à l'œuvre dans le corps ; l'étude de ces COVs permet ainsi de détecter certaines maladies (cancers, maladies infectieuses, maladies respiratoires, maladies neurodégénératives...). L'analyse des odeurs corporelles, peut être réalisée à partir de différents échantillons tels que l'haleine expirée, la salive, la sueur, les liquides séminaux, l'urine et les matières fécales (271).

Les COVs peuvent être efficacement analysés au moyen de diverses techniques, notamment la spectroscopie, la chromatographie et la spectrométrie. Parmi ces méthodes, on peut citer la chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse (GC-MS, référence or), la spectrométrie de masse par réaction de transfert de protons, la spectrométrie de masse à tube à flux d'ions sélectionnés, la spectrométrie de mobilité ionique et la spectrométrie laser. Malheureusement, ces approches présentent des inconvénients tels que leur coût élevé, leur chronophagie, leur encombrement, ainsi que le besoin de personnel spécialisé, ce qui limite leur applicabilité à grande échelle (272).

En revanche, de récents dispositifs technologiques, les nez électroniques (e-nose), conçus pour « sentir » les odeurs (mesures non séparatives de COVs combinées à de la reconnaissance de formes) offrent une approche non invasive et non destructive qui est facile à utiliser, économique, rapide et, en conséquence, adaptée à une application à grande échelle. Les e-noses se distinguent par leur sensibilité, leur spécificité ainsi que leur capacité à produire des résultats reproductibles (272,273).

Mais lorsque l'on fait référence aux nez électroniques, de quoi parle-t-on exactement ?

Premièrement, bien que « nez électronique » soit le nom le plus utilisé dans la littérature scientifique et la presse, cette technologie peut également être désignée par d'autres termes tels que nez artificiel, eNose/e-nose, technologie d'olfaction artificielle, réseau de capteurs de gaz, système multisensoriel etc. (24,241,272,274).

Les choses n'étant jamais simples, il est également important de noter que, si la technologie de nez électronique qui nous intéresse à plusieurs appellations, le terme « nez électronique » désigne, lui, plusieurs technologies ou applications ! (Figure 40).

En effet, suivant le contexte, « nez électronique » peut désigner plusieurs dispositifs, appareils, dont le fonctionnement et/ou la fonction diffèrent. Ainsi, si certains sont utilisés dans la détection des odeurs environnementales (capteurs de surveillance de la qualité de l'air ambiant intérieur ou extérieur), d'autres peuvent, par exemple, être des prothèses de remplacement du nez ou de l'odorat (échangeur d'humidité/chaleur ou prothèse de remplacement du système olfactif périphérique). Les nez électroniques qui nous intéressent ont quant à eux été développés pour la détection d'odeurs corporelles à partir d'échantillons précis dans le but de diagnostiquer ou suivre l'évolution d'une maladie. Ces nez artificiels peuvent se baser sur des capteurs de gaz, chimiques ou physiques, ou des biocapteurs (275–279).

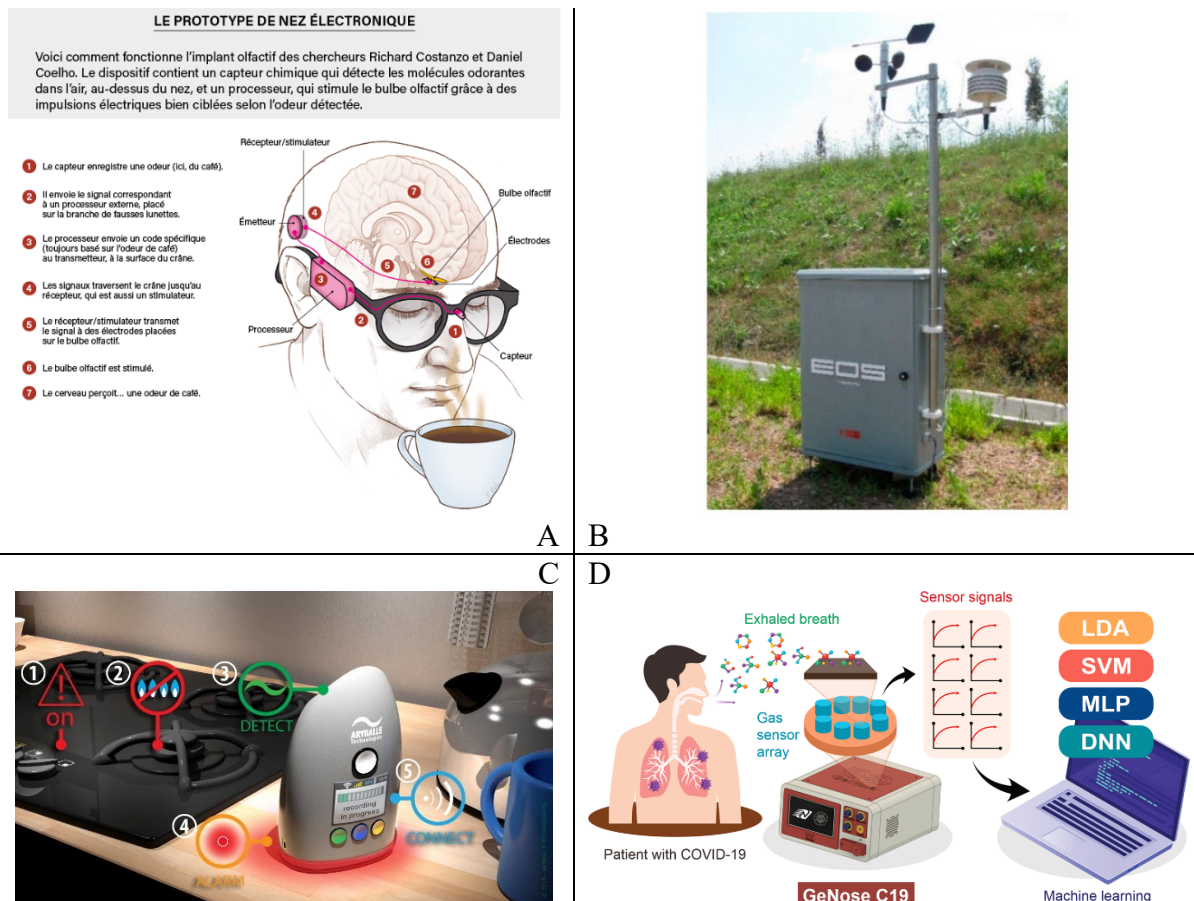


Figure 40 – Exemples de différentes technologies appelées "nez-électroniques" et leurs applications – Makin et al., 2022 ; Aryballe Technologies 2015 ; Nurputra et al., 2022 (277,280,281)

A : une prothèse nez électronique pour les patients souffrants d'anosmie ; B : Un nez électronique évaluant la pollution olfactive environnementale dans les zones industrielles ; C : Un nez électronique "ménagé" de Aryballe Technologies destiné à la sécurité domestique ; D : Un nez électronique, DM de diagnostic, destiné à « sentir » la COVID-19 dans l'haleine des patients.

b. Les nez électroniques

Histoire des nez électroniques

Les e-noses ont été développés pour détecter les odeurs, les arômes de différents produits et environnements. Un nez électronique est constitué d'une matrice de capteurs, tous sensibles à différents composés volatils, permettant la détection globale d'une « signature olfactive » (271,273).

Bien que cette technologie ne soit toujours, à l'heure actuelle, que peu utilisée, cela fait déjà plusieurs décennies que la recherche se penche sur la création et l'optimisation de nez électroniques.

Les premières études portant sur le développement d'appareils spécifiquement conçus pour mesurer des odeurs datent de la fin des années 1960 (282–284). La dénomination « nez électronique » n'apparaît pourtant dans la littérature scientifique que des années plus tard. Probablement en raison de la détection limitée à des composés odorants uniques des premiers dispositifs sensoriels développés dans les années 60 et 70 (Figure 41). Il faudra en effet attendre les années 1980 pour voir émerger des systèmes d'olfaction artificielle mimant l'olfaction des mammifères (282).

En 1982, l'un des premiers articles sur le nez électronique est publié en Angleterre (285). Les auteurs de l'époque avaient, pour appuyer leur hypothèse sur l'olfaction, mis au point et construit un nez électronique utilisant des transducteurs à semi-conducteurs. Leurs résultats avaient montré que leur dispositif pouvait distinguer de manière reproductible une grande variété d'odeurs et ils en avaient conclu qu'une discrimination suffisante pourrait être obtenue sans l'utilisation de récepteurs hautement spécifiques (278). Le terme « nez électronique » a été utilisé pour la première fois lors d'une conférence en 1987 (272,284) (Figure 41).

La commercialisation à grande échelle de cette technologie remonte au début des années 1990, avec, par exemple, l'arrivée sur le marché de l'AlphaMOS en 1993 ou du Bloodhound en 1995 (272,282). L'abréviation e-Nose serait, quant à elle, apparue pour la première fois dans la littérature en 1994 (Gardner et Bartlett, 1994) (271,284). Au cours de la dernière décennie du XX^e siècle, la recherche sur cette technologie a explosé favorisant la création et l'utilisation de matériaux de capteurs, d'instruments et de méthodes de traitement innovants (282) (Figure 41).

Dans le domaine médical, le nez électronique détecteur de maladie fait l'objet de nombreuses recherches depuis les années 2000 (Figure 41). Nous pouvons citer en exemple, le professeur américain Babak Kateb, spécialiste des neurosciences, qui en 2008, était récompensé pour l'utilisation d'un nez électronique dans la détection du cancer du cerveau. L'année suivante, le professeur israélien Hossam Haick développait avec succès un nez électronique capable de détecter précocement un cancer du poumon, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (272,286).

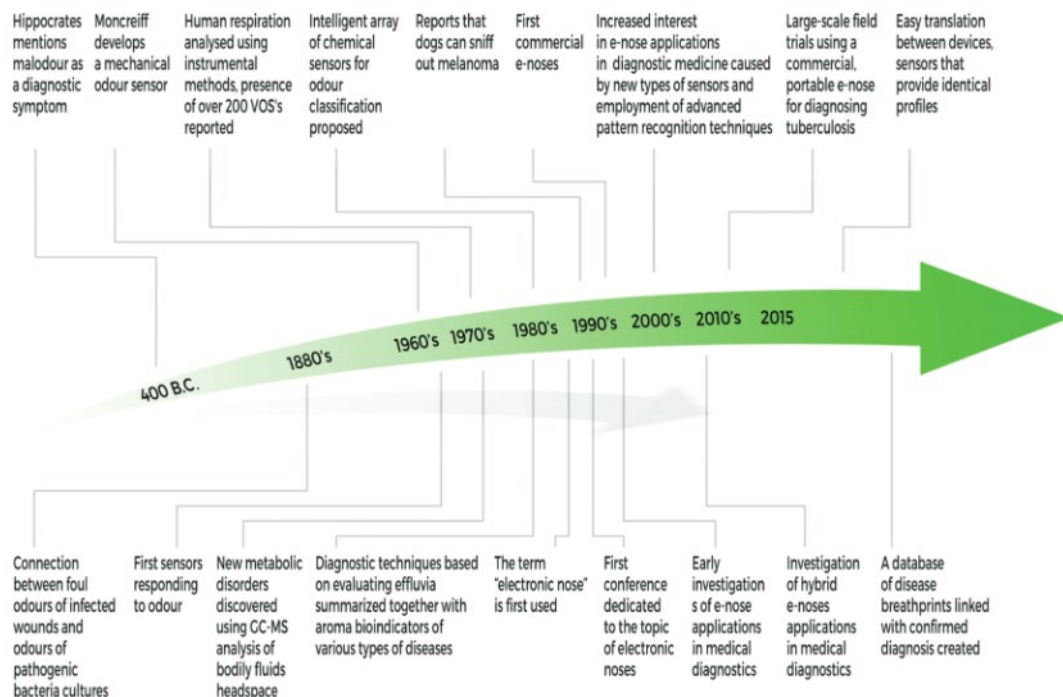


Figure 41 – Une chronologie du développement des nez électroniques dans des applications médicales – Reproduit de Wojnowski et al., 2019 (272)

Depuis, des chercheurs de divers domaines tels que l'industrie de l'environnement, l'industrie agro-alimentaire, la cosmétique, et plus récemment la santé, continuent de travailler à développer des systèmes de nez électronique pour diverses applications (278). Aujourd'hui, des nez électroniques basés sur une grande diversité de réseaux de capteurs de gaz sont disponibles pour une utilisation dans les procédés et procédés industriels (287) de nombreux secteurs, tels que l'agriculture et la foresterie (279,288,289), l'environnement (276,290,291), l'industrie agroalimentaire (292–294), l'armée (295), l'industrie pharmaceutiques et le domaine médical (272,278,296–300). Pour autant, à l'heure actuelle, nous n'observons quasiment pas d'utilisation systématique de ces appareils dans l'industrie française (301).

Technologie rapide, facile d'utilisation, portable, relativement peu coûteuse et non douloureuse pour le patient, les nez électroniques pourraient-ils devenir un nouvel outil diagnostique « de routine » en pratique clinique ?

Fonctionnement des nez électroniques – Principe de base

Si les nez électroniques ont été développés en s'inspirant de l'olfaction humaine, c'est-à-dire comme un mécanisme non séparatif pour la détection d'une odeur « globale » résultant d'une combinaison complexe de molécules volatiles, ces dispositifs d'olfaction artificielle s'en éloignent dans les techniques de capture et d'analyse des COVs.

Chez les mammifères, les composés volatils sont inhalés (directement à travers les narines, voie orthonasale, ou indirectement à travers la bouche, voie rétronasale) avant d'entrer en contact avec des récepteurs olfactifs cellulaires situés au fond de la cavité nasale dans l'épithélium olfactif. Ces cellules stimulées vont produire des signaux transmis au cerveau par un réseau de neurones. C'est là, au niveau du bulbe olfactif dans la zone corticale préfrontale, que ces influx seront analysés et reconnues comme une odeur particulière. Dans un nez électronique, les COVs sont introduits grâce à une interface d'échantillonnage et passent par une unité de distribution pour entrer en contact avec un réseau de capteur de gaz. La réponse générée par ces capteurs est transmise à un ordinateur pour traitement et reconnaissance d'un profil de COVs particulier. En somme, l'olfaction animale et artificielle présentent une analogie conceptuelle mais non matérielle (Figure 42) (272).

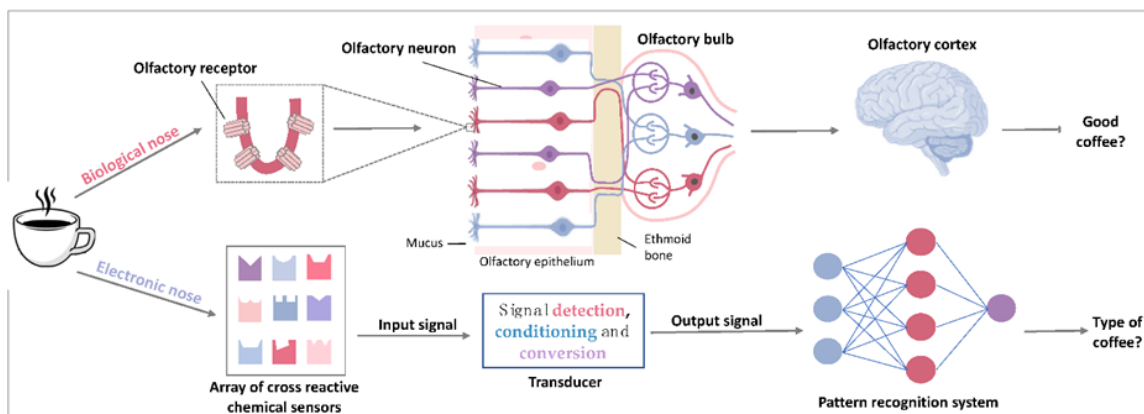


Figure 42 – Analogie entre le nez biologique et le nez électronique – Reproduit de El Kazzy et al., 2021 (302)

Si la sensibilité des nez électroniques actuels est comparable à celle des nez humains, mais encore loin de celle des chiens, ils ne sont pas aussi spécifiques dans la détection de composés particuliers, comme les composés biogéniques, les pyrazines, les thiazoles ou les thiols. En outre, la sensibilité biologique peut atteindre des niveaux de parties par billion (ppt) avec une

réactivité de l'ordre de la milliseconde quand celle des nez électroniques sera de l'ordre de la seconde (272).

Les nez électroniques sont communément constitués d'unités matérielles et logicielles spécifiques à une industrie ou un domaine donnés. Des efforts sont actuellement déployés pour développer des nez électroniques adaptés à diverses applications. Toutefois, ces travaux se heurtent actuellement à des contraintes liées aux dimensions du dispositif d'olfaction artificielle, notamment au niveau de la matrice de capteurs de gaz, ainsi qu'aux modèles d'apprentissage statiques ou à l'élaboration et la gestion de vastes bases de données (162,272,286,298,299,303–308).

En substance, un nez électronique moderne se compose de trois sections principales : un récepteur olfactif, un convertisseur de signal et d'un ordinateur permettant une analyse de ce dernier (Figure 43).

- La première section, celle du récepteur olfactif, est elle-même constituée d'une interface d'échantillonnage, autrement dit d'une unité de distribution des « odeurs » issues de l'échantillon et d'un réseau de capteurs générant un signal de détection non traité.
- C'est au niveau du convertisseur, également appelé le transducteur, que le signal olfactif détecté est traité et traduit en données analysables informatiquement. Cette section consiste en un dispositif d'acquisition, de conditionnement et de conversion de données rendant le signal exploitable.
- Enfin, *via* un logiciel d'extraction, la section ordinateur permet l'interprétation (classification, identification ou apprentissage) du signal olfactif par comparaison à des bases de données de signatures odorantes ou grâce à des algorithmes de reconnaissance de formes et des algorithmes d'apprentissage automatique.

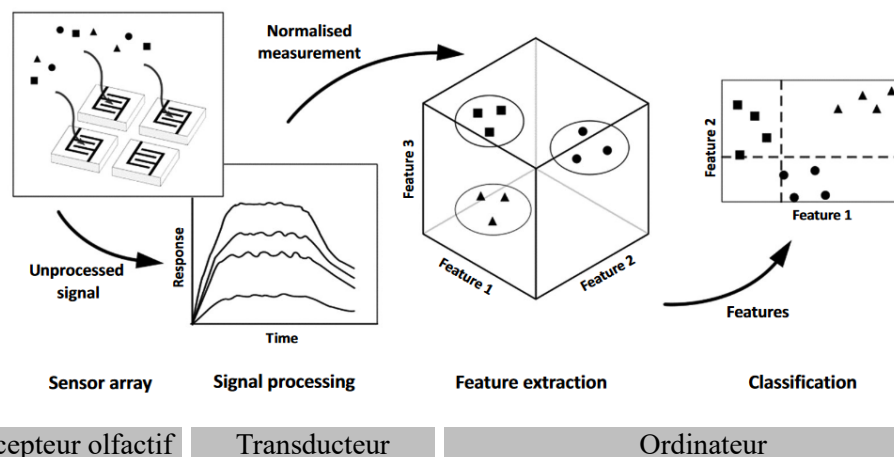


Figure 43 – Traitement du signal et reconnaissance de formes dans un nez électronique moderne – Adaptée de Wojnowski et al. 2019 (272)

L'unité de distribution comprend les tuyaux, les pompes et les vannes qui créent un chemin pour la distribution des molécules odorantes dans la chambre des capteurs. Là, les nombreux capteurs de gaz, qui constituent le cœur du récepteur olfactif, absorbent ces composés volatils. Dépendamment du nez électronique et de son réseau de capteurs, ce phénomène d'absorption peut reposer sur de la chimisorption⁷⁴ et/ou de la physisorption⁷⁵. En fonction de la technologie choisie, les capteurs de gaz peuvent être composés de divers matériaux de détection comme, entre autres, des polymères conducteurs, des nanomatériaux à base de carbone, des nanocomposites, des oxydes métalliques (305–308,313–316).

Fabriqués sur la base de différentes approches (chimiorésistance, onde acoustique de surface (SAW), nanoparticules d'or organiquement fonctionnalisées (GNP), microbalances à quartz, etc.), la plupart des nez électroniques modernes appuient leurs analyses sur un ensemble de capteurs semi-sélectifs offrant une certaine multiplicité de détection. Ainsi, en raison d'une sélectivité et d'une spécificité croisées, l'analyse d'échantillons à l'aide d'un réseau de capteurs de gaz ne repose généralement pas sur l'identification de COVs individuels mais sur la détection d'un schéma olfactif global. La matrice de capteurs produit un vecteur de réponses, la « signature olfactive » (7,8,24,228,272,317).

L'usage de capteurs non-spécifiques associés à des algorithmes d'apprentissages donne au nez électronique moderne sa remarquable faculté d'« apprendre » de nouvelles odeurs ; sa singularité réside dans sa capacité à produire une signature olfactive répétable en réagissant avec des composés volatils pour lesquels il n'a pas spécifiquement été développé et auxquels il n'avait encore jamais été exposé. En ce sens, les nez électroniques modernes s'opposent aux capteurs spécifiques, tels que des capteurs de CO₂ ou d'humidité, plus basiques et moins coûteux mais dont le champ d'application est restreint à l'unique composé pour lequel ils ont été conçus (272,273,304,317) (Figure 44).

⁷⁴ « Phénomène d'adsorption dont le mécanisme s'interprète par des interactions chimiques. » « La chimisorption est la fixation chimique d'une molécule gazeuse à la surface d'un solide. Il y a un échange d'électrons entre la molécule et le matériau, se traduisant par un changement de conductivité mesurable du matériau. » (309,310)

⁷⁵ « Adsorption sans formation de liaison chimique ». « Phénomène d'adsorption réversible dont le mécanisme s'interprète par des actions physiques (forces de Van der Waals s'exerçant entre les atomes superficiels d'un solide et les molécules d'un fluide). » (311,312)

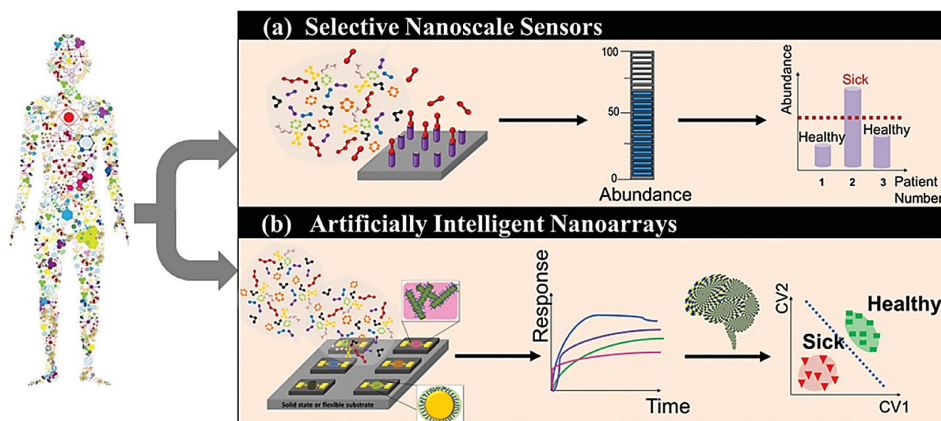


Figure 44 – Schéma illustrant des capteurs de COVs à base de nanomatériaux pour détecter des maladies: (a) approche de détection sélective ; (b) approche de détection globale (volatomique) associée à une intelligence artificielle – Reproduit de Rotem Vishinkin and Hossam Haick 2015 (317)

Dans le cadre du diagnostic médical, la comparaison des caractéristiques et des performances des nez électroniques par rapport aux instruments de chimie analytique, tels que des colonnes de chromatographie en phase gazeuse et des spectromètres de masse, est intéressante. Bien sûr, les concepteurs de nez électronique n'ont pas pour ambition de rivaliser directement avec ces instruments sur le niveau d'analyse proposé. Les nez électroniques représentent plutôt une alternative pertinente, ayant notamment le potentiel de réduire considérablement les coûts et se présentant sous la forme d'un objet portable, offrant une utilisation rapide et simple, même pour des opérateurs non qualifiés (162,282,298,304,318).

Les différents capteurs de gaz et transducteurs

Dans les technologies de détection olfactive artificielle, les capteurs de gaz et les transducteurs jouent des rôles complémentaires mais distincts : le réseaux de capteurs de gaz est en interaction directe avec les molécules volatiles alors que le transducteur est responsable de convertir cette interaction en signal exploitable (162,272,304).

Les capteurs de gaz, aussi appelés récepteurs olfactifs en analogie avec le système olfactif biologique, réagissent physiquement ou chimiquement avec les molécules volatiles présentes dans les échantillons. Leur fonction principale est de détecter la présence des différents COVs. Ils agissent donc comme des « antennes » qui captent les molécules de gaz mais ne produisent pas elles-mêmes un signal directement interprétable. Leur contact avec les COVs génère une modification de leur propriété chimique ou physique (par exemple, résistance, capacité) qui sera ensuite traduite par le transducteur.

Après un contact avec des COVs, le transducteur convertit la réponses des capteurs de gaz en un signal mesurable et interprétable (électrique, optique, ...). Ce signal sera par la suite analysé

pour identifier des COVs ou un schéma, une combinaison, spécifique de COVs qui forme une « empreinte ». Le transducteur est donc la « passerelle » entre les réactions chimiques ou physiques des capteurs de gaz et l'information exploitable (162,272,282,304,319).

Capteurs à chimiorésistance

Les capteurs à chimiorésistance sont parmi les plus répandus dans les dispositifs de nez électronique en raison de leur simplicité de conception et de leur coût relativement faible. Ils fonctionnent en mesurant les variations de résistance électrique du capteur en réponse à des interactions chimiques entre le matériau sensible (souvent un oxyde métallique comme le dioxyde d'étain SnO₂ ou l'oxyde de zinc ZnO) et les COVs présents dans l'échantillon. Ces types de capteurs, les capteurs MOS (*metal oxide semi-conductor*) ont pour avantages leur portabilité et leur coût, en effet ils sont relativement simples à fabriquer et facilement intégrables dans des dispositifs portables. De plus, leur sensibilité est élevée, en particulier pour les gaz réducteurs et oxydants, et ils offrent une bonne détection des variations de COVs. Néanmoins, ces capteurs présentent aussi certains inconvénients comme un manque de sélectivité (les capteurs MOS ont tendance à réagir à divers gaz de manière non spécifique, ce qui peut générer des interférences et fausser les mesures), des températures de fonctionnement élevée (pour une performance optimale, ils nécessitent souvent des températures de fonctionnement variant de 100°C à 500°C, ce qui rend leur utilisation complexe pour des dispositifs portables sans source d'énergie conséquente), et une sensibilité à l'humidité (les variations d'humidité peuvent altérer la résistance des capteurs MOS et fausser les lectures des COVs) (6,36,162,304).

Imaginons, pour un exemple pratique, un nez électronique qui utilise un capteur MOS pour détecter les COVs dans l'haleine d'un patient. Le récepteur olfactif, en dioxyde d'étain (SnO₂), interagit avec les COVs présents dans l'air expiré, comme par exemple l'acétone provoquant une réaction de réduction, qui modifie la conductivité du capteur. Cette variation de conductivité est alors convertie en un signal électrique par un transducteur résistif. Le changement de tension électrique est proportionnel à la concentration en COVs détectée.

Capteurs piézoélectriques (notamment les Quartz Crystal Microbalance, QCM)

Les capteurs QCM mesurent les variations de masse sur la surface du capteur, provoquées par l'adsorption des COVs. Ils sont composés d'un cristal de quartz dont la fréquence de résonance varie en fonction de la masse des molécules adsorbées. Les avantages de ces capteurs sont notamment leur capacité à performer une détection en temps réel (la réponse rapide des capteurs

QCM permet une détection presque instantanée des variations de concentration en COVs), leur précision et leur sensibilité (grâce à leur sensibilité aux changements de masse, ils peuvent détecter des concentrations infimes de COVs), et enfin leur faible consommation énergétique qui favorise leur intégration dans des dispositifs portables. Comme les capteurs MOS, ils sont influencés par l'humidité et nécessitent donc souvent un environnement contrôlé. Par ailleurs, les QCM, bien qu'efficaces, sont coûteux et nécessitent des matériaux de haute précision pour garantir la reproductibilité des mesures. Ils sont souvent plus adaptés à la détection de molécules spécifiques, ce qui peut limiter leur utilisation pour des analyses complexes impliquant une gamme étendue de COVs (162).

Capteurs à nanomatériaux (par exemple, nanotubes de carbone et graphène)

Les capteurs à nanomatériaux utilisent des structures à l'échelle nanométrique, telles que les nanotubes de carbone (CNT) ou le graphène, afin d'augmenter leur surface spécifique et leur capacité d'adsorption. Cela permet une détection extrêmement sensible des COVs. Ce type de capteurs présente de nombreux avantages : les nanomatériaux comme le graphène et les CNT offrent une surface d'adsorption importante, permettant de détecter de faibles concentrations de gaz ; ils fonctionnent à température ambiante (contrairement aux capteurs MOS), ce qui favorise leur portabilité ; ils sont modulables, les capteurs à base de CNT et de graphène peuvent être modifiés chimiquement pour améliorer leur sélectivité en fonction des COVs ciblés et offrent une possibilité de combinaisons dans des réseaux de capteurs. En revanche, ils manquent de sélectivité (sans modification chimique, ils sont souvent sensibles à un large éventail de COVs, ce qui peut nuire à la précision de l'analyse) et de stabilité (les nanomatériaux peuvent se dégrader au fil du temps ou en présence de certains agents chimiques ; leur durée de vie courte nécessite donc une maintenance régulière). En outre, ils sont eux aussi influencés par des facteurs environnementaux, notamment l'humidité et les variations de température ; des facteurs qui doivent être en conséquence contrôlés pour garantir la fiabilité des mesures (8,19,23,218,220,221,228,304).

Capteurs Optiques (par exemple, surface enhanced Raman scattering, SERS)

Les capteurs SERS utilisent eux aussi des nanomatériaux (souvent des nanoparticules d'or ou d'argent) pour amplifier les signaux Raman des COVs adsorbés, permettant une identification précise et détaillée de ces molécules. Ils sont extrêmement sensibles, capables de détecter des concentrations de molécules extrêmement faibles (jusqu'au niveau de la molécule unique), mais également spécifiques (la technique Raman permet d'obtenir des informations spectrales

détaillées, facilitant l'identification spécifique de chaque COV). Ainsi, ces capteurs de gaz ont une large gamme d'applications, ils sont utilisés pour des analyses complexes, y compris la détection de biomarqueurs volatils associés à certaines maladies. Toutefois, cette technologie de pointe a un prix. La fabrication de capteurs SERS est coûteuse, notamment en raison de la nécessité d'utiliser des nanoparticules de haute précision, stables et durables pour garantir des mesures cohérentes dans le temps. Là encore, l'humidité peut interférer avec les signaux SERS, les capteurs optiques nécessitent donc un contrôle strict des conditions environnementales lors des mesures (162).

Capteurs Electrochimiques

Les capteurs électrochimiques sont constitués d'électrodes recouvertes de matériaux spécifiques qui réagissent avec certains COVs, générant un signal électrique proportionnel à la concentration des molécules détectées. Ils permettent ainsi une détection spécifique, les électrodes pouvant être modifiées pour cibler certaines molécules et améliorer la précision du dispositif. Ils offrent une large gamme de détection fiable de divers COVs, notamment des composés réactifs comme les aldéhydes. Comparés aux autres, les capteurs électrochimiques sont, en outre, relativement abordables et simples à fabriquer. Malheureusement, à cause des réactions chimiques, les capteurs électrochimiques se dégradent rapidement avec le temps et ont une durée de vie relativement limitée. Ils nécessitent un entretien et un étalonnage régulier et sont, eux aussi, sensibles aux conditions environnementales comme l'humidité et les variations de température (304).

Ainsi, chaque type de capteur présente des avantages et des inconvénients qui influencent leur utilisation dans les nez électroniques. Les capteurs MOS sont économiquement viables, sensibles mais limités en sélectivité, tandis que les capteurs à base de nanomatériaux (CNT, SERS, ...) offrent une sensibilité et une spécificité élevées, bien qu'ils soient coûteux et plus complexes à gérer. Les capteurs électrochimiques, bien que polyvalents et spécifiques, nécessitent un entretien régulier et doivent être fréquemment remplacés. Par conséquent, le choix du capteur pour les futurs nez électroniques qui arriveront sur le marché dépendra des besoins de l'application, des contraintes budgétaires, et des exigences de précision, de stabilité, et de portabilité requises pour les diagnostics dans des environnements cliniques.

Ces différentes technologies de capteurs ne sont que des exemples, il en existe bien d'autres que nous ne détaillerons pas dans cette thèse, comme les capteurs IMS, colorimétriques, SAW⁷⁶, biomimétiques...(24,162,272,278,298,304,319,320)

Dans certain cas, les capteurs et les transducteurs sont intégrés dans un même dispositif, ce qui rend leur distinction plus difficile, mais conceptuellement, le capteur détecte et le transducteur traduit. Dans la littérature, il est possible de trouver des exemples similaires pour les deux catégories car certains capteurs sont construits avec des matériaux qui possèdent également des propriétés transductrices. Les capteurs MOS, par exemple, possèdent une double fonction car ils réagissent chimiquement avec les gaz tout en générant une variation de résistance électrique (propriété transductrice).

Analyse du signal et interprétation des données

Après traduction des signaux par le transducteurs et traitement (conditionnement) des données informatiquement (par exemple, amplification du signal, réduction du bruit), l'analyse et l'interprétation du signal à proprement parler commence. Les signaux obtenus à partir du réseau de capteurs étant larges et multivariés, leur analyse se fait généralement versus des bases de données et des algorithmes d'apprentissage automatique supportés par diverses méthodes statistiques (278). Les signaux générés par le récepteur olfactif et le transducteur des nez électroniques peuvent de nos jours également être interprétés par des algorithmes d'intelligence artificielle (24,318).

Ainsi, les bases de données, les algorithmes ainsi que les méthodes statistiques et d'apprentissage automatique jouent un rôle fondamental dans l'utilisation des nez électroniques pour le diagnostic olfactif des maladies. Les nez électroniques produisent des données complexes, généralement des séries temporelles multivariées, qui nécessitent une analyse approfondie pour extraire des caractéristiques distinctives des schémas de COVs propres à chaque affection (318).

⁷⁶ Capteur mesurant les changements de masse ou de viscosité d'un gaz ou d'un liquide lorsqu'il interagit avec la surface du capteur.

Bases de Données et Prétraitement des Données

Les bases de données pour le diagnostic olfactif avec des nez électroniques regroupent les schémas de COVs « signatures » collectées auprès de patients et de témoins sains (exemples : BreathBase® Data, Breath Biopsy® VOC Atlas). Chaque signature représente un « motif d'odeur » unique, capté par un ensemble de capteurs et converti en données numériques. Ces bases de données sont souvent vastes et hétérogènes, car les échantillons sont différents (haleine, urines, sébum, ...) et varient en fonction des individus et de l'environnement. Un prétraitement des signaux est nécessaire pour supprimer le bruit et réduire la redondance, ce qui améliore la robustesse de l'analyse. Le filtrage numérique, la normalisation des signaux et les transformations (par exemple, Fourier ou ondelettes) sont des techniques courantes pour le prétraitement des données issues des nez électroniques (24,282,317,321,322).

Méthodes statistiques et algorithmes de classification appliqués à l'extraction des données

Comme expliqué précédemment, les nez électroniques génèrent une grande quantité de données multidimensionnelles dont il est crucial d'extraire les caractéristiques pertinentes pour distinguer les différentes empreintes de COVs. L'extraction de ces caractéristiques peut être réalisée manuellement en sélectionnant directement des attributs du domaine temporel du signal⁷⁷ (comme la réponse maximale) ou en décomposant les signaux dans le domaine fréquentiel. Les techniques paramétriques, telles que les dérivées ou les intégrales des signaux, sont également utilisées pour représenter les motifs d'odeur. Parmi les méthodes statistiques de transformation, l'analyse en composantes principales (PCA) est couramment utilisée pour réduire la dimensionnalité, visualiser les données et simplifier leur interprétation en conservant les dimensions les plus significatives pour la discrimination entre les échantillons (282,318). En complément de la PCA, l'analyse de variances (ANOVA) peut être appliquée pour évaluer la signification statistique des différences entre les groupes étudiés (par exemple, patients vs. individus sains). En révélant des différences significatives de compositions volatiles entre les groupes, l'ANOVA permet d'identifier des biomarqueurs potentiels spécifiques à certaines maladies, telles que les MND (90,241). L'analyse en composantes simultanées (SCA) est une autre technique employée pour analyser les données collectées par les nez électroniques. Contrairement à la PCA, qui analyse chaque groupe de données séparément, la SCA permet de

⁷⁷ Dans le contexte des nez électroniques, la forme temporelle du signal représente la réponse du capteur au cours du temps lorsqu'il est exposé aux COVs d'un échantillon. Les attributs du domaine temporel sont des valeurs calculées à partir de cette courbe (réponse maximale, aire sous la courbe, temps de pic, ...), sans la transformer en fréquences ou en d'autres types de représentations.

traiter des ensembles de données multiples de façon simultanée. Elle est particulièrement utile pour des études longitudinales où les signatures de COVs doivent être suivies dans le temps ou comparées dans différents environnements, ce qui améliore la robustesse des conclusions pour des applications diagnostiques répétées. En matière de modélisation prédictive, la régression des moindres carrés partiels (PLS) est souvent utilisée avec les nez électroniques. La PLS, qui est une méthode de régression multivariée, permet de modéliser les relations entre les variables de réponse (comme les concentrations de COVs) et plusieurs variables explicatives (comme les réponses des capteurs). Elle est précieuse pour prédire la concentration ou la présence de biomarqueurs en fonction des réponses des capteurs, même lorsque les données sont bruitées ou corrélées. Dans des études sur les biomarqueurs volatils liés aux maladies neurodégénératives, la PLS aide à identifier les COVs les plus significatifs pour le diagnostic, en maximisant la corrélation entre les réponses des capteurs et les différentes classes de maladies. Enfin, l'analyse discriminante (DA), et notamment l'analyse discriminante linéaire (LDA), est une méthode courante pour la classification des échantillons en fonction de leurs signatures de COVs. La DA cherche à maximiser la séparation entre les groupes tout en minimisant la variance intra-groupe, ce qui la rend particulièrement efficace pour distinguer les échantillons pathologiques des témoins. Elle est souvent couplée à d'autres techniques de réduction de dimension, comme la PCA, pour améliorer la qualité de la classification et minimiser les erreurs dans un contexte de diagnostic médical (38,39,90,222,241,282,318,323).

Algorithmes d'apprentissage automatique

L'apprentissage automatique, ou « *machine learning* », est central pour la modélisation des données extraites des nez électroniques ; il permet à la machine de « s'adapter » (de s'améliorer en accumulant de l'expérience) pour distinguer les patients des individus sains. Comme leur nom l'indique, les algorithmes d'apprentissage automatique apprennent automatiquement à partir des données engrangées sans dépendre de relations linéaires. Parmi les algorithmes couramment utilisés, on retrouve le *support vector machine* (SVM)⁷⁸, qui sépare les maladies en trouvant une « frontière » de décision optimale entre les classes ; le *random forest* (RF)⁷⁹, qui utilise un ensemble d'arbres de décision pour améliorer la précision ; et les réseaux neuronaux artificiels (ANNs), capables de modéliser des relations complexes en retenant les différents « motifs » générés par les capteurs, utilisés pour l'extraction et la classification des

⁷⁸ Algorithme qui trouve l'hyperplan optimal séparant les classes dans un espace de caractéristiques.

⁷⁹ Algorithme d'apprentissage supervisé basé sur un ensemble d'arbres de décision pour la classification ou la régression.

empreintes olfactives de manière non supervisée. Ces algorithmes « flexibles » sont capables de traiter des ensembles de données très vastes et non linéaires, leur utilisation est donc particulièrement pertinente dans le traitement de données issues de nez électroniques où les empreintes olfactives peuvent être très variées et bruitées. Ces méthodes permettent d'augmenter les performances en termes de sensibilité et de spécificité de ces systèmes d'olfaction artificielle, une nécessité pour des diagnostics fiables en clinique (24,282,318,323,324).

Compensation de la dérive des capteurs

Un défi majeur avec les nez électroniques est la dérive des capteurs, autrement dit, une modification de la réponse générée par ces derniers à un même gaz au fil du temps. Pour remédier à cela, des techniques de compensation basées sur l'apprentissage automatique, telles que l'utilisation de modèles non supervisés comme les réseaux de Boltzmann et les auto-encodeurs, sont appliquées. Ces techniques réduisent la variabilité induite par la dérive en ajustant dynamiquement les réponses des capteurs, ce qui améliore la stabilité des performances du nez électronique sur de longues périodes. Par exemple, le modèle *Cross-Domain Active Learning* (CDAL) améliore la précision de classification en corrigeant les dérives non linéaires et imprévisibles associées au vieillissement des capteurs, tout en minimisant les coûts de collecte de données étiquetées. Cette approche permet non seulement de maintenir une bonne performance du nez électronique dans des conditions de dérive, mais elle optimise également les coûts de calibration, facilitant ainsi l'utilisation de nez électroniques dans des applications de diagnostic clinique (282,320,324).

En somme, l'application combinée de ces méthodes statistiques et d'algorithmes d'apprentissage automatique permet non seulement de renforcer la précision des nez électroniques, mais également de mieux exploiter les données multidimensionnelles des capteurs de gaz. En identifiant des biomarqueurs volatils spécifiques aux MND, ces méthodes permettent d'améliorer la détection précoce et non invasive de ces maladies, répondant ainsi aux besoins croissants en diagnostics rapides et précis.

Exemples de nez électroniques sur le marché et en développement

Les nez électroniques actuellement sur le marché, bien que principalement destinés à l'industrie agro-alimentaire ou à la recherche, commencent à trouver des applications dans le domaine médical, notamment pour le dépistage de certains cancers et maladies respiratoires ou

infectieuses. A ce jour, aucun nez électronique n'est encore spécifiquement commercialisé pour le diagnostic des maladies neurodégénératives.

Parmi les dispositifs disponibles, le Cyranose® 320 (C-320) de Sensigent LLC (États-Unis), premier eNose portable au monde, est l'un des plus connus (Figure 45 (a)). Il utilise un réseau de 32 capteurs en polymères organiques qui réagissent aux COVs en modifiant leur résistance électrique. De nos jours, le Cyranose® 320 est largement utilisé pour diverses applications industrielles et dans la recherche en santé (en 2016, on comptait près de 250 publications de recherche industrielle et médicale utilisant le C-320), apprécié pour sa capacité à détecter une large gamme de COVs, bien que sa sensibilité reste limitée pour des applications cliniques exigeantes (7,162,319,323).

L'Aeonose™ de The eNose Company (Pays-Bas) est quant à lui un nez électronique destiné au secteur médical (Figure 45 (b)). Il a été introduit sur le marché néerlandais pour le dépistage du cancer du poumon et du cancer colorectal en fin d'année 2022 après avoir reçu sa certification (marquage CE) selon la Directive 98/79/CE en avril 2022. Conçu au départ pour analyser l'haleine des patients chez qui on soupçonne un cancer bronchique, l'Aeonose™ est également en cours d'évaluation pour d'autres maladies, telles que le cancer du sein, le cancer de la tête et du cou, la tuberculose ainsi que la sclérose en plaque, ce qui montre son potentiel de polyvalence clinique. Ce dispositif portable a été développé afin de fournir une solution accessible pour le dépistage précoce au plus près du patient (appareil dit de « *Point-of-care* », POC), même si son adoption à grande échelle dans l'UE dépendra en grande partie de son intégration dans les divers systèmes de remboursement (225,282,304,325).

Le DiagNose, un appareil en cours de développement par AIRSENSE Analytics (Allemagne), comprends 12 capteurs MOS et sera destiné à des applications de dépistage rapide de certaines maladies respiratoires et infectieuses. Initialement utilisé dans les secteurs agroalimentaire et environnemental, sa conception portable, robuste et sa capacité de traitement en temps réel en font un outil accessible, mais sa sensibilité et sa précision nécessite encore des optimisations pour une application dans le domaine de la santé (225,304).

Parmi les appareils développés pour le diagnostic des maladies infectieuses, on retrouve également le SpiroNose® de Breathomix (Pays-Bas) (Figure 45 (c)). Cet instrument, conçu pour détecter les COVs dans l'haleine (5 réseaux de capteurs, chacun composé de 4 capteurs

MOS), a été utilisé dans des essais pour le dépistage de la COVID-19 avec succès, ayant montré une efficacité renforcée par l'apprentissage automatique (BreathBase® solution : Platform et Data). Sa capacité à discriminer différentes empreintes de COVs pourrait être exploitée dans le futur pour d'autres maladies, bien que son usage reste pour l'instant limité au diagnostic de maladies infectieuses et inflammatoires ainsi que de certains cancers (225,304,321).

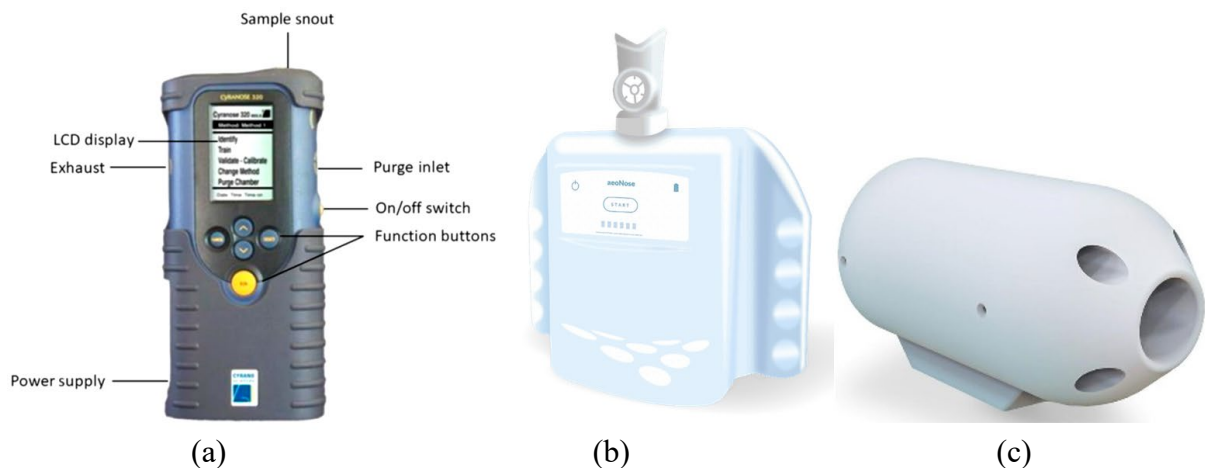


Figure 45 – Exemples de nez électroniques – (162,321,325)
 (a) Cyranose® 320, Sensigent LLC ; (b) Aeonose™, The eNose Company ; (c) SpiroNose®, Breathomix

Le Lonestar VOC Analyzer (associé au ReCIVA® pour une collecte d'échantillons et une pré-concentration simultanées) d'Owlstone (Royaume-Uni), utilisant l'IMS pour analyser les COVs dans l'haleine, est un autre exemple pertinent (Figure 46). Bien que conçu pour et principalement utilisé dans les environnements industriels pour la détection de produits chimiques dangereux, il est actuellement en phase de test pour le dépistage de maladies respiratoires et d'autres applications médicales. La technologie IMS est particulièrement efficace pour l'analyse des mélanges de COVs complexes, mais elle nécessite des ajustements pour une application clinique courante, notamment en raison de son coût et de la formation nécessaire pour l'interprétation des résultats. Nonobstant, ses performances le rendent très prometteur pour des applications médicales variées (225,322).

La même entreprise a également développé le LIBRA® (analyse de l'haleine hépatique, *Liver Breath Analysis*), également associée au ReCIVA®, pour lequel elle attend actuellement une approbation réglementaire. Owlstone Medical prévoit une arrivée sur le marché courant 2025. Ce nez électronique est un dispositif à QCM de 8 capteurs fonctionnalisés avec une couche de métallo-porphyrines qui agissent comme des attrapeurs de gaz (162,322).

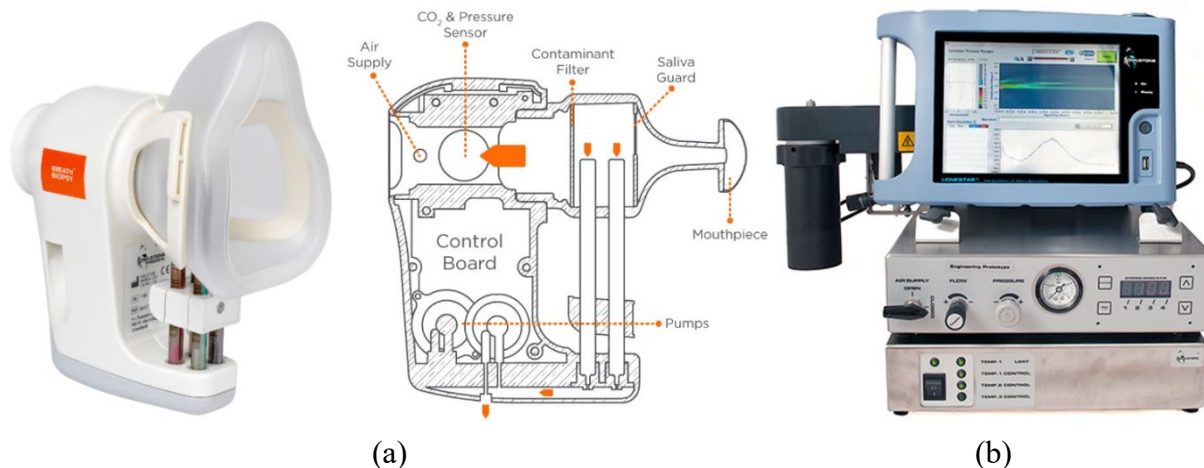


Figure 46 – Exemples de nez électroniques, Owlstone medical – (322)
 (a) ReCIVA® ; (b) Lonestar

Ces exemple de nez électroniques illustrent l'intérêt grandissant de la communauté scientifique et médicale pour l'olfaction et l'analyse des COVS.

c. Recherches médicales sur la détection olfactive par eNose de la MA et de la MP

Au cours des dernières décennies, les recherches sur les nez électroniques ont connu un essor considérable dans des domaines variés tels que l'agroalimentaire, où ils sont utilisés pour le contrôle de la qualité et la détection de contaminations, ou l'environnemental, pour surveiller les polluants et les émissions de gaz. Cet engouement s'est également étendu au domaine médical, où les nez électroniques sont étudiés pour leur potentiel à fournir des diagnostics non invasifs et rapides à partir de l'analyse des COVs émis par le corps humain. Dans cette section, nous nous concentrerons sur des recherches récentes spécifiquement menées pour évaluer les performances des nez électroniques dans le diagnostic olfactif des MND, en particulier la MA et la MP.

Certaines des études cliniques précédemment mentionnées dans ce travail, qui ont permis d'établir l'existence d'odeurs caractéristiques des MND, ont eu recours à des réseaux de capteurs et des nez électroniques dont elles ont ainsi évalué la performance.

Lors des premières études cliniques Israéliennes (Tisch et al., 2013, Nakhleh et al., 2015 par exemple), des réseaux aléatoires de capteurs de gaz basés sur des nanomatériaux (nanotubes de carbone fonctionnalisés organiquement et nanoparticules d'or, NMVS RN-CNTs & GNPs) ont été créés et utilisés pour détecter les COVs exhalés dans l'haleine des sujets et différencier les patients atteints de la MA de ceux atteints de la MP et des contrôles sains, ou encore les patients

non-MPi des patients MPi. Leurs réseaux de capteurs ont atteint une précision de classification de 79% à 88%. Ces résultats très positifs montrent le potentiel des nanocapteurs, notamment grâce à leur grande sensibilité et spécificité, à détecter précisément les différentes MND (8,101).

En Europe, une autre approche a été adoptée dans les études de Mazzatenta et al. et Bach et al. (2015), qui ont utilisé des nez électroniques commercialisés pour d'autres applications (6,7).

Un iAQ-2000, appareil normalement conçu pour évaluer la qualité de l'air ambiant, équipé d'un transistor MOS a été étudié par l'équipe d'Andrea Mazzatenta pour l'observation d'une empreinte olfactive de la MA. Ce dispositif a pu montrer une différence significative de COVs entre l'haleine des patients MA et celle des sujets sains (6).

De son côté, l'étude de Bach et al. a utilisé le fameux Cyranose® 320 afin de différencier des patients atteints de la MA ou de la MP de témoins sains. Préalablement, ils ont entraîné la machine à l'aide de son « *training setting* » (réglage d'entraînement) et réalisé des analyses dans différents endroits (deux sites) et sur différents patients afin d'évaluer sa précision. Un modèle statistique LDA a été optimisé pour le traitement de telles données. L'analyse discriminante linéaire a révélé des différences significatives entre le groupe MA et MP ($p < 0,0001$), le groupe MA et les témoins ($p < 0,0001$) ainsi que le groupe MP et les témoins ($p < 0,0001$). Fort de ces résultats, une seconde population d'étude indépendante a été incluse. Dans cette seconde population, les patients MA ont pu être significativement différenciés des témoins sains par le C-320 dans une validation croisée (*Leave-one-out cross-validation*, LOOCV) avec une sensibilité de 69,8% (IC à 95 % : 57,0–80,8) et une spécificité de 68,7% (IC à 95 % : 53,7–81,3). Pour confirmer que les prédictions des modèles LDA resteraient valables au-delà de leurs sites respectifs, le modèle LDA d'un site a été appliqué pour discriminer les sujets de l'autre site, et inversement. Dans un cas, les groupes ont pu être distingués de manière significative avec une sensibilité de 76,2% (IC à 95 % : 63,8–86,0) et une spécificité de 45,8% (IC à 95 % : 31,4–60,8), mais dans le second cas la séparation des groupes n'a pas pu être faite au-delà d'un niveau aléatoire (sensibilité de 56,6% et spécificité de 49,1%). Ainsi, si ce dispositif a réussi à différencier les patients MA et MP entre eux et les patients MND des témoins sains la plupart du temps, il a également présenté des limitations importantes en termes de spécificité et de sensibilité. Le Cyranose® 320 et les algorithmes de classification qui lui ont été associés nécessitent donc des optimisations supplémentaires avant une possible utilisation clinique pour le diagnostic des MND (7).

En 2017, les chercheurs Israéliens (avec des chercheurs Européens, Chinois et Etasuniens) ont associés une intelligence artificielle à leur réseau de nanocapteurs précédemment développé. Ce dispositif « intelligent » a été évalué sur 1404 participants (contrôles sains ou atteints de l'une des 17 maladies incluses dans l'étude de Nakhleh et al., 2017 dont la MP et la MPi faisaient partie). La précision globale pour discriminer les différentes conditions a été de 86%. De plus, l'étude a mis en évidence que les facteurs environnementaux ou cliniques n'affectaient pas significativement la performance de leur dispositif, renforçant l'idée que ce réseau de capteurs, simple d'utilisation, miniaturisé et abordable, pourrait être largement utilisé pour le dépistage, le diagnostic et le suivi personnalisés d'un grand nombre de maladies, y compris la MP (19).

La même année, un groupe de chercheurs Koréens (Lau et al.) a également créé ses propres systèmes de capteurs de gaz (système A et système D) conçus pour analyser l'haleine de patients atteints de la MA et les distinguer de patients avec la MP et d'individus sains. Ces systèmes d'olfaction artificielle reposaient sur des réseaux de capteurs MOS spécialement sélectionnés pour leur sensibilité aux COVs ciblés. Ces capteurs étaient constitués de minces films d'oxyde d'étain (SnO_2) dopés avec de l'or, du chrome ou du tungstène. Le système A comprenait huit capteurs MOS, dont des modèles de la société japonaise Figaro Engineering Inc. et des capteurs micro-électroniques (MICS) de la société e2v Technologies. Le système D intégrait quant à lui seulement quatre capteurs Figaro. Les variations de sensibilité des capteurs ont été évaluées par des « analyses de *cluster* », incluant la PCA, la cartographie de Sammon et une combinaison des deux méthodes. Les résultats ont montré des différences significatives dans les réponses normalisées des capteurs entre les groupes MA, MP et témoins ; ces trois méthodes de « *clustering* » ont permis de distinguer ces groupes avec une précision élevée. Le système A, doté d'un plus grand nombre de capteurs, a présenté de meilleures capacités de discrimination ; la méthode PCA a montré un pourcentage de variance de 96,64 % pour le système A contre 98,16 % pour le système D. La combinaison de la PCA et de la cartographie de Sammon a permis d'obtenir des clusters encore plus précis, avec des taux d'erreur faibles. Cependant des facteurs confondants, tels que le tabagisme ou les habitudes alimentaires, ont parfois provoqué des chevauchements. Les réseaux de capteurs développés par ces chercheurs, en particulier le système A, se sont montrés capables de fournir une discrimination fiable la MA, la MP et les témoins, leurs performances sont très prometteuses et suggèrent leur potentiel pour fournir une alternative économique et rapide aux technologies plus complexes et devenir des outils pratiques pour le diagnostic clinique des MND (36).

En 2018 les chercheurs du Technion (Israël), ont publié une nouvelle étude dont l'objectif principal était de développer une méthode non invasive et fiable de détection de la MP à un stade précoce, avant tout traitement médicamenteux, notamment en utilisant un réseau de capteurs de gaz pour analyser l'haleine des patients. L'étude incluait 29 patients atteints de MP *de novo* et 19 témoins sains répartis entre deux centres médicaux. Les participants, âgés de 45 à 85 ans, n'avaient pas reçu de traitement antiparkinsonien et avaient été diagnostiqués selon des critères cliniques rigoureux validés par des tests complémentaires (UPSIT, échographie transcrânienne, questionnaire sur les symptômes non moteurs). Les échantillons d'haleine ont été recueillis dans des sacs Mylar après un lavage pulmonaire pour éliminer les contaminants ambiants. Les COVs ont été concentrés sur des tubes Tenax et analysés immédiatement ou stockés à 4°C. Le réseau de capteurs utilisé comprenait 40 capteurs croisés à base de nanotubes de carbone monocouches fonctionnalisés et de nanoparticules d'or modifiées par des ligands organiques. Ces capteurs mesurent les variations de résistance électrique induites par les interactions avec les COVs. Quatre caractéristiques principales ont été extraites de chaque signal : le pic de réponse, la résistance normalisée en milieu et en fin de signal, et l'aire sous la courbe *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Les résultats des capteurs ont été traités à l'aide d'une analyse discriminante factorielle : un algorithme supervisé qui maximise la séparation entre les classes (patients MP *de novo* et témoins) en fonction des données générées par les capteurs. Les performances diagnostiques du réseau de capteurs ont été les suivantes : sensibilité de 79 %, spécificité de 84 %, précision globale de 81 % et une aire sous la courbe ROC de 86 %. Ces résultats montrent une bonne capacité de ce réseau de capteur à discriminer de façon fiable les patients MP *de novo* des témoins sains (Figure 47).

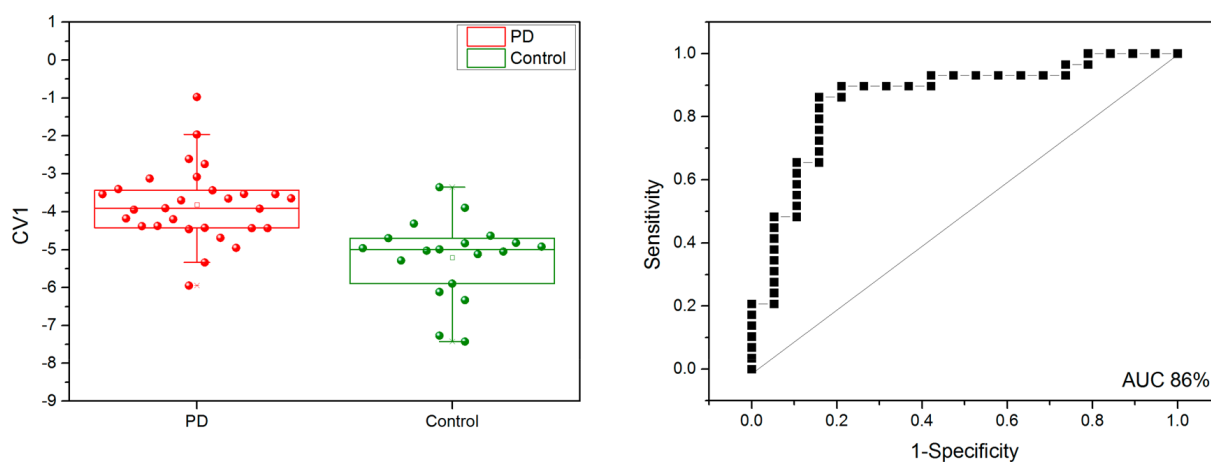


Figure 47 – Comparaison entre tous les patients atteints de MP ($n = 29$) et les sujets témoins ($n = 19$) par (à gauche) variable canonique 1 (CV1) à partir de l'analyse DFA des données du réseau de capteurs et (à droite) la courbe ROC – Reproduit de Finberg et al., 2018 (23)

Concernant l'analyse comparative, l'échographie transcrânienne, par exemple, a obtenu une précision diagnostique plus élevée (92 %) mais nécessite des compétences techniques spécifiques, l'UPSIT (test olfactif) a montré une spécificité élevée (89 %) mais une sensibilité plus faible (62 %), limitant son efficacité diagnostique isolée (Tableau 8).

Tableau 8 – Scores d'évaluation des fonctions motrices et non motrices et de la zone hyperéchogène de la substance noire par échographie transcrânienne pour les patients MP et les témoins sains* – Adapté de Finberg et al., 2018 (23)

	Contrôles sains (19)	Patients MP <i>de novo</i> (29)
UPDRS (<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>)	0 (19)	11,5 ± 1,33 (29)
NMSQ (<i>Nonmotor Score Questionnaire</i>)	1,54 ± 0,25 (13)	5,75 ± 0,62** (24)
Echelle de dépression de Hamilton	1,21 ± 0,40 (19)	5,00 ± 0,74** (26)
UPSIT (<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>)	30,6 ± 1,07 (19)	19,7 ± 1,72** (29)
TCS côté gauche (cm ²) (<i>Transcranial Sonography</i>)	0,028 ± 0,02 (18)	0,29 ± 0,02** (27)
TCS côté droit (cm ²) (<i>Transcranial Sonography</i>)	0,009 ± 0,009 (18)	0,31 ± 0,02** (27)

* Résultats (moyenne ± erreur standard à la moyenne) présentés pour tous les patients des deux sites combinés. Nombre de sujets testés entre parenthèses.

** $P < 0,001$ pour la différence entre le groupe témoin et le groupe atteint de la MP

Cette étude démontre pour la première fois l'efficacité d'un réseau de capteurs pour détecter la MP à un stade précoce, avant tout traitement médicamenteux. La sensibilité et la précision obtenues sont encourageantes, bien qu'inférieures à celles des méthodes cliniques plus invasives ou complexes (Tableau 8). Les avantages des réseaux de capteurs et nez électroniques, notamment en terme de confort et de sécurité pour le patient, associés à ces résultats soulignent l'importance d'améliorer cette technologie de détection olfactive pour augmenter ses performances et de standardiser les techniques de collecte et d'analyse des échantillons pour minimiser les sources de variabilité. En conclusion, le réseau de capteurs développé par l'équipe du Technion (Finberg et al., 2018) offre une méthode prometteuse pour le dépistage précoce de la MP, avec des avantages notables par rapport à d'autres approches cliniques. Bien sûr, des améliorations technologiques et des validations supplémentaires sur des cohortes plus larges seront nécessaires pour envisager une adoption clinique à grande échelle d'une technologie similaire (23).

En 2022, l'étude menée par Stott et al. visait à évaluer la faisabilité et la pertinence de l'analyse de COVs présents dans l'haleine pour diagnostiquer, stratifier et suivre la MP. Deux approches distinctes de nez électronique ont été testées : un système d'analyse à distance, hors ligne (TD-Nose) et une analyse au point de collecte clinique, système en ligne (NaNose, technologie du Technion). Ces dispositifs intègrent des technologies avancées, combinant des capteurs de gaz et des algorithmes d'analyse pour détecter des signatures olfactives caractéristique de la MP. Les échantillons d'haleine ont été recueillis sur 177 patients atteints de MP et 37 témoins sains appariés selon deux méthodes distinctes en fonction de la technologie de nez utilisée. Le TD-Nose capte les COVs sur des tubes Tenax à partir de « sacs d'haleine » pour une analyse faite ultérieurement par une matrice de 40 capteurs à base de nanoparticules d'or et de nanotubes de carbone. Le NaNose, quant à lui, requiert que le patient soufflent directement dans un appareil portable équipé à la fois de capteurs de type chimio-résistif (similaires à ceux du système hors ligne) et de nano-fils de silicium permettant des mesures en temps réel. Les deux systèmes évaluent la variation de résistance des capteurs pour classifier les profils de COVs associés aux groupes de sujets. Les données des capteurs ont été traitées par des algorithmes de discrimination factorielle quadratique (DFA) et des corrélations entre les résultats et des mesures cliniques (MDS-UPDRS, échelle Hoehn & Yahr, ACE) ont été explorées. L'analyse des échantillons d'haleine a permis de distinguer avec une précision élevée les patients des contrôles sains et d'établir une corrélation avec le stade de la MP. Le TD-Nose a montré des précisions de classification élevées (76,4 % à 90,4 % selon les critères cliniques), avec une sensibilité atteignant un maximum de 83% (68,2–83) et une spécificité allant jusqu'à 94,7% (77–94,7). Le NaNose a obtenu des précisions allant de 66,3 % à 82,4 %, avec des sensibilités plus faibles pour certaines sous-catégories. Le TD-Nose a également montré une meilleure capacité à discriminer les stades avancés de la maladie (Hoehn & Yahr > 3) et les troubles cognitifs (ACE < 89) que le NaNose. La variabilité remarquable de ces résultats suggère que la méthode connectée utilisée avec le NaNose n'est pas encore aussi fiable que celle à distance. Il serait donc intéressant d'étudier plus en détail les raisons de cette différence. De manière générale, les deux systèmes ont été simple à utiliser et facile à intégrer dans un cadre clinique. Ainsi, l'étude démontre le potentiel des nez électroniques pour le diagnostic et le suivi de la MP. Le TD-Nose, avec ses résultats plus fiables, offre une base solide pour une analyse différée des COVs. Cependant, le NaNose, bien que moins précis, reste prometteur pour une utilisation immédiate au point de soin. Les auteurs soulignent que ces technologies pourraient révolutionner le diagnostic clinique de la MP. Toutefois, des améliorations, notamment dans la

calibration des capteurs et la réduction des biais liés aux facteurs environnementaux, sont nécessaires avant une adoption généralisée en clinique (228).

Début des années 2020, une équipe de chercheurs chinoise a mis au point une méthode de détection olfactive de la MP basée sur l'analyse du sébum des patients. Ils ont créé un système olfactif artificiel intelligent combinant une GC rapide et un capteur d'ondes acoustiques de surface associé à des algorithmes d'apprentissage automatique. Leur objectif principal était d'identifier des biomarqueurs volatils spécifiques dans le sébum pour améliorer le diagnostic non-invasif de la MP. La méthodologie de l'étude et les premiers résultats publiés en 2022 ont déjà été rapidement présentés dans la partie III, I. b, de ce travail. L'identification de quatre biomarqueurs spécifiques a permis à leur système AIO d'atteindre une précision de classification de 70,8 % entre patients MP et sujets sains. Les modèles d'apprentissage automatique intégrés Naïve Bayes et AdaBoost ont obtenu les meilleures performances avec des précisions respectives de 85,5% et 84,6%. Sur l'ensemble des validations menées, la sensibilité et la spécificité les plus élevées enregistrées ont atteint 91,7% et 91,6%. Ainsi, ce système AIO a su démontré une bonne sensibilité associée à une bonne reproductibilité pour la détection des quatre biomarqueurs volatils parkinsoniens. Les auteurs de cette étude ont donc conclu que leur système d'olfaction artificielle offre une approche simple, rapide, non-invasive, portable et économique prometteuse pour le diagnostic de la MP (24).

Après la publication de ces données, les chercheurs de l'université de Zhejiang ont continué le développement et l'évaluation de leur système AIO. Très récemment, en 2014, un nouvel article a été publié afin de présenter leur derniers résultats. Dans cette étude, un total de 250 participants, 121 patients atteints de la MP et 129 témoins sains, ont été inclus. Les critères d'inclusion pour les patients suivaient les recommandations de la UK Brain Bank, tandis que les critères d'exclusion éliminaient les participants présentant des troubles cutanés ou des antécédents de toxicomanie. Des échantillons de sébum ont été collectés sur le haut du dos à l'aide de gazes stériles, suivis d'un stockage à -25 °C jusqu'à leur analyse. Le système AIO évalué comportait trois modules principaux : injection et pré-concentration de gaz, séparation chromatographique et détection par capteur. L'analyse de chaque échantillon s'effectuait en 90 secondes avec une sensibilité massique calculée à -69,766 Hz/ng. Les données générées par le système ont été traitées à l'aide de trois modèles d'apprentissage automatique : arbres de décision avec *gradient boosting* (GBDT, *gradient boosting decision tree*), forêt aléatoire (RF, *random forest*) et XGBoost (XGB, *extreme gradient boosting*). Le modèle GBDT s'est révélé le plus performant pour différencier les patients MP des témoins sains, avec une sensibilité de

83,33%, une spécificité de 84,00% et une aire sous la courbe (AUC) de 0,893. Les modèles RF et XGB ont obtenu des AUC légèrement inférieures (0,852 et 0,870 respectivement). Bien que le système AIO ait pu classer les patients MP dans des catégories diagnostiques, il n'a pas été efficace pour stratifier la sévérité de la maladie selon l'échelle Hoehn-Yahr. Les variations des COVs dans les échantillons ne reflétaient pas de différences significatives entre les stades précoce et avancé. Les tests de stabilité ont confirmé une bonne reproductibilité du système AIO. Chaque échantillon a été analysé trois fois avec un faible écart dans les mesures. Ainsi, les auteurs ont déclaré que les capteurs SAW permettant une détection directe des masses des COVs, représentent un outil prometteur pour un diagnostic non invasif et à économique de la MP. Cependant, l'étude note des limitations, notamment l'impact possible des traitements antiparkinsoniens sur les profils de COVs et la nécessité de cohortes plus larges pour valider les résultats (274).

En conclusion, ces études montrent que les réseaux de capteurs de gaz et les nez électroniques, tels que ceux utilisant des nanoparticules d'or, des nanotubes de carbone et des capteurs MOS ou polymères, ont un potentiel prometteur pour le diagnostic non invasif des MND. Cependant, bien que les performances globales soient encourageantes, des optimisations supplémentaires, notamment pour améliorer la spécificité et minimiser la dérive des capteurs, et des études randomisées en double aveugle pour la validation de ces résultats préliminaires, sont nécessaires avant que ces dispositifs d'olfaction artificielle puissent être intégrés dans des pratiques cliniques de routine. Les études futures devront se concentrer sur l'optimisation des algorithmes de classification et l'élargissement des bases de données de COVs afin de renforcer la fiabilité du diagnostic olfactif.

d. Arrivée sur le marché et déploiement opérationnel

L'arrivée des nez électroniques sur le marché soulève un ensemble défis multidimensionnels qui nécessitent des avancées technologiques, des études cliniques rigoureuses, et une mise en conformité aux requis réglementaires et exigences des différents marchés. Ces aspects, combinés à la nécessité d'un perfectionnement des algorithmes et d'un élargissement des bases de données, dictent le rythme de leur développement et de leur adoption future.

D'un point de vue général pour une commercialisation de ces dispositifs, les performances actuelles des nez électroniques, bien qu'encourageantes, doivent être renforcées pour atteindre les niveaux de sensibilité et de spécificité exigés pour un usage clinique. Cela implique

l'optimisation des capteurs pour réduire les interférences environnementales et améliorer la gestion de leur dérive. Parallèlement, les algorithmes de traitement des données doivent être perfectionnés. Des modèles d'apprentissage automatique (« *machine learning* ») plus robustes, capables d'intégrer des données multidimensionnelles et de s'adapter dynamiquement à des conditions variables, sont nécessaires pour minimiser les erreurs de classification. La construction de larges bases de données représentatives des diverses empreintes de COVs associées à différentes maladies et à une même maladie à différents stades est cruciale. Cela inclut la collecte de données provenant de populations variées, aussi bien en terme de régions et d'ethnies que de contextes cliniques, afin de mieux refléter la variabilité interindividuelle et les facteurs culturels ou environnementaux. Des initiatives de partage de données entre institutions et entreprises pourraient accélérer cet élargissement et améliorer la fiabilité des modèles prédictifs. Par ailleurs, des protocoles d'échantillonnage optimisés et harmonisés doivent être mis en place. Les premiers résultats cliniques encourageants que nous avons présentés dans ce travail et qui tendent à montrer un réel potentiel de cette technologie dans le domaine médical, doivent également être confirmés par de larges études de validation externe. Un autre défi à relever pour les nez électroniques commerciaux est l'objectif de simplicité, notamment en terme d'utilisation, pour une possible utilisation en cabinets médicaux, en officine ou à domicile (162,225,282,304).

Concernant une arrivée sur le marché européen, ces dispositifs devront répondre aux exigences essentielles de santé et de sécurité fixées par un cadre réglementaire européen exigeant et contrôlé.

La réglementation européenne définit les DM et DMDIV, comme suit :

« DM : « dispositif médical », tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes:

- diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,
- diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,
- investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,

- communication d'informations au moyen d'un examen *in vitro* d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus, et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Les produits ci-après sont également réputés être des dispositifs médicaux:

- les dispositifs destinés à la maîtrise de la conception ou à l'assistance à celle-ci,
- les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs visés à l'article 1er, paragraphe 4, et de ceux visés au premier alinéa du présent point; » (326)

« DMDIV : « dispositif médical de diagnostic *in vitro* », tout dispositif médical qui consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement, un logiciel ou un système, utilisé seul ou en association, destiné par le fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir des informations sur un ou plusieurs des éléments suivants:

- a) concernant un processus ou état physiologique ou pathologique;
- b) concernant des déficiences congénitales physiques ou mentales;
- c) concernant la prédisposition à une affection ou à une maladie;
- d) permettant de déterminer si un traitement donné est sûr pour des receveurs potentiels et compatible avec eux;
- e) permettant de prévoir la réponse ou les réactions à un traitement;
- f) permettant de définir ou de contrôler des mesures thérapeutiques.

Les récipients pour échantillons sont également réputés être des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. » (327)

Sur la base de ces définitions, nous pouvons affirmer que les nez électroniques, lorsqu'ils sont conçus pour analyser les COVs dans le cadre de diagnostics médicaux, répondent à la définition d'un DMDIV⁸⁰ et, qu'à ce titre, ils devront être conformes au Règlement (UE) 2017/746 tel que modifié par le Règlement (UE) 2022/112 pour pouvoir arriver sur le marché européen. Le marquage CE apposé par le fabricant sur son dispositif est le garant de cette conformité.

⁸⁰ L'Aeonose™, certifié sous la directive 98/79/CE comme dispositif de diagnostic *in vitro*, établit un précédent réglementaire. Par analogie, les futurs nez électroniques dédiés au diagnostic devraient logiquement être classifiés sous l'IVDR (2017/746) en tant que DMDIV.

Concernant leur classification, selon toute vraisemblance, la majorité des nez électroniques suivront la règle 3 ou la règle 4 (pour des dispositifs destinés au grand public et associés à un smartphone, comme Sniffphone® ou OMED par exemple) de l'IVDR et seront considérés comme ayant un niveau de risque correspondant à la classe C (123,327,328).

Depuis son entrée en vigueur en mai 2017, ce nouveau règlement, également appelé « IVDR », remplace l'ancienne directive 98/79/CE et vise à renforcer et garantir la sécurité, l'efficacité et la fiabilité des DMDIV dans l'UE en instaurant des exigences réglementaires plus strictes et en harmonisant les normes applicables. L'IVDR est entré en application le 26 mai 2022 mais des périodes transitoires ont été prévues pour permettre aux fabricants de mettre leurs dispositifs en conformité. Des dates butoirs de validité des certificats sous ancienne directive ont été fixées à décembre 2027, décembre 2028 ou décembre 2029 selon la classe de risque (A, B, C ou D) du DMDIV (327,329).

L'IVDR a donc un impact direct sur le développement des futurs nez électroniques. Afin d'obtenir une certification et un marquage CE pour son produit, le fabricant doit constituer une documentation technique renforcée qui présente les preuves permettant de démontrer la qualité, la performance et la sécurité du dispositif. En fonction de la classe de risque du DMDIV, un organisme habilité indépendant, « organisme notifié » (ON), intervient dans le processus de marquage CE. Il évalue la conformité du dispositif ainsi que le système qualité du fabricant et délivre, le cas échéant, un certificat permettant au fabricant d'apposer le marquage CE. Ce marquage a une durée de validité limitée et devra être renouvelé périodiquement par l'ON.

Dans notre cas, les nez électroniques devront démontrer leur efficacité et leur sécurité dans des contextes cliniques variés. Cela implique des études multicentriques sur de larges cohortes, afin de valider leur capacité à détecter des MND comme la MA ou la MP à partir de signatures olfactives spécifiques. Ces études devront inclure des patients présentant des stades précoces (prodromes) et tardifs et contrôler les facteurs confondants tels que le tabagisme, les comorbidités ou les variations environnementales. La reproductibilité des résultats entre les différentes populations sera essentielle pour justifier leur usage (162,304).

Pour l'heure, aucun nez électronique, à l'exception de l'Aeonose™, n'a obtenu une certification CE. Les nez électroniques actuellement commercialisés n'ont, pour la plupart, pas été conçus pour un usage médical et ne sont pas des dispositifs médicaux. Ainsi, bien que ces derniers

soient assez fréquemment utilisés dans la recherche médicale, ils ne peuvent être commercialisés pour un usage diagnostique ou de suivi thérapeutique.

Concernant les nez électroniques évoqué précédemment :

- l'Aeonose™ certifié sous la Directive 98/79/CE est en cours de transition vers l'IVDR, mais les informations détaillées sur la conformité complète ne sont pas encore disponibles ;
- le SpiroNose est en cours d'évaluation pour répondre aux normes de l'IVDR, mais reste pour l'instant seulement utilisé dans la recherche n'ayant pas encore obtenu son marquage CE.

Le développement de nez électroniques pour leur utilisation en contexte clinique pourrait par conséquent nécessiter encore 5 à 10 ans au minimum, en fonction des progrès technologiques et des calendriers réglementaires. Leur déploiement futur repose sur une harmonisation des efforts de recherche, des innovations dans la conception des capteurs et des algorithmes, des validations cliniques robustes et, bien sûr, un investissement sans faille des compagnies qui les commercialiseront.

L'exemple du SpiroNose illustre bien le temps nécessaire pour transformer une idée en un dispositif prêt pour la certification. Les premières étapes de développement technologique ont commencé en 2012, avec des tests sur des capteurs et des algorithmes dans un cadre expérimental. Le SpiroNose a ensuite été affiné pour s'adapter aux besoins cliniques, incluant la réduction des interférences environnementales et l'amélioration de la précision des analyses grâce à l'apprentissage automatique. Ce n'est qu'en 2020, après quatre prototypes différents et environ huit années de recherches, de perfectionnements et d'essais cliniques, qu'il a été utilisé dans des études pour le dépistage du COVID-19. Et, bien que le SpiroNose ait démontré ses capacités dans des environnements contrôlés, le processus d'obtention d'une certification européenne sous l'IVDR reste en cours, montrant que les étapes post-développement, notamment la documentation clinique et les interactions avec les ON, peuvent allonger considérablement le délai de mise sur le marché (321).

Les fabricants doivent donc bien prendre en compte les délais incompressibles mais nécessaires pour satisfaire les exigences de l'IVDR, qui ralentissent inéluctablement l'arrivée sur le marché de nouveaux dispositifs. Ces délais prolongés et les coûts élevés qu'ils entraînent expliquent en partie pourquoi peu de nez électroniques sont actuellement certifiés pour un usage clinique en

Europe. Une collaboration étroite entre chercheurs, fabricants et décideurs politiques sera donc essentielle pour accélérer le déploiement des nez électroniques tout en respectant ces nouvelles normes européennes.

Malgré ces défis réglementaires, l'IVDR garantit une plus grande transparence et une meilleure sécurité pour les utilisateurs finaux, cela pourrait ainsi renforcer la confiance de la communauté médicale et l'adoption des nez électroniques en contexte clinique.

En conclusion, si les nez électroniques apparaissent comme des outils prometteurs pour l'aide au diagnostic précoce des MND, leur arrivée sur le marché ne se fera pas d'un claquement de doigt ! Le développement et la mise en œuvre réussis de ces nez électroniques dans le domaine médical nécessiteront un engagement clair et une approche rigoureuse des fabricants.

e. Avantages et limites des nez électroniques

Avantages

Le coût

Les nez électroniques sont généralement moins coûteux que des technologies sophistiquées comme les scanners (TEP-scan, CT-scan, ...) ou l'IRM à haute résolution, dont les appareils coûtent plusieurs millions d'euros. Le coût d'acquisition et d'exploitation d'un nez électronique est beaucoup plus faible, rendant ces dispositifs accessibles pour un déploiement dans les cabinets médicaux, les officines et les centres de soins de proximité. De plus, l'utilisation à grande échelle de nez électroniques permettraient aux systèmes de santé d'économiser des millions en réduisant la nécessité de recourir aux tests plus onéreux. Cependant, les coûts élevés de la recherche et du développement pour l'obtention d'un marquage CE, particulièrement sous le règlement IVDR, doivent être pris en compte dans les projections économiques (8,24,162,272,282).

La rapidité

Les nez électroniques peuvent afficher des résultats en quelques minutes, comparés aux heures nécessaires pour des analyses comme la GC-MS. Comme pour les chiens de détection, cette rapidité pourrait diminuer l'anxiété ressentie lors de l'attente des résultats et permettre la détection d'un grand nombre de patients. De plus, la rapidité d'analyse confère au nez électronique un potentiel unique d'intégration dans les dispositifs de test au point d'intervention

(POCT). Leur capacité à fonctionner en POC serait particulièrement intéressante pour un usage de ces dispositifs en temps que test rapide d'orientation diagnostique dans les MND (7,24,162,272,274,282,303).

La portabilité

Un avantage important des nez électroniques réside dans leur taille compacte et leur portabilité, qui permettent une utilisation flexible dans différents contextes médicaux. Contrairement aux équipements lourds et stationnaires comme l'IRM ou les scanners, souvent confinés à des centres spécialisés, les nez électroniques ont été pensés pour être légers et aisément transportables. Cela leur confère un avantage distinct pour les applications de type POC. En effet, leur petite taille facilite leur intégration dans des espaces restreints tels que des cabinets médicaux, des officines mais également des unités mobiles de soins grâce à la possibilité d'opérer sur batterie et sans infrastructure lourde. De plus, cette portabilité ouvre des opportunités pour des dépistages dans des zones rurales et reculées où l'accès aux technologies médicales avancées est limité. Cette caractéristique les positionne comme des outils pratiques et polyvalents pour un déploiement clinique large (7,162,272,282,304).

La non-invasivité

Contrairement aux méthodes invasives, telles que les prises de sang ou les ponctions lombaires, les nez électroniques analysent des échantillons obtenus sans acte invasif (haleine, urine, sébum, ...). Offrir des alternatives permettant d'éviter des tests dangereux, potentiellement nocifs, et améliorant le confort des patients pour orienter ou confirmer un diagnostic est indiscutablement positif et peut qu'augmenter l'acceptabilité de ces dispositifs par les patients et les praticiens (7,24,162,272,282,303).

La performance

Globalement, lors des premières études cliniques, les nez électroniques ont montré de bonnes performances dans la détection de la MA et de la MP. Leur sensibilité permet de détecter des variations mineures dans les concentrations de COVs, caractéristiques des changements métaboliques qui apparaissent avec le développement de maladies, même très précocement. Dans certaines études, ces systèmes d'olfaction artificielle, ont atteint des précisions autour des 80%–90% pour différencier les MND. Bien qu'ils ne rivalisent pas encore avec les chiens ou des outils comme les PET-scan pour leur spécificité et que ces données cliniques préliminaires doivent être confirmées, leur capacité à détecter des empreintes olfactives uniques pour chaque

maladie est très prometteuse pour le diagnostic différentiel. De plus, les avancées récentes dans le domaine de la nanotechnologie offrent des perspectives encourageantes pour surmonter certaines limitations des nez électroniques. L'utilisation de nanomatériaux, tels que les nanoparticules d'or et les structures de graphène, améliore la sensibilité et la stabilité des capteurs de gaz. Des dispositifs intégrant des réseaux de neurones artificiels et des algorithmes d'apprentissage automatique permettent, chaque jour un peu mieux, de traiter des signaux complexes et d'améliorer la précision des nez électroniques (7,8,19,23,24,228,274,303).

La simplicité

L'un des objectifs du développement des nez électroniques est d'en faire des dispositifs faciles d'utilisation, ne nécessitant pas une formation approfondie pour l'interprétation des résultats par exemple, et pouvant donc être maniés par différents professionnels de santé, y compris des pharmaciens ou des infirmiers. Comparé aux chiens l'échantillonnage avec un nez électronique est plus simple (surtout pour l'haleine) et offre en plus une possibilité de purification. Cela en fait une solution pratique pour des dépistages de masse ou en contexte ambulatoire (7,8,24,282).

L'objectivité

Pour finir, en comparaison avec les chiens de détection, un autre avantage des nez électroniques à souligner est leur objectivité. Contrairement aux animaux, ces dispositifs sont dénués d'émotions ou d'influences comportementales. Ils ne connaissent pas de "mauvais jours", ne modifient pas leurs réponses pour faire plaisir aux professionnels de santé, et ne sont pas motivés par des récompenses alimentaires ou affectives. Cette constance dans leur fonctionnement garantit une certaine reproductibilité et fiabilité des résultats. Les dispositifs d'olfaction artificielle offrent une analyse neutre et standardisée des COVs, renforçant certainement leur crédibilité auprès de la communauté médicale et des patients (11,272,303).

Limites

La performance

Bien qu'également mentionnée dans les avantages la performance relative des nez électroniques peut également être perçue comme une limite. En effet, les chiens détecteurs ont montré une sensibilité et une spécificité exceptionnelles pour certaines maladies et les nez électroniques, bien que reproductibles et plus objectifs, peinent encore à atteindre les niveaux de précision de l'olfaction canine, notamment en raison des limitations liées aux capteurs de gaz et aux

algorithmes de classification et d'apprentissage actuels. Globalement, les différents capteurs que l'on trouve dans les nez électroniques souffrent d'une sensibilité et d'une spécificité assez limitées en regard de la diversité et des concentrations souvent très faibles des COVs contenus dans les échantillons biologique. Par exemple, la sélectivité des capteurs MOS, est souvent un défi, car ils réagissent à divers gaz de manière non spécifique. Par ailleurs, les premiers résultats cliniques encourageant doivent être relativisés, en effet, les protocoles d'évaluation ne sont pas encore standardisés, rendant difficiles les comparaisons entre études et limitant la confiance que la communauté médicale peut leur accorder. Des résultats parfois discordants et les méthodologies hétérogènes compromettent aujourd'hui encore la reconnaissance clinique totale des nez électroniques (7,162,225,282,304).

La dérive et la durée de vie

La durée de vie des nez électronique est limitée. Comme leur nom l'indique, ce sont des outils électroniques donc sensibles à l'humidité et aux variations de température. Leurs réseaux de capteurs subissent une dérive au fil du temps et des utilisations répétées, altérant les mesure et réduisant en conséquence leur précision. Le « vieillissement » du nez électronique peut entraîner une distorsion significative des données, ainsi, la mesure d'une même odeur répétée après un certain intervalle de temps peut donner un résultat légèrement différent (162,324,330,331). La courte durée de vie de ces capteurs nécessite donc des remplacements fréquents ou des recalibrations coûteuses, ce qui représente un défi majeur pour un déploiement à long terme et à grande échelle des nez électroniques. C'est notamment l'une des raisons pour lesquelles la recherche concernant les différents capteurs de gaz intégrés aux nez électroniques et les algorithmes de compensation des dérives continue à l'heure actuelle (324). Si ce challenge n'est pas relevé, la mauvaise reproductibilité et stabilité dans le temps des signaux émis par les capteurs des nez électroniques pourront en limiter l'usage en tant que dispositif médical.

Adaptabilité limitée

Une des limites actuelles des nez électroniques réside dans leur faible adaptabilité par rapport à l'olfaction biologique et aux chiens de détection médicale. Bien que couplés à des algorithmes d'apprentissage automatique, leur performance dépend fortement des bases de données existantes. Si une empreinte olfactive spécifique évolue avec les stades d'une maladie, un nez électronique, faute de modèles prédictifs adapté, pourrait ne pas considérer ces variations comme négligeables pour l'indentification d'une affection particulière. En revanche, les chiens, grâce à leur capacité innée à reconnaître de subtiles variations d'odeur tout en identifiant leur

essence commune, peuvent encore associer ces changements à une unique maladie. Et justement, d'après Joy Milne, l'odeur de son mari a légèrement évolué au cours des années à mesure que la MP se développait. Cette flexibilité biologique demeure donc un avantage significatif. Bien que des progrès récents en intelligence artificielle améliorent l'adaptabilité des nez électroniques, notamment grâce à des algorithmes capables de généraliser sur des données partielles, ils n'atteignent pas encore l'aptitude des systèmes olfactifs biologiques. Pour surmonter cette limite, les nez électroniques nécessitent des bases de données plus exhaustives et des modèles d'apprentissage plus dynamiques capables de s'ajuster aux variations intra- et interindividuelles d'une même maladie (24,162,228,272,274,282,303,332).

Défis réglementaires et financiers

L'IVDR impose des requis stricts notamment en matière de données cliniques et de surveillance post-commercialisation. Ce nouveau cadre réglementaire très exigeant, bien que nécessaire pour garantir la sécurité et l'efficacité des dispositifs, engendre des délais importants et des coûts supplémentaires pour les développeurs. De plus, les fabricants doivent collaborer avec des ON souvent surchargés pour obtenir leurs certifications CE. Une récente enquête intitulée « *Impact et poids du numérique dans l'industrie du dispositif médical* » dévoile que 26% des entreprises de DM actives dans le numérique seraient confrontées à un défi réglementaire trop important et que 30% de ces entreprises ont déjà renoncé à mettre un de leur produit sur le marché français à cause des contraintes réglementaires ou financières, comme l'accès au remboursement jugé trop long, trop faible et trop complexe (notamment concernant les données cliniques approfondies réclamées) (123,282,327,329,332,333).

Méfiance de la communauté médicale

Bien que les nez électroniques soient prometteurs, leur utilisation clinique peut être limitée par un scepticisme persistant au sein de la communauté médicale. La détection olfactive est perçue par certains professionnels comme moins robuste que des méthodes d'analyse traditionnelles ou d'imagerie, ce qui compliquera peut-être l'adoption des nez électronique en routine clinique.

Bilan

Les nez électroniques combinent de nombreux avantages, comme leur coût, leur rapidité, leur non-invasivité et leur portabilité, mais rencontrent encore des obstacles significatifs liés aux barrières technologiques, réglementaires et culturelles. Un effort concerté entre industriels,

cliniciens, et régulateurs est nécessaire pour optimiser le développement des nez électronique et permettre leur future utilisation courante en contexte clinique. Outre ces défis technologiques et réglementaires, des challenges financiers et logistiques subsistent également. Les coûts de développement élevés et les incertitudes liées au remboursement de ces dispositifs freinent leur arrivée sur le marché européen. Pourtant, à mesure que les connaissances entourant les origines des COV excrétés augmentent, que la technologie progresse et que les cadres réglementaires s'harmonisent, leur déploiement pourrait devenir une réalité dans les prochaines décennies.

DISCUSSION

La détection de l'odeur des patients appliquée aux MND a suscité un intérêt croissant ces dernières décennies pour son potentiel diagnostique. La détection olfactive de maladies comme la MA et la MP pourrait révolutionner leur diagnostic précoce. Dans un contexte où les diagnostics des MND sont souvent tardifs, cette approche pourrait offrir une détection anticipée plus accessible, en complément des examens cognitifs et neurologiques, et avec moins de contraintes pour les patients. La détection olfactive présente des avantages primordiaux dans le parcours diagnostique des MND : sa non-invasivité, sa rapidité, sa fiabilité, son coût et son potentiel d'utilisation très précoce. Les biomarqueurs olfactifs pourraient offrir une bonne alternative ou un complément pertinent aux biomarqueurs sanguins et d'imagerie qui sont soit invasifs soit coûteux et difficiles d'accès.

Les récentes études sur ce sujet – présentées dans cette thèse – montrent globalement des résultats encourageant et convergents. La plupart de ces recherches rapportent des valeurs de sensibilité, de spécificité et de précision supérieures à 80%. À ma connaissance, ma revue de la littérature est actuellement la seule à englober à la fois la détection olfactive de la MA et de la MP et à couvrir différentes sources de COVs telles que, entre autres, l'haleine, le sébum, la sueur l'urine et les selles. Pour poursuivre et approfondir ce travail, une méta-analyse statistique et critique de ces études serait particulièrement pertinente ; cependant, le temps imparti ne m'a pas permis de la réaliser ici. Pour autant, il est intéressant de noter qu'une première méta-analyse, se concentrant uniquement sur la détection de la MP fondée sur l'analyse de COVs dans l'haleine et le sébum, a été publiée en fin d'année 2023. Elle inclut 8 des études cliniques dont nous avons discutées précédemment (Tisch et al., 2013 ; Bach et al., 2015 ; Finberg et al., 2018 ; Trivedi et al., 2019 ; Sinclair et al., 2021 (a) ; Sinclair et al., 2021 (b) ; Fu et al., 2022 ; Stott et al., 2022). La conclusion de cette méta-analyse soutient un potentiel diagnostique de COVs dans les MND prometteur : l'analyse groupée des résultats montrant une sensibilité de 0,81 (IC 95% : 0,72 – 0,88) et une spécificité de 0,76 (IC 95% : 0,66 – 0,84), ainsi qu'une surface moyenne sous la courbe de 0,85 (IC 95% : 0,82 – 0,88) (100,162,223).

Toutefois, il est pertinent de nuancer cet enthousiasme. Cette méta-analyse révèle également – à l'aide d'un test de régression de Deeks – un biais de publication significatif ($p = 0,03$) qui indique une potentielle tendance à publier des études aux résultats positifs pouvant ainsi biaiser les conclusions sur l'efficacité des COVs comme biomarqueurs de MND (100).

A la fin des années 1990, des articles de presse présentaient déjà le Diag-Nose, un nez électronique américain, comme un outil révolutionnaire qui allait venir au secours du médecin, transformer « un jour prochain » le diagnostic de nombreuses maladies (Nature Médecine, décembre 1998). Pourtant, force est de constater, que les décennies suivantes nous ont montré que la transition d'une utilisation en contexte de recherche vers des applications cliniques est complexe et lente. L'efficacité et la fiabilité des technologies olfactives doivent encore être consolidées avant de pouvoir être pleinement intégrées en médecine clinique. Les nombreux défis techniques, éthiques et réglementaires qui subsistent aujourd'hui rappellent que la détection olfactive des MND, bien qu'innovante, doit encore surmonter de nombreux obstacles pour passer du statut de découverte prometteuse à celui de pratique clinique.

Dans le monde, les méthodes de détection olfactive, qu'il s'agisse d'olfaction artificielle (nez électroniques) ou animale (chiens détecteurs), sont généralement bien accueillies et pourraient faciliter le diagnostic précoce à grande échelle. Pourtant la communauté médicale en France reste assez sceptique quant au diagnostic olfactif précoce des MND et à l'utilisation de chiens. Premièrement, les échantillons d'odeurs corporelles peuvent être influencés par de nombreux facteurs externes (alimentation, hygiène personnelle, traitements médicamenteux, etc.), complexifiant l'interprétation des résultats.

En ce qui concerne les chiens, malgré les bons résultats obtenus dans les essais, il est probable qu'un certain nombre de médecins soit réticent à se fier à un animal, pour établir un diagnostic. Les chiens ont certes prouvé une grande sensibilité dans des études pilotes mais leurs performances peuvent varier en fonction de facteurs tels que l'humeur et les compétences individuelles, ce qui soulève des questions sur la reproductibilité et la standardisation des résultats. De plus, leur utilisation hospitalière reste limitée par des contraintes d'hygiène et des réticences culturelles. Un dépistage olfactif canin à distance des patients (envoi d'échantillons en centres spécialisés) et seulement préliminaire, en amont d'investigations diagnostiques, pourrait être mieux accepté et des études complémentaires doivent donc être menées en ce sens. Les nez électroniques, quant à eux, offrent des protocoles plus reproductibles et permettent une automatisation, mais la sensibilité et la spécificité des appareils pour détecter des marqueurs d'odeurs complexes et peu concentrés restent à améliorer.

Enfin, la détection précoce des MND, bien que vraisemblablement précieuse pour le traitement et la prise en charge globale, pose des dilemmes éthiques, notamment concernant l'annonce précoce d'un diagnostic de maladies encore incurables. Si une détection olfactive précoce

devrait permettre d'identifier les signes précurseurs bien avant les manifestations cliniques typiques, facilitant ainsi l'administration préventive de traitements, l'adoption de mesures hygiéno-diététiques adéquates et améliorant potentiellement l'espérance et la qualité de vie des patients, les réels bénéfices d'un diagnostic ultra-précoce pour ces maladies incurables restent en débat. Pour l'instant la recherche sur les odeurs des maladies neurodégénératives avance portée par des idées bienveillantes et excitantes mais sans certitude sur une amélioration de la prise en charge et de l'efficacité des médicaments sur le ralentissement de la détérioration des patients ou l'allongement de leur espérance de vie. La recherche doit encore démontrer l'impact d'un diagnostic précoce de la MA et de la MP sur leur pronostic. Selon le parlement français, la précocité de diagnostic se doit d'être accompagnée de preuves concrètes de l'efficacité des traitements dès les premiers stades de la maladie.

Un sondage auprès de la communauté médicale française pourrait permettre d'identifier les réticences spécifiques des professionnels de santé – que ce soit vis-à-vis du diagnostic olfactif des MND, de sa précocité, de l'utilisation des chiens ou des nez électroniques – et ainsi de concevoir des protocoles de recherche mieux adaptés aux besoins des patients et mieux acceptés des cliniciens.

Par ailleurs, l'orientation politique actuelle de la France concernant le diagnostic précoce des MND semble assez paradoxale notamment en raison de discordances entre les discours de prévention, les implications pratiques et éthiques, et les initiatives de recherche européennes. Bien que la prévention soit un axe central dans les politiques de santé publique françaises, l'État affiche une position plus que réservée quant au dépistage généralisé des MND, comme en témoignent des documents tels que les rapports parlementaires (par exemple, notes N°38 de l'OPECST), les conclusions des différents plans MND et les recommandations de la HAS. Toutefois, cette réticence apparaît en décalage avec d'autres initiatives nationales et européennes, qui laissent entrevoir des portes ouvertes pour une détection anticipée à grande échelle (3).

Par exemple, en France, le plan « Priorité prévention » et la stratégie « Vieillir en bonne santé » recommandent un programme de dépistage multidimensionnels incluant des évaluations de la locomotion, de cognition et de la santé mentale. Ces bilans de santé pourraient pousser à des orientations diagnostiques vers les MND, ce qui, paradoxalement, pourrait créer un engorgement de patients dans un parcours diagnostique long et coûteux sans pour autant être un dépistage des MND en soi. Il existe donc une ambiguïté entre prévention et dépistage dans les

politiques de santé publique françaises. Par ailleurs, ces bilans de santé peuvent soulever des préoccupations chez les patients. Un test cognitif ou une évaluation de la mobilité décelant une légère baisse de performance pourrait être interprété comme un indice de MND, poussant les patients à consulter des spécialistes et réclamer un diagnostic. Un grand nombre de personnes récemment retraitées pourrait ainsi se retrouver à anticiper des diagnostics de MND, développer une anxiété inutile et solliciter de façon accrue et injustifiée les ressources de soins spécialisés, situation à laquelle le système de santé français semble actuellement mal préparé. Ce phénomène est d'autant plus préoccupant que les médecins pourraient se retrouver dans une situation d'« *over-testing* » et de « *sur-diagnostic* » pour répondre aux attentes de leur patientèle ou pour facturer à mauvais escient des actes simples dans le cadre de consultations rapides grâce à l'arrivée des nez électroniques, comme le craignait l'OPECST en 2023 concernant la recherche de biomarqueurs sanguins. Pour les médecins généralistes, l'incitation à utiliser ces dispositifs pourrait être renforcée par des actes remboursés rapidement, bien que cela ne garantisse pas nécessairement un diagnostic plus rapide ou utile pour le patient. Cette situation augmenterait les coûts de prise en charge des MND sans bénéfice prouvé pour les patients. Une régulation stricte s'avère donc nécessaire pour éviter un glissement vers une « *marchandisation* » de la santé, où le diagnostic des MND deviendrait un produit de consommation à haute fréquence, mais de faible valeur clinique ajoutée (3,4).

« Le déploiement de techniques de détection de routine par la filière industrielle du diagnostic facilitera le développement des analyses sanguines. Elles devraient constituer, à court terme, un préliminaire renseignant sur l'intérêt de réaliser une ponction lombaire. À moyen terme, les spécialistes imaginent les médecins généralistes les prescrire en tant que test d'orientation diagnostique avant adressage des patients à des spécialistes. Ils alertent néanmoins sur la nécessité d'encadrer le déploiement de ces tests qui pourrait aboutir à une dérive commerciale. » Les notes scientifiques de l'office (OPECST) – note n°38 – Avancées thérapeutiques dans la prise en charge des maladies neurodégénératives – juin 2023 (3).

Par ailleurs, les initiatives européennes, telles que le financement par la Commission Européenne du projet SNIFFPHONE, illustrent la tendance à encourager le développement de technologies de dépistage facilement accessibles au grand public. Le Sniffphone®, un nez électronique miniature qui utilisera des micro- ou nano-capteurs pour détecter des biomarqueurs dans l'haleine, aura le potentiel de transformer nos smartphones en dispositifs de diagnostic précoce du cancer. Cette technologie, fixée à un téléphone connecté, transférera les

informations recueillies à un système de traitement de données pour une interprétation. Le Sniffphone® devrait donc permettre d'identifier les individus de la population générale qui ont une probabilité plus élevée de contracter ou développer une maladie pour les traiter préventivement ou à un stade précoce (123,332).

Le directeur de ce projet et ses équipes ont également publié de nombreux articles sur la détection de la MA et de la MP. Cela laisse peu de place aux doutes concernant le futur développement d'appareils similaires pour la détection des MND⁸¹. Ainsi, cette innovation soulèverait non seulement les questions éthiques majeures liées au dépistage des MND mais également des inquiétudes sur la confidentialité et la gestion des données de santé. L'accessibilité de ces outils sur des plateformes mobiles pourrait encourager la collecte et l'exploitation de données personnelles de santé à des fins commerciales, soulevant d'importants enjeux de confidentialité qui sont encore insuffisamment encadrés. Cette technologie incitera certainement les individus à auto-surveiller leurs risques en permanence et à chercher des informations sur leur santé en dehors de tout encadrement médical rigoureux. Cela pose inévitablement le problème des répercussions psychologiques et de l'anxiété liées aux résultats obtenus. De la même manière que les tests génétiques « récréatifs », largement disponibles sur internet bien qu'interdit en France et souvent utilisés sans accompagnement médical approprié, le Sniffphone® pourrait rendre des individus ayant agi par curiosité, sans réfléchir au préalable aux conséquences, excessivement préoccupés et démunis face à un risque de maladies incurables (123).

Ainsi, plutôt qu'une simple opposition à un dépistage généralisé des MND, une régulation informée et ajustée me semble plus judicieuse pour accompagner ces nouvelles technologies. Il serait pertinent de mettre en place des directives spécifiques sur l'usage des tests olfactifs, incluant les nez électroniques, décrivant des protocoles clairs et validés dans le cadre d'un parcours diagnostique encadré. Cela pourrait impliquer l'utilisation de ces outils uniquement dans des contextes où les patients présentent des premiers symptômes inquiétants ou dans le cadre d'essais cliniques supervisés. En somme, une approche raisonnée permettrait de tirer le meilleur parti des innovations sans céder aux pressions de dépistage massif ou aux abus de diagnostic

⁸¹ Extrait du site web CORDIS, Commission Européenne : « L'appareil a été conçu pour reconnaître plus de 23 maladies. L'équipe de Haick l'a testé sur plus de 8 000 patients pour apprendre au logiciel comment faire la distinction entre la maladie et les facteurs confondants (...). L'an dernier, Haick avait déjà démontré que l'outil mis au point pourrait détecter un cancer gastrique dans le cadre d'un test en aveugle réalisé sur des patients avec une précision de 92-94 %. Mais avec cette nouvelle étude [Nakhleh et al., 2017 (19)], il a réalisé d'importants progrès en utilisant Na-Nose pour détecter et distinguer 17 maladies différentes dans l'haleine de 1 404 individus de cinq pays. » (123)

mais sans refus de la nouveauté. La France pourrait également contribuer à la construction d'une politique de santé européenne cohérente, où les outils de diagnostic précoce seraient exploités de manière éthique et centrée sur les besoins réels des patients, tout en respectant les valeurs de confidentialité et de bienveillance qui animent son système de santé public.

CONCLUSION

Alors que le diagnostic précoce des MND incurables est au cœur d'enjeux éthiques, médicaux et sociétaux complexes, l'exploration du potentiel diagnostique des odeurs corporelles pour détecter précocement des maladies telles que la MA et la MP offre de nouvelles perspectives prometteuses. De nombreuses études ont récemment mis en lumière des changements spécifiques dans les COVs émis par les patients atteints de MND, jetant les bases pour un potentiel diagnostique olfactif. Considéré séparément, un composé volatil (sa présence, sa concentration ou sa proportion relative) ne permet pas de distinguer différentes maladies, mais la composition globale en COVs d'un échantillon (le volatolome) peut s'avérer caractéristique. Ces modifications d'odeurs corporelles précèdent souvent les symptômes cliniques classiques de ces maladies, ouvrant la voie à de nouvelles stratégies de détection précoce offrant une opportunité d'intervention thérapeutique à un moment opportun où l'on pourrait encore freiner la dégénérescence.

Les avantages de cette approche sont nombreux. Le diagnostic olfactif, non invasif, rapide et relativement économique, pourrait s'imposer comme la méthode la plus fiable et accessible pour la détection des premiers signes de neurodégénérescence face aux méthodes plus invasives ou coûteuses que sont l'imagerie cérébrales (IRM, TEP-scan) et l'analyse des biomarqueurs spécifiques du liquide céphalo-rachidien ou sanguins. La détection olfactive pourrait également améliorer le suivi des patients en phases présymptomatiques ou prodromiques et ainsi permettre d'adapter les traitements pour une médecine plus personnalisée.

En outre, il est important de souligner que cette méthode ne doit pas forcément être envisagée comme une stratégie autonome de diagnostic. La détection olfactive pourrait n'être qu'un outil d'aide, une première étape dans un parcours diagnostique plus large. Plutôt que de se substituer aux méthodes diagnostiques plus traditionnelles, cette approche pourrait jouer un rôle d'orientation préliminaire, permettant d'identifier les individus à risque avant de les soumettre à des tests plus invasifs ou coûteux. Cette complémentarité pourrait optimiser le parcours de soin de patients, en priorisant l'accès aux techniques plus lourdes pour les individus présentant une odeur corporelle suspecte. Ainsi, dans une approche multidimensionnelle du diagnostic, la détection olfactive pourrait devenir un outil de triage efficace, allégeant le fardeau des infrastructures médicales tout en permettant une prise en charge plus précoce voire préventive des patients à haut risque.

Par ailleurs, la détection olfactive précoce pourrait avoir des retombées au-delà du seul diagnostic. En identifiant des patients aux stades initiaux, avant l'apparition des symptômes cliniques majeurs, cette approche devrait permettre de mieux étudier les mécanismes de développement des MND. Cela pourrait offrir aux chercheurs des cohortes de patients à des stades précoces, facilitant l'observation des premières étapes neurodégénératives et contribuant ainsi à la potentielle découverte de nouveaux traitements.

Les résultats de plusieurs études ont révélé que le chien pourrait être un outil de dépistage valide, abordable et utile, pouvant fournir des solutions pour l'avenir immédiat, en particulier dans les pays n'ayant pas accès à d'autres outils plus onéreux. Dans le cadre de la recherche, ils peuvent être d'une aide précieuse pour l'identification et la discrimination des COVs et signatures olfactives des maladies favorisant ainsi le développement de systèmes d'olfaction artificielle et des bases de données associées.

Toutefois, en l'absence actuelle de traitement curatif, cette promesse soulève un dilemme éthique important. Que faire face à un diagnostic qui, s'il est établi de manière précoce, ne peut pas encore être accompagné d'une stratégie de guérison ? Informer un patient d'une future maladie inéluctable sans lui offrir de solution thérapeutique pourrait engendrer des problèmes psychologiques, anxiété et dépression par exemple, avec d'éventuelles répercussions sociales et économiques. Ainsi, le débat autour de l'éthique du diagnostic précoce des MND, en particulier pour les maladies encore incurables, devra être un axe central de réflexion avant une possible adoption de la détection olfactive en pratique clinique courante.

En outre, plusieurs défis techniques restent à surmonter avant une intégration de cette méthode dans la pratique clinique. La sensibilité et la spécificité de la détection olfactive doivent encore être validées à grande échelle pour s'assurer qu'elle peut distinguer précisément les MND d'autres maladies mais également les différentes MND entre elles. De plus, les variations interindividuelles, influencées par l'âge, l'alimentation, l'environnement ou encore l'hygiène, peuvent rendre difficile l'identification d'un « profil olfactif » universel propre à chaque maladie. Un autre point critique concerne la standardisation des protocoles d'échantillonnage. Les COVs peuvent être collectés à partir de différentes matrices corporelles – haleine, sébum, urine, sueur, entre autres – et chaque type d'échantillon présente des avantages et des inconvénients spécifiques. Par exemple, l'haleine peut fournir des informations immédiates et relativement simples à prélever, mais est sujette à de nombreuses variations en fonction de

l'alimentation, des maladies buccales ou de la consommation de médicaments. Le sébum, bien que plus stable, nécessitent des méthodes de prélèvement plus compliquées. Il en est de même pour l'urine, dont la collecte et le stockage sont plus complexes et qui peut également être influencée par des facteurs exogènes. Cette hétérogénéité dans les possibles sources de prélèvement associée aux variations intra et interindividuelles pose la question de la fiabilité et de la reproductibilité des résultats. Une standardisation rigoureuse des protocoles de collecte, de stockage et d'analyse est donc essentielle pour garantir la validité du diagnostic olfactif. Pour l'heure, ces limitations appellent à la prudence et à la poursuite d'études complémentaires. Aujourd'hui, il est envisageable que ces problèmes méthodologiques soient, dans une certaine mesure, résolus grâce à l'intelligence artificielle.

Dans ce contexte, l'émergence de DM innovants, tels que les nez électroniques, capables de détecter en temps réel une « empreinte olfactive » de manière simple, fiable et standardisée, représente une avancée technologique prometteuse. Toutefois, ces outils, bien que très encourageants, doivent encore faire l'objet d'ajustements et leur intégration en routine clinique nécessitera des études plus approfondies, tant en termes d'efficacité que de faisabilité logistique ; il sera, par exemple, crucial d'évaluer leur coût, leur portabilité, ainsi que leur impact sur les pratiques médicales et la formation des professionnels de santé. Pour autant, il est raisonnable de penser qu'en parallèle de l'augmentation des connaissances entourant les origines des COVs excrétés, les appareils conçus pour les détecter et les analyser deviendront plus sophistiqués et plus accessibles. Une fois certifiés – on estime que les nez électroniques pourraient être intégrés dans la pratique clinique au cours de la prochaine décennie – ces DM pourraient transformer les pratiques de diagnostic en rendant la détection olfactive accessible en centre de mémoire et centre de sommeil, en cabinet médical, en officine voire à domicile. Cette méthode pourrait être un nouveau POCT utilisé en amont et en complément d'autres investigations dans le long parcours diagnostique des MND.

En conclusion, la piste d'un diagnostic olfactif précoce des MND est porteuse d'espoir mais ne pourra être envisagée sans une approche rigoureuse et nuancée. Des recherches approfondies et des validations cliniques sont encore nécessaires pour pouvoir transformer cette promesse en une pratique médicale reconnue et fiable. Les questions éthiques, les limitations actuelles et la possibilité d'intégrer précocement cette méthode dans un parcours diagnostique plus large devront être soigneusement adressées. Si ces défis sont relevés, cette approche pourrait jouer un rôle essentiel dans la détection précoce et la gestion des MND, contribuant potentiellement à une

amélioration significative des soins proposés aux patients et des résultats cliniques à long terme (3,19,76,80,87,100,162,223,228,241,262,272,298,304).

BIBLIOGRAPHIE

1. Gouvernement.fr [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Le plan contre les maladies neuro-dégénératives 2014-2019. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/action/le-plan-contre-les-maladies-neuro-degeneratives-2014-2019>
2. Burg T, Combemorel P. Planet-Vie. 2017 [cité 18 févr 2024]. Les maladies neurodégénératives. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/pathologies/les-maladies-neurodegeneratives>
3. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST). Avancées thérapeutiques dans la prise en charge des maladies neurodégénératives. Notes Sci Off [Internet]. juin 2023 [cité 4 mars 2024];38. Disponible sur: https://www.senat.fr/fileadmin/Office_et_delegations/OPECST/Notes_scientifiques/OPECST_note38.pdf
4. Ministère des Solidarités et de la Santé. Feuille de route maladies neurodégénératives 2021 – 2022 [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_pmnd_version_longue.pdf
5. Grand A, Joannette Y. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2020 [cité 4 mars 2024]. Plan Maladies Neuro-dégénératives - Rapport d'évaluation. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/plan-maladies-neuro-degeneratives-rapport-d-evaluation>
6. Mazzatenta A, Pokorski M, Sartucci F, Domenici L, Di Giulio C. Volatile organic compounds (VOCs) fingerprint of Alzheimer's disease. *Respir Physiol Neurobiol.* avr 2015;209:81-4.
7. Bach JP, Gold M, Mengel D, Hattessohl A, Lubbe D, Schmid S, et al. Measuring Compounds in Exhaled Air to Detect Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *PLOS ONE.* juil 2015;10(7):e0132227.
8. Tisch U, Schlesinger I, Ionescu R, Nassar M, Axelrod N, Robertman D, et al. Detection of Alzheimer's and Parkinson's disease from exhaled breath using nanomaterial-based sensors. *Nanomed.* 2013;8(1):43-56.
9. Le Guérer A. Le NEZ des médecins, des philosophes, des psychiatres et des psychanalystes [Internet]. 2015 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://annickleguerer.wordpress.com/le-nez-des-philosophes-des-psychiatres-et-des-psychanalistes/>
10. Le Guérer A. Évolution de notre perception de l'odorat. Pollution atmosphérique [Internet]. juin 2017 [cité 13 mars 2023];234. Disponible sur: <https://annickleguerer.com/evolution-de-notre-perception-de-lodorat-par-annick-le-guerer>
11. Salesse R. Détecter l'odeur des maladies : un outil de prévention et de diagnostic. In: Munier B, éditeur. À vue de nez : Odorat et communication [Internet]. CNRS Éditions. Paris: CNRS Éditions; 2019 [cité 23 févr 2023]. p. 109-25. (Les essentiels d'Hermès). Disponible sur: <http://books.openedition.org/editions-cnrs/46047>
12. Holley A. À propos du renouveau des recherches sur l'olfaction. In: Munier B, éditeur. À vue de nez : Odorat et communication [Internet]. CNRS Éditions. Paris: CNRS Éditions; 2019 [cité 4 mars 2024]. p. 37-47. (Les essentiels d'Hermès). Disponible sur: <https://books.openedition.org/editions-cnrs/46027>
13. Marchal S, Bregeras O, Puaux D, Gervais R, Ferry B. Rigorous Training of Dogs Leads to High Accuracy in Human Scent Matching-To-Sample Performance. *PLOS ONE.* 10 févr 2016;11(2):e0146963.
14. Cuzuel V. Développement d'une stratégie de caractérisation chimique de la signature odorante d'individus par l'analyse chimiométrique de données issues de méthodes séparatives

- multidimensionnelles. [Internet] [phdthesis]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; 2017 [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-01680821>
15. Becarie F. L'odorologie [Internet]. Université Paris-Descartes Faculté de Médecine Laboratoire d'Ethique Médicale et de Médecine Légale; 2015 [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.memoireonline.com/11/18/10465/L-odorologie.html>
 16. Castel M. La muséologie olfactive, une actualisation résonante de la muséalité de Stránský par l'odorat [Internet] [These de doctorat]. Sorbonne Paris Cité; 2019 [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2019USPCA053>
 17. Denis F, Maurier L, Carillo K, Ologeanu-Taddei R, Septans AL, Gepner A, et al. Early Detection of Neurodevelopmental Disorders of Toddlers and Postnatal Depression by Mobile Health App: Observational Cross-sectional Study. *JMIR MHealth UHealth*. 16 mai 2022;10(5):e38181.
 18. Dan X, Wechter N, Gray S, Mohanty JG, Croteau DL, Bohr VA. Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev*. sept 2021;70:101416.
 19. Nakhleh MK, Amal H, Jeries R, Broza YY, Aboud M, Gharra A, et al. Diagnosis and Classification of 17 Diseases from 1404 Subjects via Pattern Analysis of Exhaled Molecules. *ACS Nano*. 24 janv 2017;11(1):112-25.
 20. Liao WC, Yao RA, Chen LY, Renn TY, Klimenkov IV, Sudakov NP, et al. Olfactory Stimulation Successfully Modulates the Neurochemical, Biochemical and Behavioral Phenotypes of the Visceral Pain. *Mol Basel Switz*. 7 nov 2022;27(21):7659.
 21. D'Andrea F, Tischler V, Dening T, Churchill A. Olfactory stimulation for people with dementia: A rapid review. *Dementia*. 1 juill 2022;21(5):1800-24.
 22. Brumm MC, Pierz KA, Lafontant DE, Caspell-Garcia C, Coffey CS, Siderowf A, et al. Updated Percentiles for the University of Pennsylvania Smell Identification Test in Adults 50 Years of Age and Older. *Neurology*. 18 avr 2023;100(16):e1691-701.
 23. Finberg JPM, Schwartz M, Jeries R, Badarny S, Nakhleh MK, Abu Daoud E, et al. Sensor Array for Detection of Early Stage Parkinson's Disease before Medication. *ACS Chem Neurosci*. 21 nov 2018;9(11):2548-53.
 24. Fu W, Xu L, Yu Q, Fang J, Zhao G, Li Y, et al. Artificial Intelligent Olfactory System for the Diagnosis of Parkinson's Disease. *ACS Omega*. 26 janv 2022;7(5):4001-10.
 25. Canac P, Ansquin E, Le Bornec G. Garches : des ateliers olfactifs en appui de la rééducation. *Ortho Mag*. 2013;19(n°109):23-5.
 26. Le Guérier A. Odeur et mémoire [Internet]. 2015 [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://annickleguerer.com/odeur-et-memoire>
 27. Agence Nationale de la Recherche (ANR). Les cahiers de l'ANR n° 13 - Les maladies neurodégénératives : le défi des neurosciences [Internet]. 2020 [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: https://anr.fr/fileadmin/documents/2021/ANR_Cahiers_N13_complet.pdf
 28. Shirasu M, Touhara K. The scent of disease: volatile organic compounds of the human body related to disease and disorder. *J Biochem (Tokyo)*. 1 sept 2011;150(3):257-66.
 29. Sharma A, Kumar R, Varadwaj P. Smelling the Disease: Diagnostic Potential of Breath Analysis. *Mol Diagn Ther*. mai 2023;27(3):321-47.
 30. Hu W, Wu W, Jian Y, Haick H, Zhang G, Qian Y, et al. Volatolomics in healthcare and its advanced detection technology. *Nano Res*. 2022;15(9):8185-213.
 31. Edwards TL, Browne CM, Schoon A, Cox C, Poling A. Animal olfactory detection of human diseases: Guidelines and systematic review. *J Vet Behav*. 1 juill 2017;20:59-73.
 32. Vassilenko V, Moura PC, Raposo M. Diagnosis of Carcinogenic Pathologies through Breath Biomarkers: Present and Future Trends. *Biomedicine*. nov 2023;11(11):3029.
 33. Catalão Moura P, Raposo M, Vassilenko V. Breath volatile organic compounds (VOCs) as biomarkers for the diagnosis of pathological conditions: A review. *Biomed J*. 1 août 2023;46(4):100623.

34. Sethi S, Nanda R, Chakraborty T. Clinical Application of Volatile Organic Compound Analysis for Detecting Infectious Diseases. *Clin Microbiol Rev.* juill 2013;26(3):462-75.
35. Jarlaud H. Signature olfactive de pathologies : éducation de chiens d'assistance et avenir des nez bioélectroniques dans le diagnostic médical [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2022 [cité 18 févr 2024]. p. NNT : 2022LORR2049. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042770>
36. Lau HC, Yu JB, Lee HW, Huh JS, Lim JO. Investigation of Exhaled Breath Samples from Patients with Alzheimer's Disease Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry and an Exhaled Breath Sensor System. *Sensors.* août 2017;17(8):1783.
37. Trivedi DK, Sinclair E, Xu Y, Sarkar D, Walton-Doyle C, Liscio C, et al. Discovery of Volatile Biomarkers of Parkinson's Disease from Sebum. *ACS Cent Sci.* 24 avr 2019;5(4):599-606.
38. Sinclair E, Walton-Doyle C, Sarkar D, Hollywood KA, Milne J, Lim SH, et al. Validating Differential Volatilome Profiles in Parkinson's Disease. *ACS Cent Sci.* 24 févr 2021;7(2):300-6.
39. Ubeda C, Vázquez-Carretero MD, Luque-Tirado A, Ríos-Reina R, Rubio-Sánchez R, Franco-Macías E, et al. Fecal Volatile Organic Compounds and Microbiota Associated with the Progression of Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* janv 2023;24(1):707.
40. Gao CQ, Wang SN, Wang MM, Li JJ, Qiao JJ, Huang JJ, et al. Sensitivity of Sniffer Dogs for a Diagnosis of Parkinson's Disease: A Diagnostic Accuracy Study. *Mov Disord.* 2022;37(9):1807-16.
41. Santé publique France. Maladies neurodégénératives [Internet]. 2023 [cité 6 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives>
42. CEA. Les maladies neurodégénératives : approches médicales & technologiques au CEA [Internet]. CEA; 2021 [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: https://www.cea.fr/presse/Documents/DP/2021/Dossier%20de%20presse%20-%20Maladies%20neuro%20VF_15032021.pdf
43. Mespouille P. Chapitre 3. Des maladies et des protéines. In: Quand les neurones ne répondent plus [Internet]. Mardaga; 2020 [cité 29 févr 2024]. p. 95-123. (Santé en soi). Disponible sur: <https://www.cairn.info/quand-les-neurones-ne-repondent-plus--9782804708382-p-95.htm>
44. Encyclopædia Universalis. Maladies neurodégénératives. In: Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 29 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/maladies-neurodegeneratives/>
45. Forman MS, Trojanowski JQ, Lee VMY. Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. *Nat Med.* oct 2004;10(10):1055-63.
46. Mok W, Chow TW, Zheng L, Mack WJ, Miller C. Clinicopathological concordance of dementia diagnoses by community versus tertiary care clinicians. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2004;19(3):161-5.
47. Larousse É. Définitions : nosologie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 11 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/nosologie/55030>
48. Kovacs GG. Molecular Pathological Classification of Neurodegenerative Diseases: Turning towards Precision Medicine. *Int J Mol Sci.* 2 févr 2016;17(2):189.
49. Kovacs GG. Molecular pathology of neurodegenerative diseases: principles and practice. *J Clin Pathol.* nov 2019;72(11):725-35.
50. Allegri RF. Moving from neurodegenerative dementias, to cognitive proteinopathies, replacing « where » by « what ».... *Dement Neuropsychol.* 2020;14(3):237-42.

51. Moda F, Ciullini A, Dellarole IL, Lombardo A, Campanella N, Bufano G, et al. Secondary Protein Aggregates in Neurodegenerative Diseases: Almost the Rule Rather than the Exception. *Front Biosci-Landmark*. 20 oct 2023;28(10):255.
52. Wetzel L, Blanchard S, Rama S, Beier V, Kaufmann A, Wollert T. TECPR1 promotes autophagy by direct recruitment of LC3C autophagosomes to lysosomes. *Nat Commun*. 12 juin 2020;11(1):2993.
53. Przedborski S, Vila M, Jackson-Lewis V. Neurodegeneration: what is it and where are we? *J Clin Invest*. janv 2003;111(1):3-10.
54. Keighron CN, Avazzadeh S, Goljanek-Whysall K, McDonagh B, Howard L, Ritter T, et al. Extracellular Vesicles, Cell-Penetrating Peptides and miRNAs as Future Novel Therapeutic Interventions for Parkinson's and Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. mars 2023;11(3):728.
55. Hippus H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*. mars 2003;5(1):101-8.
56. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Withdrawal Assessment report for Aduhelm - Scientific discussion [Internet]. 2022 août [cité 13 avr 2024]. Report No.: EMA/CHMP/557556/2022. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-aduhelm_en.pdf
57. Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Tout savoir sur la maladie d'Alzheimer. Disponible sur: <https://www.frm.org/fr/maladies/recherches-maladies-neurologiques/maladies-d-alzheimer/focus-maladie-d-alzheimer>
58. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Maladie d'Alzheimer. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/syndrome-confusionnel-et-démence/maladie-alzheimer>
59. Santé publique France. Maladie d'Alzheimer et autres démences [Internet]. 2022 [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-d-alzheimer-et-autres-demences>
60. International Alzheimer's Disease. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia [Internet]. 2019 sept [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2019/>
61. Rastogi S, Sharma V, Bharti PS, Rani K, Modi GP, Nikolajeff F, et al. The Evolving Landscape of Exosomes in Neurodegenerative Diseases: Exosomes Characteristics and a Promising Role in Early Diagnosis. *Int J Mol Sci*. 4 janv 2021;22(1):440.
62. International Alzheimer's Disease, University McGill. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia [Internet]. 2021 sept [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>
63. Fondation Vaincre Alzheimer. Fondation Vaincre Alzheimer. [cité 13 avr 2024]. Alzheimer en quelques chiffres. Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/la-maladie/quelques-chiffres/>
64. Georges J, Bintener C, Miller O. Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe [Internet]. *Alzheimer Europe*; 2020 janv [cité 13 avr 2024] p. 1-108. Disponible sur: https://www.alzheimer-europe.org/resources/publications/dementia-europe-yearbook-2019-estimating-prevalence-dementia-europe?language_content_entity=en
65. Société Alzheimer du Canada. Société Alzheimer du Canada. [cité 13 avr 2024]. Le dépistage génétique et la maladie d'Alzheimer. Disponible sur: <https://alzheimer.ca/fr/au-sujet-des-troubles-neurocognitifs/quest-ce-que-la-maladie-dalzheimer/le-depistage-genetique-et>
66. Centre National de Référence pour les Malades Alzheimer Jeunes (CNRMAJ), Laboratoire de génétique Moléculaire Faculté de Médecine et Pharmacie de Rouen. Mutations

- du gène APP [Internet]. [cité 25 juin 2023]. Disponible sur: <http://www.alzheimer-genetique.fr/professionnels-de-sante/fad-alzheimer-dominant/mutation-app>
67. Centre National de Référence pour les Malades Alzheimer Jeunes (CNRMAJ), Laboratoire de génétique Moléculaire Faculté de Médecine et Pharmacie de Rouen. Mutation du gène PSEN1 [Internet]. [cité 25 juin 2023]. Disponible sur: <http://www.alzheimer-genetique.fr/professionnels-de-sante/fad-alzheimer-dominant/psen1>
68. Centre National de Référence pour les Malades Alzheimer Jeunes (CNRMAJ), Laboratoire de génétique Moléculaire Faculté de Médecine et Pharmacie de Rouen. Mutations du gène PSEN2 [Internet]. [cité 25 juin 2023]. Disponible sur: <http://www.alzheimer-genetique.fr/professionnels-de-sante/fad-alzheimer-dominant/psen2>
69. Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, et al. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry*. oct 2021;26(10):5481-503.
70. Jie CVML, Treyer V, Schibli R, Mu L. TauvidTM: The First FDA-Approved PET Tracer for Imaging Tau Pathology in Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals*. 30 janv 2021;14(2):110.
71. Scharre DW. Preclinical, Prodromal, and Dementia Stages of Alzheimer's Disease. In *Practical Neurology*; 2019 [cité 29 avr 2024]. p. 36-47. Disponible sur: <https://practicalneurology.com/articles/2019-june/preclinical-prodromal-and-dementia-stages-ofalzhaimers-disease>
72. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Khachaturian AS, Vergallo A, Farlow MR, et al. Revisiting the Cholinergic Hypothesis in Alzheimer's Disease: Emerging Evidence from Translational and Clinical Research. *J Prev Alzheimers Dis*. 1 janv 2019;6(1):2-15.
73. Chen ZR, Huang JB, Yang SL, Hong FF. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules*. 10 mars 2022;27(6):1816.
74. Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Maladie d'Alzheimer : comment la pathologie évolue-t-elle au cours du temps ? Disponible sur: <https://www.frn.org/fr/maladies/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-stades-evolution>
75. Reisberg B, Ferris SH, Anand R, Leon MJ, Schneck MK, Buttinger C, et al. Functional staging of dementia of the Alzheimer type. *Ann N Y Acad Sci*. 1984;435:481-3.
76. Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandation de bonne pratique. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge [Internet]. 2011 [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1148883/fr/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-diagnostic-et-prise-en-charge
77. Fondation Recherche Alzheimer. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer [Internet]. [cité 2 mai 2024]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/symptomes-et-diagnostic/diagnostic/>
78. Haute Autorité de Santé (HAS). Fiche pratique 7 : Le droit de savoir, le droit de décider [Internet]. 2018 [cité 9 mai 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2906096/fr/patients-presentant-un-trouble-neurocognitif-associe-a-la-maladie-d-alzheimer-ou-a-une-maladie-apparentee
79. Haute Autorité de Santé (HAS). Synthèse du guide du parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée [Internet]. 2018 [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2906096/fr/patients-presentant-un-trouble-neurocognitif-associe-a-la-maladie-d-alzheimer-ou-a-une-maladie-apparentee
80. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide du parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée [Internet]. 2018 [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2906096/fr/patients-presentant-un-trouble-neurocognitif-associe-a-la-maladie-d-alzheimer-ou-a-une-maladie-apparentee

81. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223-36; discussion 222.
82. Lees AJ. Unresolved issues relating to the shaking palsy on the celebration of James Parkinson's 250th birthday. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. sept 2007;22 Suppl 17:S327-334.
83. Galenus, Dr Ch. Daremberg. Oeuvres anatomiques, physiologiques et médicales de Galien : traduites sur les textes imprimés et manuscrits accompagnées de sommaires, de notes, de planches et d'une table des matières ; précédées d'une introduction ou étude biographique, littéraire et scientifique sur Galien [Internet]. Paris ; Londres ; New-York ; Madrid : chez J. B. Baillière, Libraire de l'Académie impériale de médecine; 1854 [cité 5 août 2024]. Disponible sur: <http://www.e-rara.ch/zut/26319511>
84. García Ruiz PJ. Prehistoria de la enfermedad de Parkinson [Prehistory of Parkinson's disease]. *Neurol Barc Ed ImprSpain*. 2004;19(10):735-7.
85. Hausser-Hauw C. La maladie de Parkinson [Internet]. Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2022. 128 p. (Que sais-je ?; vol. 2e éd.). Disponible sur: <https://www.cairn.info/la-maladie-de-parkinson--9782715413085.htm>
86. Goldman JG, Holden S. Parkinson's Disease. In: Friedman HS, éditeur. *Encyclopedia of Mental Health (Second Edition)* [Internet]. Oxford: Academic Press; 2016 [cité 5 août 2024]. p. 242-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123970459002718>
87. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide du parcours de soins Maladie de Parkinson [Internet]. 2016 [cité 6 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf
88. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 6 août 2024]. La maladie de Parkinson. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-maladie-de-parkinson>
89. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Corvol JC, Corti O, Hunot S. Inserm · La science pour la santé. 2022 [cité 6 août 2024]. Maladie de Parkinson - Deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/>
90. Sinclair E, Trivedi DK, Sarkar D, Walton-Doyle C, Milne J, Kunath T, et al. Metabolomics of sebum reveals lipid dysregulation in Parkinson's disease. *Nat Commun*. 11 mars 2021;12(1):1592.
91. Santé publique France. Maladie de Parkinson : quelle évolution entre 2016 et 2020 ? [Internet]. 2023 [cité 8 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/maladie-de-parkinson-quelle-evolution-entre-2016-et-2020>
92. Felice VD, Quigley EM, Sullivan AM, O'Keeffe GW, O'Mahony SM. Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms. *Parkinsonism Relat Disord*. juin 2016;27:1-8.
93. Courtin T, Brice A. Les progrès dans la génétique de la maladie de Parkinson : quelles leçons en tirer pour la pratique clinique ? *Bull Académie Natl Médecine*. 1 août 2022;206(7):902-8.
94. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Park Dis*. 1 janv 2019;9(3):501-15.
95. Pesce G, Artaud F, Roze E, Degaey I, Portugal B, Nguyen TTH, et al. Reproductive characteristics, use of exogenous hormones and Parkinson disease in women from the E3N study. *Brain*. 1 juin 2023;146(6):2535-46.
96. CEA, Institut de biologie François Jacob. CEA/Institut de biologie François Jacob. CEA; 2020 [cité 11 août 2024]. Les synucléinopathies : des maladies à géométrie variable.

- Disponible sur: <https://www.cea.fr/drf/ifrancoisjacob/Pages/Actualites/Actus-scientifiques/2020/Les-synucleinopathies-des-maladies-a-geometrie-variable.aspx>
97. Prajwal P, Kolanu ND, Reddy YB, Ahmed A, Marsool MDM, Santoshi K, et al. Association of Parkinson's disease to Parkinson's plus syndromes, Lewy body dementia, and Alzheimer's dementia. *Health Sci Rep*. 31 mars 2024;7(4):e2019.
 98. Aubignat M, Tir M, Krystkowiak P. [Non-motor symptoms of Parkinson's disease from pathophysiology to early diagnosis]. *Rev Med Interne*. avr 2021;42(4):251-7.
 99. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primer*. 23 mars 2017;3:17013.
 100. Habibzadeh A, Ostovan VR, Keshavarzian O, Kardeh S, Mahmoudi SS, Zakeri MR, et al. Volatile organic compounds analysis as promising biomarkers for Parkinson's disease diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 1 déc 2023;235:108022.
 101. Nakhleh MK, Badarny S, Winer R, Jeries R, Finberg J, Haick H. Distinguishing idiopathic Parkinson's disease from other parkinsonian syndromes by breath test. *Parkinsonism Relat Disord*. févr 2015;21(2):150-3.
 102. Adler CH, Beach TG, Hentz JG, Shill HA, Caviness JN, Driver-Dunckley E, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: Clinicopathologic study. *Neurology*. 29 juill 2014;83(5):406.
 103. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2002;73(5):529-34.
 104. Haute Autorité de Santé (HAS). ALD n° 16 - Maladie de Parkinson [Internet]. 2021 sept [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_546220/fr/ald-n-16-maladie-de-parkinson
 105. Meissner WG, Remy P, Giordana C, Maltête D, Derkinderen P, Houéto JL, et al. Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 3 avr 2024;390(13):1176-85.
 106. Hirsch E, Coutellec L, Weil-Dubuc PL. Cahiers de l'Espace éthique n°1 : Interventions précoces, diagnostics précoces – Approches éthique et sociétale de l'anticipation de la maladie d'Alzheimer et des maladies neurologiques dégénératives [Internet]. 2014 sept [cité 5 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.espace-ethique.org/ressources/revues-et-publications/cahiers-de-lespace-ethique-ndeg1-interventions-precoces>
 107. Hauw JJ. La maladie d'Alzheimer [Internet]. 2019 [cité 21 oct 2024]. 128 p. (Que sais-je ?). Disponible sur: <https://www.livres-medicaux.com/geriatrie-gerontologie/19108-la-maladie-d-alzheimer.html?srsId=AfmBOopACB35zE38czaURKxPj-hRVek2QcKfk4v0avnerj83LtZzz4ef>
 108. Hirsch E, Weil-Dubuc PL, Moser SJ, Coutellec L. Cahiers de l'Espace éthique n°3 : Approches éthiques des maladies neuro-dégénératives – Repenser l'idée de maladie [Internet]. 2016 sept [cité 5 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.espace-ethique.org/ressources/revues-et-publications/cahiers-de-lespace-ethique-ndeg3-approches-ethiques-des-maladies>
 109. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Maladies neuro-dégénératives : du droit au diagnostic à l'annonce du diagnostic. Les actes de la journée du 17 janvier 2018 [Internet]. [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/du_droit_au_diagnostic_a_l_annonce_du_diagnostic.pdf
 110. Vermeulen RJ, Roudijk B, Govers TM, Rovers MM, Olde Rikkert MGM, Wijnen BFM. Prognostic Information on Progression to Dementia: Quantification of the Impact on Quality of Life. *J Alzheimers Dis*. 1 janv 2024;97(4):1829-40.
 111. Abbott A. Alzheimer : vers un traitement précoce de la maladie ? Pour la Science [Internet]. 31 août 2022 [cité 8 mai 2024];539. Disponible sur: <https://www.pourlascience.fr/sd/medecine/https://www.pourlascience.fr/sd/medecine/alzheimer-vers-un-traitement-precoc-de-la-maladie-24142.php>

112. Gauthier S, Dubois B, Poirier J, Leuzy A, Rosa-Neto P. Le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer : panacée ou catastrophe ? *Ethics Med Public Health*. 1 avr 2015;1(2):151-4.
113. Fondation pour la Recherche Médicale (FRM). Maladie d'Alzheimer : La recherche est-elle à un tournant dans le traitement de la maladie ? Communiqué de presse, Paris le 24 août 2023 [Internet]. Disponible sur: https://www.frm.org/uploads/20230824_CP_FRM_Alzheimer_a7aeda7fc6.pdf
114. Dorsey ER, Bloem BR. Parkinson's Disease Is Predominantly an Environmental Disease. *J Park Dis*. 1 janv 2024;14(3):451-65.
115. Hong CT, Chan L, Bai CH. The Effect of Caffeine on the Risk and Progression of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 22 juin 2020;12(6):1860.
116. Mespouille P. Chapitre 8. Traiter sans guérir. In: *Quand les neurones ne répondent plus* [Internet]. Mardaga; 2022 [cité 11 mai 2024]. p. 267-314. (Santé en soi). Disponible sur: <https://www.cairn.info/alzheimer-parkinson-charcot--9782804720995-page-267.htm>
117. Larsson SC, Orsini N. Coffee Consumption and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients*. 14 oct 2018;10(10):1501.
118. Alzheimer's Disease International. Rapport Mondial Alzheimer 2019 : Attitudes à l'égard de la démence [Internet]. Londres: Alzheimer's Disease International; 2019 sept [cité 13 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2019/>
119. Mukadam N, Anderson R, Walsh S, Wittenberg R, Knapp M, Brayne C, et al. Benefits of population-level interventions for dementia risk factors: an economic modelling study for England. *Lancet Healthy Longev* [Internet]. 1 sept 2024 [cité 21 oct 2024];5(9). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568\(24\)00117-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568(24)00117-X/fulltext)
120. Académie Nationale de Médecine, Chollet F, Bioulac B, Dubois B (rapporteurs) au nom de la commission 4 (Neurosciences SMA, Hauw JJ, Léger JM. *Maladies Neurodégénératives : Marqueurs Biologiques et de Neuroimagerie*. 2022 p. 22.
121. Ministère des solidarités, de l'autonomie et de l'égalité entre les femmes et les hommes. solidarites.gouv.fr. 2023 [cité 3 nov 2024]. Stratégie nationale maladies neurodégénératives : lancement des travaux de concertation | solidarites.gouv.fr | Ministère des Solidarités, de l'Autonomie et de l'Égalité entre les femmes et les hommes. Disponible sur: <https://solidarites.gouv.fr/strategie-nationale-maladies-neurodegeneratives-lancement-des-travaux-de-concertation>
122. Inspection générale des affaires sociales (IGAS), Bohic N, Corlay D, Viossat LC. Evaluation des dispositifs spécialisés de prise en charge des personnes atteintes de maladies neurodégénératives [Internet]. 2023 juill [cité 3 nov 2024]. Disponible sur: <https://igas.gouv.fr/Evaluation-des-dispositifs-specialises-de-prise-en-charge-des-personnes>
123. CORDIS | European Commission [Internet]. [cité 3 nov 2024]. Un capteur de smartphone pour sentir votre haleine... et détecter automatiquement la maladie. Disponible sur: <https://cordis.europa.eu/article/id/121411-a-smartphone-sensor-to-smell-your-breath-and-instantly-detect-disease/fr>
124. Assemblée Nationale. Conseil scientifique - cv Hervé Chneiweiss [Internet]. [cité 5 mai 2024]. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/connaissance/conseil_scientifique_cv/chneiweiss.pdf
125. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Inserm · La science pour la santé. 2021 [cité 5 mai 2024]. Hervé Chneiweiss. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/portrait/histoire/herve-chneiweiss/>
126. Rapport du Conseil national de l'ordre des médecins sur le patient partenaire [Internet]. Centre national de ressources et d'appui aux CLSM. 2024 [cité 1 déc 2024]. Disponible sur:

<https://ressources-clsm.org/rapport-du-conseil-national-de-lordre-des-medecins-sur-le-patient-partenaire/>

127. CEA. CEA/Presse & Médias. CEA; 2024 [cité 3 nov 2024]. Première mondiale : le cerveau dévoilé comme jamais grâce à l'IRM le plus puissant au monde. Disponible sur: <https://www.cea.fr/presse/Pages/actualites-communiques/sante-sciences-du-vivant/premiere-mondiale-cerveau-devoile-comme-jamais-grace-irm-le-plus-puissant-monde.aspx>
128. Kaštelan S, Braš M, Pjevač N, Bakija I, Tomić Z, Pjevač Keleminić N, et al. Tear Biomarkers and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 30 août 2023;24(17):13429.
129. Larousse É. Définitions : odeur - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/odeur/55596>
130. CRNL [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Nez et cerveau. Disponible sur: https://project.crnل.fr/docs/questions/nez_cerveau/
131. Garvanèse G. CNRS Le journal. 2017 [cité 4 mars 2024]. De la molécule à l'odeur. Disponible sur: <https://lejournal.cnrs.fr/articles/de-la-molecule-a-lodeur>
132. Gifford C. Ça pue ! : tout sur les odeurs [Internet]. La Martinière jeunesse; 2020 [cité 13 sept 2023]. 48 p. Disponible sur: <https://www.ricochet-jeunes.org/livres/ca-pue-tout-sur-les-odeurs>
133. Meierhenrich U, Golebiowski J, Cabrol-Bass D. De la molécule à l'odeur. Les bases moléculaires des premières étapes de l'olfaction. *Actual Chim.* 2005;289:29-40.
134. Lubes G, Goodarzi M. Analysis of Volatile Compounds by Advanced Analytical Techniques and Multivariate Chemometrics. *Chem Rev.* 10 mai 2017;117(9):6399-422.
135. Kusuhara M, Urakami K, Zangiacoми V, Hoshino K. Disease and Smell: "Byoshu". *Anti-Aging Med.* 22 mai 2010;7:66-72.
136. Boelens M, Boelens H, Boelens Aroma Chemical Information Service (BACIS). Some aspects of qualitative structure-odor relationships. *Perfum Flavorist.* 2003;28(1):36-45.
137. de March CA, Ryu S, Sicard G, Moon C, Golebiowski J. Structure-odor relationships reviewed in the postgenomic era. *Flavour Fragr J.* 2015;30(5):342-61.
138. Licon CC, Bosc G, Sabri M, Mantel M, Fournel A, Bushdid C, et al. Chemical features mining provides new descriptive structure-odor relationships. *PLOS Comput Biol.* 25 avr 2019;15(4):e1006945.
139. Bentley R. The Nose as a Stereochemist. Enantiomers and Odor. *Chem Rev.* 1 sept 2006;106(9):4099-112.
140. Podebrad F, Heil M, Reichert S, Mosandl A, Sewell AC, Böhles H. 4,5-Dimethyl-3-hydroxy-2[5H]-furanone (sotolone) — The odour of maple syrup urine disease. *J Inher Metab Dis.* 1999;22(2):107-14.
141. Département Prévention Cancer Environnement, Centre Léon Bérard. Composés organiques volatils et effets sur la santé [Internet]. *Cancer Environnement.* 2022 [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/composes-organiques-volatils-dans-lair/>
142. Directive 2010/75/UE du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010 relative aux émissions industrielles (prévention et réduction intégrées de la pollution) (refonte) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. *JO L* déc 17, 2010 p. 17-119. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/75/oj/fra>
143. Perl O, Mishor E, Ravia A, Ravreby I, Sobel N. Are humans constantly but subconsciously smelling themselves? *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 20 avr 2020;375:20190372.
144. Havlicek J, Lenochova P. Environmental Effects on Human Body Odour. In: *Chemical Signals in Vertebrates 11.* 2008. p. 199-210.
145. Richard S. Emotional contagion in humans : study of the transmission of positive emotions through endogenous and exogenous odors carried by the body [Internet] [These de

- doctorat]. Lyon 1; 2022 [cité 14 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2022LYO10045>
146. Pandey SK, Kim KH. Human body-odor components and their determination. *TrAC Trends Anal Chem.* 1 mai 2011;30(5):784-96.
147. Porter RH, Cernoch JM, Balogh RD. Odor signatures and kin recognition. *Physiol Behav.* mars 1985;34(3):445-8.
148. nationale SG Gendarmerie. La signature olfactive d'un individu : une approche qui a du nez ! [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.gendarmerie.interieur.gouv.fr/pjgn/ircgn/l-expertise-decodee/identification/la-signature-olfactive-d-un-individu-une-approche-qui-a-du-nez>
149. nationale SG Gendarmerie. L'empreinte olfactive, ou comment confondre un suspect grâce à son odeur [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.gendarmerie.interieur.gouv.fr/gendinfo/actualites/2018/l-empreinte-olfactive-ou-comment-confondre-un-suspect-grace-a-son-odeur>
150. Jha SK. Characterization of human body odor and identification of aldehydes using chemical sensor. *Rev Anal Chem* [Internet]. 1 juin 2017 [cité 4 mars 2024];36(2). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revac-2016-0028/html>
151. Taylor D, Daulby A, Grimshaw S, James G, Mercer J, Vaziri S. Characterization of the microflora of the human axilla. *Int J Cosmet Sci.* juin 2003;25(3):137-45.
152. Klačanský H. The influence of diseases on human body odor and its effect on behavior of others [Internet]. [Prague]: Univerzita Karlova; 2021 [cité 27 oct 2024]. Disponible sur: <https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/151019/130317314.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
153. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial Community Variation in Human Body Habitats Across Space and Time. *Science.* 18 déc 2009;326(5960):1694-7.
154. Baker LB. Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health. *Temp Austin.* 2019;6(3):211-59.
155. Structure des annexes cutanées. *Ann Dermatol Vénéréologie.* nov 2005;132(N° 11-C2):8S33-46.
156. Piérard-Franchimont C, Lesuisse M, Courtois J, Ritacco C, Piérard GE. Sebum Production. In: Farage MA, Miller KW, Maibach HI, éditeurs. *Textbook of Aging Skin* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017 [cité 5 mars 2024]. p. 739-51. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-662-47398-6_33
157. Martin A, Hellhammer J, Hero T, Max H, Schult J, Terstegen L. Effective prevention of stress-induced sweating and axillary malodour formation in teenagers. *Int J Cosmet Sci.* févr 2011;33(1):90-7.
158. Sato K, Sato F. Sweat secretion by human axillary apoeccrine sweat gland in vitro. *Am J Physiol.* janv 1987;252(1 Pt 2):R181-187.
159. Sato K, Leidal R, Sato F. Morphology and development of an apoeccrine sweat gland in human axillae. *Am J Physiol.* janv 1987;252(1 Pt 2):R166-180.
160. Van der Putte SC. Ultrastructure of the human anogenital « sweat » gland. *Anat Rec.* avr 1993;235(4):583-90.
161. Mitra A, Choi S, Boshier PR, Razumovskaya-Hough A, Belluomo I, Spanel P, et al. The Human Skin Volatolome: A Systematic Review of Untargeted Mass Spectrometry Analysis. *Metabolites.* 1 sept 2022;12(9):824.
162. Oxner M, Trang A, Mehta J, Forsyth C, Swanson B, Keshavarzian A, et al. The Versatility and Diagnostic Potential of VOC Profiling for Noninfectious Diseases. *BME Front.* 10 janv 2023;4:0002.

163. Miekisch W, Schubert JK, Noeldge-Schomburg GFE. Diagnostic potential of breath analysis—focus on volatile organic compounds. *Clin Chim Acta*. sept 2004;347(1-2):25-39.
164. Larousse É. urine. In: Larousse Médical [Internet]. [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/urine/16815>
165. Llambrich M, Brezmes J, Cumeras R. The untargeted urine volatilome for biomedical applications: methodology and volatilome database. *Biol Proced Online*. 1 déc 2022;24(1):20.
166. Grizzi F, Bax C, Hegazi MAAA, Lotesoriere BJ, Zanoni M, Vota P, et al. Early Detection of Prostate Cancer: The Role of Scent. *Chemosensors*. juill 2023;11(7):356.
167. Pajot-Augy É. Chapitre 8. Comment l'olfaction peut servir au diagnostic médical. In: *La chimie et les sens* [Internet]. EDP Sciences; 2018 [cité 4 mars 2024]. p. 145-60. Disponible sur: <https://www.cairn-sciences.info/la-chimie-et-les-sens--9782759821747-page-145.htm>
168. Zakrzewska M. Olfaction and prejudice : The role of body odor disgust sensitivity and disease avoidance in understanding social attitudes [Internet]. Stockholm University, Faculty of Social Sciences, Department of Psychology; 2022 [cité 5 mars 2024]. Disponible sur: <https://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:su:diva-204430>
169. Ravreby I, Snitz K, Sobel N. There is chemistry in social chemistry. *Sci Adv*. 24 juin 2022;8(25):eabn0154.
170. Olsson MJ, Lundström JN, Kimball BA, Gordon AR, Karshikoff B, Hosseini N, et al. The scent of disease: human body odor contains an early chemosensory cue of sickness. *Psychol Sci*. mars 2014;25(3):817-23.
171. docThom. Sens / Sensation - Encyclopédie médicale. In: *Vocabulaire médical* [Internet]. [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vocabulaire-medical.fr/encyclopedie/301-sens-sensation>
172. Larousse É. Définitions : sens - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/sens/72087>
173. Tran Ba Huy P. Odorat et histoire sociale. *Commun Lang*. 2000;126(1):85-107.
174. Orrière M. Ressenti des médecins généralistes vis-à-vis des patients malodorants et de leur prise en charge : étude qualitative par focus groupes [Internet]. Université de Bordeaux U.F.R. des sciences médicales; 2017. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01675748>
175. Thierry Bardin, *Les Papyrus médicaux de l'Égypte pharaonique*. Trad. intégrale et comment. (Paris : Fayard, 1995). *Rev Hist Sci*. 1997;50(4):486-486.
176. Bodiou L, Mehl V. Le corps antique et l'histoire du sensible : esquisse historiographique. *Dialogues Hist Ancienne*. 2015;S 14(Supplement14):151-68.
177. Bodiou L. Le corps du médecin hippocratique : média, instrument, vecteur sensoriel. *Hist Médecine Santé*. 15 mars 2016;(8):31-46.
178. Huángdì. In: *Wikipédia* [Internet]. 2022 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hu%C3%A1ngd%C3%AC&oldid=199919940>
179. Hoizey D, Hoizey MJ. *Histoire de la médecine chinoise*. Payot; 1988. 293 p.
180. Ma D, Wang S, Shi Y, Ni S, Tang M, Xu A. The development of traditional Chinese medicine. *J Tradit Chin Med Sci*. 1 nov 2021;8:S1-9.
181. Hong FF. History of medicine in China when medicine took an alternative path. *McGill J Med*. 2004;8(1).
182. Buchillet D. La conception des maladies de tièdeur dans la médecine chinoise. *Rev Anthropol Connaiss*. 2010;Vol 4, 1(1):195-241.
183. *Encyclopædia Universalis*. Huangdi nei jing [Houang-ti nei-king]. In: *Encyclopædia Universalis* [Internet]. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/huangdi-neijing-houang-ti-nei-king/>

184. Les 4 méthodes d'examen (Shi zhen) [Internet]. CSMTC - Médecine traditionnelle chinoise. 2020 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://csmtc.ch/les-4-methodes-dexamen-shi-zhen/>
185. Association romande des médecins acupuncteurs (AGMAR). Abrégé d'acupuncture. Editions You Feng; 2011. 344 p.
186. La métallurgie du laiton et du fer au néolithique [Internet]. MetalBlog. 2020 [cité 10 mars 2023]. Disponible sur: <https://metalblog.ctif.com/2020/01/13/la-metallurgie-du-laiton-et-du-fer-au-neolithique/>
187. L'âge du Bronze, une période historique | Cairn.info [Internet]. [cité 10 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-Annales-2005-5-page-975.htm>
188. Encyclopædia Universalis. Bronze & Fer, âges, Le bronze et l'âge du bronze. In: Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 10 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/bronze-et-fer-ages/4-le-bronze-et-l-age-du-bronze/>
189. Halioua B, Ziskind B. La médecine au temps des Pharaons [Internet]. Liana Levi. 2002 [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.librairietome7.com/livre/9782867464805-la-medecine-au-temps-des-pharaons-halioua-ziskind/>
190. La médecine en Égypte, l'origine naturelle de la maladie | Revue Acropolis [Internet]. 2015 [cité 10 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.revue-acropolis.fr/la-medecine-en-egypte-lorigine-naturelle-de-la-maladie/>
191. Ziskind B. De la magie à la médecine : guérir dans l'ancienne Egypte [Internet]. Les Généralistes-CSMF. [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <https://lesgeneralistes-csmf.fr/2015/03/13/histoire-de-la-magie-a-la-medecine-guerir-dans-lancienne-egypte/>
192. Richard MC. Pharmacognosie et traitements gynécologiques en Egypte ancienne [Internet]. Université François Rabelais / UFR des Sciences Pharmaceutiques de Tours; 2014. Disponible sur: <http://www.laboratoireanthropologieanatomiqueetdepaleopathologiedelyon.fr/THESE%20MARIE%20CAROLINE%20%20RICHARD%20%202014.pdf>
193. Jouanna J. Médecine égyptienne et médecine grecque. *Publ Académie Inscr B-lett.* 2004;15(1):1-21.
194. King H, Dasen V. *La médecine dans l'Antiquité Grecque et Romaine.* Éditions BHMS; 2008.
195. Matrice. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Matrice&oldid=180377059>
196. Bonnard JB. Male and female bodies according to Ancient Greek physicians. *Clio Women Gend Hist* [Internet]. 15 avr 2014 [cité 3 juin 2022];(37). Disponible sur: <https://journals.openedition.org/cliowgh/339>
197. Boehm I. Des odeurs au service du médecin ? Recherches galéniques sur la perception olfactive. *Pallas Rev Détudes Antiq.* 16 août 2018;(106):137-51.
198. Gitton-Ripoll V. L'odeur comme vecteur des épizooties et la mithridatisation des chevaux. *Pallas Rev Détudes Antiq.* 16 août 2018;(106):153-64.
199. CIRIS - site public [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://ciris.humanum.fr/noticetexte.php?langue=la&id=1016>
200. Thucydide : la peste à Athènes (texte grec + traduction) [Internet]. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://remacle.org/bloodwolf/textes/thucypeste.htm>
201. DIODORE DE SICILE : livre XII [Internet]. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://remacle.org/bloodwolf/historiens/diodore/livre12.htm>
202. Diodore de Sicile : Peste à Athènes en 426 [Internet]. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://remacle.org/bloodwolf/historiens/diodore/peste.htm>
203. Jouanna J. L'histoire textuelle du Corpus hippocratique. *J Savants.* 2017;2(1):195-266.

204. Corpus hippocratique. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Corpus_hippocratique&oldid=201899236
205. Dasen V. La médecine à l'époque romaine. Quoi de neuf, docteur?, Catalogue de l'exposition, Lyon, Musée gallo-romain, Lyon, 2011 (édition augmentée de l'exposition originale réalisée pour la création de l'exposition au Musée romain de Nyon, 2010). 1 janv 2011 [cité 13 mars 2023]; Disponible sur: https://www.academia.edu/38559897/La_m%C3%A9decine_%C3%A0_l_%C3%A9poque_romaine_Quoi_de_neuf_docteur_Catalogue_de_lexposition_Lyon_Mus%C3%A9_gallo_romain_Lyon_2011_%C3%A9dition_augment%C3%A9e_de_l%C3%A9dition_originale_r%C3%A9alis%C3%A9e_pour_la_cr%C3%A9ation_de_lexposition_au_Mus%C3%A9_romain_de_Nyon_2010
206. Aulus Cornelius Celsus. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Aulus_Cornelius_Celsus&oldid=199088733
207. Moulinier-Brogi L. L'examen des urines dans la médecine médiévale en terre d'Islam et en Occident. Un aperçu. *Médiév Lang Textes Hist.* 23 juin 2016;(70):25-41.
208. Rolle-Boumlie M. Fiche de lecture : L'olfaction dans la littérature [Internet]. La Casden & Vousnousils l'e-mag de l'éducation; 2016 [cité 20 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.vousnousils.fr/wp-content/uploads/2016/05/Fiche-olfaction.pdf>
209. Humbert J, Hammond K, Hathaway W, Marcoux J, O'Brien D. Trimethylaminuria: the fish-odour syndrome. *The Lancet.* 10 oct 1970;296(7676):770-1.
210. Williams H, Pembroke A. Sniffer dogs in the melanoma clinic? *The Lancet.* 1 avr 1989;333(8640):734.
211. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Halitose - Troubles dentaires. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dentaires/sympt%C3%B4mes-des-pathologies-dentaires-et-buccales/halitose>
212. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Anosmie - Affections de l'oreille, du nez et de la gorge. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/affections-de-l-oreille,-du-nez-et-de-la-gorge/prise-en-charge-du-patient-qui-pr%C3%A9sente-des-sympt%C3%B4mes-nasaux-et-pharyng%C3%A9s/anosmie>
213. Neshitov T, Etter D. Joy Milne Can Smell Parkinson's Before It Is Diagnosed. *Der Spiegel* [Internet]. 12 nov 2019 [cité 16 mars 2023]; Disponible sur: <https://www.spiegel.de/international/zeitgeist/joy-milne-can-smell-parkinson-s-before-it-is-diagnosed-a-1295601.html>
214. Kwon D. La femme qui flairait les maladies. 2023;151(2):62-4.
215. Morgan J. Joy of super smeller: sebum clues for PD diagnostics. *Lancet Neurol.* 1 févr 2016;15(2):138-9.
216. Kimball BA, Wilson DA, Wesson DW. Alterations of the volatile metabolome in mouse models of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 14 janv 2016;6(1):19495.
217. Ionescu R, Broza Y, Shaltieli H, Dvir S, Zilberman Y, Feng X, et al. Detection of Multiple Sclerosis from Exhaled Breath Using Bilayers of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Single-Wall Carbon Nanotubes. *ACS Chem Neurosci.* 2011;2(12):687-93.
218. Tisch U, Aluf Y, Ionescu R, Nakhleh M, Bassal R, Axelrod N, et al. Detection of Asymptomatic Nigrostriatal Dopaminergic Lesion in Rats by Exhaled Air Analysis Using Carbon Nanotube Sensors. *ACS Chem Neurosci.* 21 mars 2012;3(3):161-6.
219. Khatib S, Finberg JPM, Artoul F, Lavner Y, Mahmood S, Tisch U, et al. Analysis of volatile organic compounds in rats with dopaminergic lesion: Possible application for early detection of Parkinson's disease. *Neurochem Int.* oct 2014;76:82-90.
220. Finberg JPM, Aluf Y, Loboda Y, Nakhleh MK, Jeries R, Abud-Hawa M, et al. Altered Volatile Organic Compound Profile in Transgenic Rats Bearing A53T Mutation of Human α -

Synuclein: Comparison with Dopaminergic and Serotonergic Denervation. *ACS Chem Neurosci*. 21 févr 2018;9(2):291-7.

221. Emam S, Nasrollahpour M, Colarusso B, Cai X, Grant S, Kulkarni P, et al. Detection of presymptomatic Alzheimer's disease through breath biomarkers. *Alzheimers Dement Amst Neth*. 2020;12(1):e12088.

222. Tian H, Li S, Wen H, Zhang X, Li J. Volatile organic compounds fingerprinting in faeces and urine of Alzheimer's disease model SAMP8 mice by headspace-gas chromatography-ion mobility spectrometry and headspace-solid phase microextraction-gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 15 mars 2020;1614:460717.

223. Tiele A, Wicaksono A, Daulton E, Ifeakor E, Eyre V, Clarke S, et al. Breath-based non-invasive diagnosis of Alzheimer's disease: a pilot study. *J Breath Res*. 14 févr 2020;14(2):026003.

224. Fens N, van der Schee MP, Brinkman P, Sterk PJ. Exhaled breath analysis by electronic nose in airways disease. Established issues and key questions. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. juill 2013;43(7):705-15.

225. Kaloumenou M, Skotadis E, Lagopati N, Efstathopoulos E, Tsoukalas D. Breath Analysis: A Promising Tool for Disease Diagnosis—The Role of Sensors. *Sensors*. janv 2022;22(3):1238.

226. CO2 Meter [Internet]. [cité 15 avr 2023]. iAQ-2000 Indoor Air Quality (VOC) Sensor. Disponible sur: <https://www.co2meter.com/products/iaq-2000-indoor-air-quality-sensor>

227. Transistor à effet de champ à grille métal-oxyde. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 14 avr 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Transistor_%C3%A0_effet_de_champ_%C3%A0_grille_m%C3%A9tal-oxyde&oldid=201363459

228. Stott S, Broza YY, Gharra A, Wang Z, Barker RA, Haick H. The Utility of Breath Analysis in the Diagnosis and Staging of Parkinson's Disease. *J Park Dis*. 2022;12(3):993-1002.

229. Gallagher M, Wysocki CJ, Leyden JJ, Spielman AI, Sun X, Preti G. Analyses of volatile organic compounds from human skin. *Br J Dermatol*. sept 2008;159(4):780-91.

230. Sousa de Andrade B. Analysis of Skin Volatiles Using a PDMS Membrane and HS-SPME/GC-MS Methodology to Unveil Putative Biomarkers for Neurodegenerative Diseases [Internet] [Master dissertation]. [Portugal]: Universidade da Madeira; 2020. Disponible sur: https://digituma.uma.pt/bitstream/10400.13/3147/1/Tese_Beatriz%20Andrade.pdf

231. Rodríguez-Leyva I, Calderón-Garcidueñas AL, Jiménez-Capdeville ME, Rentería-Palomo AA, Hernandez-Rodriguez HG, Valdés-Rodríguez R, et al. α -Synuclein inclusions in the skin of Parkinson's disease and parkinsonism. *Ann Clin Transl Neurol*. juill 2014;1(7):471-8.

232. Makrantonaki E, Brink TC, Zampeli V, Elewa RM, Mlody B, Hossini AM, et al. Identification of biomarkers of human skin ageing in both genders. Wnt signalling - a label of skin ageing? *PLoS One*. 2012;7(11):e50393.

233. Wang N, Gibbons CH, Lafo J, Freeman R. α -Synuclein in cutaneous autonomic nerves. *Neurology*. 29 oct 2013;81(18):1604-10.

234. Rodríguez-Leyva I, Chi-Ahumada E, Calderon A, Laura A, Verónica MM, E S, et al. Presence of Phosphorylated Tau Protein in the Skin of Alzheimer's Disease Patients. *J Mol Biomark Diagn*. 20 févr 2015;S6.

235. Kvetnoř IM, Kvetnaia TV, Riadnova II, Fursov BB, Ernandes-Jago H, Blesa JR. [Expression of beta-amyloid and tau-protein in mastocytes in Alzheimer disease]. *Arkh Patol*. 2003;65(1):36-9.

236. Soininen H, Syrjänen S, Heinonen O, Neittaanmäki H, Miettinen R, Paljärvi L, et al. Amyloid beta-protein deposition in skin of patients with dementia. *Lancet Lond Engl*. 25 janv 1992;339(8787):245.
237. Okada A, Urakami K, Takahashi K, Ohno K, Sato K, Endo H. Expression of amyloid beta-protein precursor mRNAs in cultured skin fibroblasts taken from patients with dementia of the Alzheimer type. *Dement Basel Switz*. 1994;5(1):55-6.
238. Zouboulis CC, Baron JM, Böhm M, Kippenberger S, Kurzen H, Reichrath J, et al. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp Dermatol*. juin 2008;17(6):542-51.
239. Antonini A, Barone P, Marconi R, Morgante L, Zappulla S, Pontieri FE, et al. The progression of non-motor symptoms in Parkinson's disease and their contribution to motor disability and quality of life. *J Neurol*. déc 2012;259(12):2621-31.
240. Hirayama M. Sweating dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol*. déc 2006;253 Suppl 7:VII42-47.
241. Briganti S, Truglio M, Angiolillo A, Lombardo S, Leccese D, Camera E, et al. Application of Sebum Lipidomics to Biomarkers Discovery in Neurodegenerative Diseases. *Metabolites*. 29 nov 2021;11(12):819.
242. Drnovsek E, Parichenko A, Power Guerra N, Pabst J, Wunderlich K, Falkenburger B, et al. Human perception of Parkinson's disease body odor in comparison to the volatile organic compounds of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. oct 2024;127:107091.
243. Michelerio A, Tomasini CF. The Alzheimer patient from the dermatologist's point of view. *Ital J Dermatol Venereol*. août 2021;156(4):422-7.
244. Zhang JD, Le MN, Hill KJ, Cooper AA, Stuetz RM, Donald WA. Identifying robust and reliable volatile organic compounds in human sebum for biomarker discovery. *Anal Chim Acta*. 15 nov 2022;1233:340506.
245. De Pablo-Fernandez E, Gebeyehu GG, Flain L, Slater R, Frau A, Ijaz UZ, et al. The faecal metabolome and mycobiome in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. févr 2022;95:65-9.
246. Maughan MN, Best EM, Gadberry JD, Sharpes CE, Evans KL, Chue CC, et al. The Use and Potential of Biomedical Detection Dogs During a Disease Outbreak. *Front Med*. 4 avr 2022;9:848090.
247. Maa E, Arnold J, Ninedorf K, Olsen H. Canine detection of volatile organic compounds unique to human epileptic seizure. *Epilepsy Behav EB*. févr 2021;115:107690.
248. Cambau E, Poljak M. Sniffing animals as a diagnostic tool in infectious diseases. *Clin Microbiol Infect*. 1 avr 2020;26(4):431-5.
249. Piqueret B, Bourachot B, Leroy C, Devienne P, Mechta-Grigoriou F, d'Ettorre P, et al. Ants detect cancer cells through volatile organic compounds. *iScience [Internet]*. 18 mars 2022 [cité 27 mars 2023];25(3). Disponible sur: [https://www.cell.com/iscience/abstract/S2589-0042\(22\)00229-2](https://www.cell.com/iscience/abstract/S2589-0042(22)00229-2)
250. Piqueret B, Montaudon É, Devienne P, Leroy C, Marangoni E, Sandoz JC, et al. Ants act as olfactory bio-detectors of tumours in patient-derived xenograft mice. *Proc R Soc B Biol Sci*. 25 janv 2023;290(1991):20221962.
251. Poling A, Weetjens B, Cox C, Beyene N, Durgin A, Mahoney A. Tuberculosis Detection by Giant African Pouched Rats. *Behav Anal*. 2011;34(1):47-54.
252. Forissier M. Détection précoce de la maladies de Parkinson grâce à l'olfaction canine [Internet] [Diplôme d'État de Docteur Vétérinaire]. École nationale vétérinaire d'Alfort; 2021. Disponible sur: <https://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=4039>
253. Mischley L, Farahnik J. Canine Aromatic Detection of Parkinson's Disease: Can Dogs Identify Prodromal Parkinsonism?[abstract]. *MDS Meet Abstr [Internet]*. 2020 [cité 21 mars 2023]; Disponible sur: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/canine-aromatic-detection-of-parkinsons-disease-can-dogs-identify-prodromal-parkinsonism/>

254. Akehurst J. Medical Detection Dogs. 2017 [cité 19 mars 2023]. Parkinson's disease detection dogs. Disponible sur: <https://www.medicaldetectiondogs.org.uk/parkinsons-disease-detection-dogs/>
255. Akehurst J. Medical Detection Dogs. 2018 [cité 19 mars 2023]. Neurological diseases. Disponible sur: <https://www.medicaldetectiondogs.org.uk/neurological-diseases/>
256. Rooney N, Trivedi DK, Sinclair E, Doyle CW, Silverdale M, Barran P, et al. Trained dogs can detect the odour of Parkinson's Disease [Internet]. medRxiv; 2023 [cité 26 oct 2024]. p. 2023.11.01.23296924. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.11.01.23296924v1>
257. PADs [Internet]. [cité 18 mars 2023]. PADs for Parkinson's | San Juan Islands WA | Overview. Disponible sur: <https://www.padsforparkinsons.org/overview>
258. PADs [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Home | PADs for Parkinson's | San Juan Islands, WA. Disponible sur: <https://www.padsforparkinsons.org>
259. PADs [Internet]. [cité 19 mars 2023]. PADs for Parkinson's | San Juan Islands WA | How the Dogs Assist. Disponible sur: <https://www.padsforparkinsons.org/how-the-dogs-assist-with-research>
260. Movement Disorders: Volume 37, Number 9, September 2022. Mov Disord [Internet]. 2022 [cité 27 mars 2023];37(9). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.28445>
261. Rapport de vraisemblance. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Rapport_de_vraisemblance&oldid=201138093
262. Holt L, Johnston SV. From small to tall: breed-varied household pet dogs can be trained to detect Parkinson's Disease. Anim Cogn. 1 oct 2024;27(1):62.
263. Zographos M. Les chiens pour la détection d'affections médicales [Internet] [Diplôme d'État de Docteur Vétérinaire]. École nationale vétérinaire d'Alfort; 2017. Disponible sur: <https://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=2072>
264. France Alzheimer [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Des premiers signes au diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Disponible sur: <https://www.francealzheimer.org/comprendre-la-maladie/la-maladie-dalzheimer/premiers-signes-diagnostic/>
265. Horváth I, Lázár Z, Gyulai N, Kollai M, Losonczy G. Exhaled biomarkers in lung cancer. Eur Respir J. juill 2009;34(1):261-75.
266. Phillips M, Altorki N, Austin JHM, Cameron RB, Cataneo RN, Greenberg J, et al. Prediction of lung cancer using volatile biomarkers in breath. Cancer Biomark Sect Dis Markers. 2007;3(2):95-109.
267. ParK-9. ParK-9. [cité 4 avr 2023]. ParK-9. Disponible sur: <https://park-9.com/validation>
268. Gadbois S, Reeve C. The semiotic canine: scent processing dogs as research assistants in biomedical and environmental research. Dog Behav. 22 déc 2016;2(3):26-32.
269. Guest CM, Harris R, Anjum I, Concha AR, Rooney NJ. A Lesson in Standardization – Subtle Aspects of the Processing of Samples Can Greatly Affect Dogs' Learning. Front Vet Sci [Internet]. 2020 [cité 5 avr 2023];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2020.00525>
270. Rozenbaum M. Chiens renifleurs : détecter les maladies à l'odeur [Internet]. Vetitude. 2021 [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vetitude.fr/chiens-renifleurs-detecter-les-maladies-a-lodeur/>
271. Saggio G. Are Sensors and Data Processing Paving the Way to Completely Non-invasive and Not-painful Medical Tests for Widespread Screening and Diagnosis Purposes?: In: Proceedings of the 13th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies [Internet]. Valletta, Malta: SCITEPRESS - Science and Technology

- Publications; 2020 [cité 27 févr 2023]. p. 207-14. Disponible sur: <https://www.scitepress.org/DigitalLibrary/Link.aspx?doi=10.5220/0009098002070214>
272. Wojnowski W, Dymerski T, Gębicki J, Namieśnik J. Electronic Noses in Medical Diagnostics. *Curr Med Chem*. 2019;26(1):197-215.
273. Broza YY, Haick H. Biodiagnostics in an era of global pandemics—From biosensing materials to data management. *VIEW*. 2022;3(2):20200164.
274. Cao Y, Jiang L, Zhang J, Fu Y, Li Q, Fu W, et al. A fast and non-invasive artificial intelligence olfactory-like system that aids diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. mars 2024;31(3):e16167.
275. Wang J, Du W, Lei Y, Chen Y, Wang Z, Mao K, et al. Quantifying the dynamic characteristics of indoor air pollution using real-time sensors: Current status and future implication. *Environ Int*. mai 2023;175:107934.
276. Capelli L, Sironi S, Del Rosso R. Electronic Noses for Environmental Monitoring Applications. *Sensors*. nov 2014;14(11):19979-20007.
277. Makin S. Restoring smell with an electronic nose. *Nature*. juin 2022;606(7915):S12-3.
278. Seesaard T, Wongchoosuk C. Recent Progress in Electronic Noses for Fermented Foods and Beverages Applications. *Fermentation*. juill 2022;8(7):302.
279. Seesaard T, Goel N, Kumar M, Wongchoosuk C. Advances in gas sensors and electronic nose technologies for agricultural cycle applications. *Comput Electron Agric*. 1 févr 2022;193:106673.
280. CEA. CEA/De la recherche à l'industrie. CEA; 2023 [cité 8 nov 2024]. Aryballe, un nez électronique pour l'olfaction digitale. Disponible sur: <https://www.cea.fr/Pages/innovation-industrie/start-up/aryballe-nez-electronique-olfaction-digitale.aspx>
281. Nurputra DK, Kusumaatmaja A, Hakim MS, Hidayat SN, Julian T, Sumanto B, et al. Fast and noninvasive electronic nose for sniffing out COVID-19 based on exhaled breath-print recognition. *NPJ Digit Med*. 16 août 2022;5(1):115.
282. Covington JA, Marco S, Persaud KC, Schiffman SS, Nagle HT. Artificial Olfaction in the 21st Century. *IEEE Sens J*. 2021;21(11):12969.
283. Sambemana H. Adaptation d'un nez électronique pour le contrôle de la concentration et de l'humidité d'une atmosphère chargée en huile essentielle destinée à un effet thérapeutique médical [Internet] [These de doctorat]. Université de Lorraine; 2012 [cité 17 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2012LORR0054>
284. Gardner JW, Bartlett PN. A brief history of electronic noses. *Sens Actuators B Chem*. 1 mars 1994;18(1):210-1.
285. Persaud K, Dodd G. Analysis of discrimination mechanisms in the mammalian olfactory system using a model nose. *Nature*. 23 sept 1982;299(5881):352-5.
286. Kateb B, Ryan MA, Homer ML, Lara LM, Yin Y, Higa K, et al. Sniffing out cancer using the JPL electronic nose: a pilot study of a novel approach to detection and differentiation of brain cancer. *NeuroImage*. août 2009;47 Suppl 2:T5-9.
287. Deshmukh S, Bandyopadhyay R, Bhattacharyya N, Pandey RA, Jana A. Application of electronic nose for industrial odors and gaseous emissions measurement and monitoring – An overview. *Talanta*. 1 nov 2015;144:329-40.
288. Wilson AD. Diverse Applications of Electronic-Nose Technologies in Agriculture and Forestry. *Sensors*. févr 2013;13(2):2295-348.
289. WenShen J, Gang L, ZhuoJun J, JiHua W. Advances in electronic nose development for application to agricultural products. *Food Anal Methods*. 2019;12(10):2226-40.
290. Wilson AD. Review of Electronic-nose Technologies and Algorithms to Detect Hazardous Chemicals in the Environment. *Procedia Technol*. 1 janv 2012;1:453-63.

291. Wongchoosuk C, Subannajui K, Wang C, Yang Y, Güder F, Kerdcharoen T, et al. Electronic nose for toxic gas detection based on photostimulated core-shell nanowires. *RSC Adv.* 11 août 2014;4(66):35084-8.
292. Loutfi A, Coradeschi S, Mani GK, Shankar P, Rayappan JBB. Electronic noses for food quality: A review. *J Food Eng.* janv 2015;144:103-11.
293. Ghasemi-Varnamkhasti M, Mohtasebi S, Rodríguez-Méndez M, Lozano J, Razavi S, Ahmadi H. Potential application of electronic nose technology in brewery. *Trends Food Sci Technol.* 1 avr 2011;22:165-74.
294. Mamat M, Samad SA, Hannan MA. An Electronic Nose for Reliable Measurement and Correct Classification of Beverages. *Sensors.* juin 2011;11(6):6435-53.
295. Nagappan PG, Subramaniam S, Wang DY. Olfaction as a soldier-- a review of the physiology and its present and future use in the military. *Mil Med Res.* 2017;4:9.
296. Siyang S, Wongchoosuk C, Kerdcharoen T. Diabetes diagnosis by direct measurement from urine odor using electronic nose. *5th 2012 Biomed Eng Int Conf.* déc 2012;1-4.
297. AD W. Electronic-nose Applications in Forensic Science and for Analysis of Volatile Biomarkers in the Human Breath. *J Forensic Sci Criminol.* 1 mai 2014;1.
298. Farraia MV, Cavaleiro Rufo J, Paciência I, Mendes F, Delgado L, Moreira A. The electronic nose technology in clinical diagnosis: A systematic review. *Porto Biomed J.* 22 juill 2019;4(4):e42.
299. Wasilewski T, Migoń D, Gębicki J, Kamysz W. Critical review of electronic nose and tongue instruments prospects in pharmaceutical analysis. *Anal Chim Acta.* 24 oct 2019;1077:14-29.
300. Pinger M, Draf J, Lakner T, Ferdenzi C, Rouby C, Hummel T, et al. Perceived utility of electronic noses in patients with loss of smell. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* juin 2021;278(6):2155-6.
301. Lefrançois E. ECO IN'EAU, Balgobin N. CNRS - C'NANO, Carimalo J. CNRS - C'NANO, Chaneac C. Sorbonne université – C'NANO. Évaluation du potentiel d'usage des nez électroniques dans le suivi des odeurs. 2020 mai. Report No.: RECORD 18-0167/1A.
302. El Kazzy M, Weerakkody JS, Hurot C, Mathey R, Buhot A, Scaramozzino N, et al. An Overview of Artificial Olfaction Systems with a Focus on Surface Plasmon Resonance for the Analysis of Volatile Organic Compounds. *Biosensors.* août 2021;11(8):244.
303. Pajot-Augy E. L'haleine et les capteurs d'odeurs: Nouveaux outils de diagnostic médical. *médecine/sciences.* 1 févr 2019;35:123-31.
304. Lagopati N, Valamvanos TF, Proutsou V, Karachalios K, Pippa N, Gatou MA, et al. The Role of Nano-Sensors in Breath Analysis for Early and Non-Invasive Disease Diagnosis. *Chemosensors.* juin 2023;11(6):317.
305. Seesaard T, Lorwongtragool P, Kerdcharoen T. Development of Fabric-Based Chemical Gas Sensors for Use as Wearable Electronic Noses. *Sensors.* janv 2015;15(1):1885-902.
306. Arayawut O, Kerdcharoen T, Wongchoosuk C. Structures, Electronic Properties, and Gas Permeability of 3D Pillared Silicon Carbide Nanostructures. *Nanomaterials.* janv 2022;12(11):1869.
307. Kondee S, Arayawut O, Pon-On W, Wongchoosuk C. Nitrogen-doped carbon oxide quantum dots for flexible humidity sensor: Experimental and SCC-DFTB study. *Vacuum.* 1 janv 2022;195:110648.
308. Chaloeipote G, Prathumwan R, Subannajui K, Wisitsoraat A, Wongchoosuk C. 3D printed CuO semiconducting gas sensor for ammonia detection at room temperature. *Mater Sci Semicond Process.* mars 2021;123:105546.

309. Fiche identité Chimisorption - ICPEES - Université de Strasbourg [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://icpees.unistra.fr/institut/equipements/fiche-identite-chimisorption/>
310. Larousse É. Définitions : chimisorption - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/chimisorption/15366>
311. physisorption - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/physisorption>
312. Larousse É. Définitions : physisorption - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/physisorption/60633>
313. Seekaew Y, Lokavee S, Phokharatkul D, Wisitsoraat A, Kerdcharoen T, Wongchoosuk C. Low-cost and flexible printed graphene–PEDOT:PSS gas sensor for ammonia detection. *Org Electron*. 1 nov 2014;15(11):2971-81.
314. Chapter 11: Carbon nanotube and metal oxide hybrid materials for gas sensing - *Semiconductor Gas Sensors* [Book] [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.oreilly.com/library/view/semiconductor-gas-sensors/9780857092366/xhtml/B9780857092366500113.htm>
315. *Carbon-Based Nanofillers and Their Rubber Nanocomposites - 1st Edition* [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/carbon-based-nanofillers-and-their-rubber-nanocomposites/yaragalla/978-0-12-813248-7>
316. Traiwatcharanon P, Timsorn K, Wongchoosuk C. Flexible room-temperature resistive humidity sensor based on silver nanoparticles. *Mater Res Express*. août 2017;4(8):085038.
317. Vishinkin R, Haick H. Nanoscale Sensor Technologies for Disease Detection via Volatolomics. *Small Weinh Bergstr Ger*. déc 2015;11(46):6142-64.
318. Ye Z, Liu Y, Li Q. Recent Progress in Smart Electronic Nose Technologies Enabled with Machine Learning Methods. *Sensors*. 16 nov 2021;21(22):7620.
319. Kim C, Lee KK, Kang MS, Shin DM, Oh JW, Lee CS, et al. Artificial olfactory sensor technology that mimics the olfactory mechanism: a comprehensive review. *Biomater Res*. 19 août 2022;26(1):40.
320. Zhang T, Ren W, Xiao F, Li J, Zu B, Dou X. Engineered olfactory system for in vitro artificial nose. *Eng Regen*. 1 déc 2022;3(4):427-39.
321. Breathomix | Exhaled breath analysis for disease [Internet]. [cité 14 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.breathomix.com/>
322. Breath Biopsy | VOC Biomarker research | Breath Analysis | Test Development | [Internet]. 2023 [cité 14 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.owlstonemedical.com/>
323. Moshayedi AJ, Khan AS, Shuxin Y, Kuan G, Jiandong H, Soleimani M, et al. E-Nose design and structures from statistical analysis to application in robotic: a compressive review. *EAI Endorsed Trans AI Robot* [Internet]. 20 avr 2023 [cité 13 nov 2024];2. Disponible sur: <https://publications.eai.eu/index.php/airo/article/view/3056>
324. Sun F, Sun R, Yan J. Cross-Domain Active Learning for Electronic Nose Drift Compensation. *Micromachines*. 5 août 2022;13(8):1260.
325. The eNose Company [Internet]. [cité 14 nov 2024]. The eNose Company | Clarity is a breath away. Disponible sur: <https://www.enose-company.com/en/>
326. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.) [Internet]. OJ L avr 5, 2017. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/fra>

327. Règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.) [Internet]. OJ L avr 5, 2017. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj/fra>
328. OMED Health | Gut Health | Breath Tests For Sibo [Internet]. [cité 17 nov 2024]. Disponible sur: <https://omedhealth.com/>
329. Rumb | Actualités - Les dates butoirs de la transition réglementaire [Internet]. [cité 17 nov 2024]. Disponible sur: <https://rumb.fr/legacy-devices-transition-reglementaire>
330. Romain AC, Nicolas J. Long term stability of metal oxide-based gas sensors for e-nose environmental applications: An overview. *Sens Actuators B Chem.* 29 avr 2010;146(2):502-6.
331. Zhang L, Tian F, Liu S, Dang L, Peng X, Yin X. Chaotic time series prediction of E-nose sensor drift in embedded phase space. *Sens Actuators B Chem.* 1 juin 2013;182:71-9.
332. CORDIS | European Commission [Internet]. [cité 3 nov 2024]. Flairer les maladies grâce au smartphone. Disponible sur: <https://cordis.europa.eu/article/id/125183-sniffing-out-disease-with-smartphones/fr>
333. CORDIS | European Commission [Internet]. [cité 3 nov 2024]. Web portal to disseminate results, to provide background and feedback | H2020. Disponible sur: <https://cordis.europa.eu/project/id/644031/reporting>

ANNEXE 1 : Avis éthique de l'Académie nationale de médecine sur l'utilisation des biomarqueurs dans de diagnostic précoce des MND

« Marqueurs des maladies neurodégénératives : cadrage éthique »
par Pierre Le Coz⁸² – Rapport de l'Académie Nationale de Médecine (120)

- « *La multiplication des biomarqueurs participe au déploiement global d'une vision kaléidoscopique toujours plus fine du corps humain, de son intimité et de ses maladies potentielles. Avec une précision diagnostique variable, les dosages biologiques permettent de détecter des indicateurs pathologiques à l'état précoce voire pré-symptomatique. Ces avancées biotechnologiques soulèvent des questions éthiques qui tiennent au fait que les traitements n'arrivent pas à suivre le rythme des connaissances acquises. La maladie d'Alzheimer en offre une illustration prototypique. Comparé à la démarche hippocratique classique qui articule le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique, la médecine paraît ici comme « amputée » de sa 3^e dimension (qui plus est, la dimension qui importe le plus aux yeux du patient).*
- *Sur le plan des principes éthiques, un dilemme moral se pose entre, d'un côté, le **respect de l'autonomie de la personne** et, d'un autre côté, **les devoirs de bienfaisance et de non-malfaisance**.*
- *En vertu du **principe d'autonomie**, sur la base d'une plainte mnésique ou d'une anxiété incoercible liée à son état de santé « perçu », le patient peut entreprendre une démarche de consultation en vue d'être apaisé, mais aussi de pouvoir prendre des décisions éclairées concernant sa vie future (projet familial, réorganisation de sa vie professionnelle, préparation de la fin de sa vie, etc.). Cette demande du patient peut être rationnelle lorsqu'elle est motivée par une crainte lancinante liée à la récurrence d'une maladie neurodégénérative dans sa famille, par le sentiment d'avoir des « symptômes » récurrents et le souhait corrélatif de mettre fin à cette pénible incertitude. Selon les circonstances, le patient peut invoquer le fait qu'il exerce des responsabilités professionnelles mettant la vie d'autrui en danger (médecin, entrepreneur, conducteur d'engins, etc.), qu'il doit transmettre un héritage important, qu'il milite dans une association pour une fin de vie « digne », qu'il veut éviter un accident, une spoliation, etc.*
- *Si le médecin, en vertu du principe d'autonomie, se montrera à l'écoute du patient et tiendra compte de ce qui est préférable pour celui-ci, il lui incombera aussi, en vertu du **principe de bienfaisance**, de se prononcer sur l'opportunité de recourir à des biomarqueurs au vu de ses connaissances scientifiques et de son expertise clinique. Le patient est là pour parler et pour écouter. La bienfaisance comporte l'idée de « faire du bien », ce qui implique « humanité et douceur » (Spinoza) mais aussi l'idée de « bien faire », d'agir avec prudence. Selon Aristote, la prudence est une vertu qui renferme plusieurs propriétés : avoir le sens du kairós, savoir bien s'entourer, chercher le juste milieu, délibérer lentement et au cas par cas.*
- *La **prudence**, jointe à la probité, conduira souvent le médecin à faire part de son scepticisme sur les bénéfices potentiels d'un diagnostic ultra-précoce de MA, et des risques psychologiques pour le « patient » d'avoir à vivre pendant des années dans l'attente d'une possible expression de la « maladie ». Il signalera à la personne anxieuse que l'apaisement visé n'est pas garanti puisque les dosages ne permettront pas d'établir le diagnostic avec certitude. Et quand bien même des biomarqueurs combinés établiraient avec exactitude un risque accru de développer la maladie*

⁸² Pr Pierre Le Coz, Professeur de philosophie à Aix-Marseille Université (2012 à aujourd'hui)

redoutée, de nouvelles incertitudes surgiront dans l'esprit du patient concernant le moment et la sévérité de ses manifestations cliniques.

- *En cas de résultats suspects, le **principe de non-malfaisance** sera malmené car le patient ressentira une souffrance cuisante, alors même qu'il ne développera peut-être jamais la maladie. Ce ne sera pas la maladie qui le rendra « malade » mais la médecine. Il se trouvera exposé à des épisodes d'anxiété, à des conduites suicidaires rampantes, au risque d'une hyper-focalisation sur son état de santé. La révélation de son statut aura un impact négatif sur les apparentés, détenteurs inquiétés d'une information non sollicitée.*

>> En résumé, il conviendrait de déconseiller les dosages biologiques, même si cette règle générale peut s'accommoder de dérogations au cas par cas. L'autonomie est l'un des principes de l'éthique mais l'éthique ne se résume pas au respect de l'autonomie (sauf à faire disparaître l'idée même de « dilemme moral »).

- *S'agissant des **essais cliniques**, ils posent un autre problème éthique car la société s'invite dans la partie avec des intérêts non moins légitimes que ceux des individus. Il ne paraît pas contraire à l'éthique que des participants assument librement des risques, dès lors que la maladie à traiter constitue un grave problème de santé publique. Si le participant accepte d'entrer dans une cohorte, en tant que **volontaire sain**, il devrait être indemnisé, conformément à la législation en vigueur. Le **principe de proportionnalité** requiert qu'il soit **substantiellement dédommagé** au vu du risque lié à la connaissance de son statut de « malade en puissance ». Les associations de patients devraient être impliquées dans le dispositif d'indemnisation. Une autre possibilité est que le participant ne soit pas informé des résultats (méthode du double aveugle). »*

ANNEXE 2 : Revue systématique de la littérature

Tableau 9 – Résumé de la recherche systématique de la littérature effectuée dans PubMed pour cette thèse

Search	Query	Items found Sept. 23	Items found Sept. 24
#1	Search (Volatile[tiab] OR exhaled[tiab] OR scent[tiab] OR odor[tiab] OR smell[tiab] OR volatilome[tiab] OR volatolome[tiab]) AND (Parkinson[All Fields] OR Alzheimer[All Fields] OR neurodegenerative[All Fields]) AND (Detection[All Fields] OR diagnosis[All Fields] OR screening[All Fields])	1026 results	1108 results
#2	Search (Volatile[tiab] OR exhaled[tiab] OR scent[tiab] OR odor[tiab] OR smell[tiab] OR volatilome[tiab] OR volatolome[tiab]) AND (Parkinson[All Fields] OR Alzheimer[All Fields] OR neurodegenerative[All Fields]) AND (Detection[All Fields] OR diagnosis[All Fields] OR screening[All Fields]) NOT (olfactory[All Fields] OR hyposmia[All Fields] OR microsmia[All Fields] OR anosmia[All Fields])	6 results	133 results
#3	Search (“Volatile”[tiab] OR exhaled[tiab] OR “scent detection”[All Fields] OR “body odor”[All Fields] OR smell[tiab] OR volatilome[tiab] OR volatolome[tiab]) AND (Parkinson[All Fields] OR Alzheimer[All Fields] OR neurodegenerative[All Fields]) AND (Diagnosis[All Fields] OR screening[All Fields]) NOT (olfactory[tiab] OR hyposmia[All Fields] OR microsmia[All Fields] OR anosmia[All Fields])	203 results	221 results
#4	Search (“Volatile”[tiab] OR “electronic nose”[All Fields] OR “scent detection”[All Fields] OR “canine detection”[All Fields] OR smell[tiab] OR volatilome[tiab] OR volatolome[tiab]) AND (Parkinson[All Fields] OR Alzheimer[All Fields] OR neurodegenerative[All Fields]) NOT (olfactory[tiab] OR hyposmia[All Fields] OR microsmia[All Fields] OR anosmia[All Fields] OR “loss of smell”[All Fields] OR “smell identification test”[All Fields])	347 results	401 results
#5	Search ((parkinson[Title/Abstract]) OR (alzheimer[Title/Abstract])) AND (volatile[Title/Abstract])	157 results	182 results

Les études traitant du diagnostic olfactif de la MA et de la MP incluses dans cette thèse ont été sélectionnées de manière rigoureuse et méthodique. La recherche bibliographique a été effectuée sur PubMed en septembre 2023 puis de nouveau en septembre 2024 (Tableau 9). La sélection des études pertinentes s'est faite manuellement, en lisant les titres et résumés (abstracts) de chacun des articles des résultats de mes recherches #2, #3 et #5 (Tableau 9). La majorité des études examinées et sélectionnées ont été publiées entre 2012 et 2024.

Listes des articles sélectionnés

Etudes non-cliniques :

- Tisch U, Aluf Y, Ionescu R, et al. Detection of asymptomatic nigrostriatal dopaminergic lesion in rats by exhaled air analysis using carbon nanotube sensors. *ACS Chem Neurosci*. 2012;3(3):161-166. doi:10.1021/cn200093r
- Khatib S, Finberg JP, Artoul F, et al. Analysis of volatile organic compounds in rats with dopaminergic lesion: Possible application for early detection of Parkinson's disease. *Neurochem Int*. 2014;76:82-90. doi:10.1016/j.neuint.2014.06.016

- Kimball BA, Wilson DA, Wesson DW. Alterations of the volatile metabolome in mouse models of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2016;6:19495. Published 2016 Jan 14. doi:10.1038/srep19495
- Finberg JPM, Aluf Y, Loboda Y, et al. Altered Volatile Organic Compound Profile in Transgenic Rats Bearing A53T Mutation of Human α -Synuclein: Comparison with Dopaminergic and Serotonergic Denervation. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(2):291-297. doi:10.1021/acschemneuro.7b00318
- Emam S, Nasrollahpour M, Colarusso B, et al. Detection of presymptomatic Alzheimer's disease through breath biomarkers. *Alzheimers Dement (Amst).* 2020;12(1):e12088. Published 2020 Oct 14. doi:10.1002/dad2.12088
- Tian H, Li S, Wen H, Zhang X, Li J. Volatile organic compounds fingerprinting in faeces and urine of Alzheimer's disease model SAMP8 mice by headspace-gas chromatography-ion mobility spectrometry and headspace-solid phase microextraction-gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2020;1614:460717. doi:10.1016/j.chroma.2019.460717

Etudes cliniques :

- Tisch UM, Schlesinger I, Ionescu R, Nassar M, Axelrod N, Robertman D, et al. Detection of Alzheimer's and Parkinson's disease from exhaled breath using nanomaterial-based sensors. *Nanomed.* 15 oct 2013;8(1):43-56.
- Mazzatenta A, Pokorski M, Sartucci F, Domenici L, Di Giulio C. Volatile organic compounds (VOCs) fingerprint of Alzheimer's disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2015;209:81-84. doi:10.1016/j.resp.2014.10.001
- Bach JP, Gold M, Mengel D, Hattesoehl A, Lubbe D, Schmid S, et al. Measuring Compounds in Exhaled Air to Detect Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *PLOS ONE.* 13 juill 2015;10(7):e0132227.
- Nakhleh MK, Badarny S, Winer R, Jeries R, Finberg J, Haick H. Distinguishing idiopathic Parkinson's disease from other parkinsonian syndromes by breath test. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(2):150-153. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.11.023
- Morgan J. Joy of super smeller: sebum clues for PD diagnostics. *Lancet Neurol.* 2016;15(2):138-139. doi:10.1016/S1474-4422(15)00396-8
- Nakhleh MK, Amal H, Jeries R, et al. Diagnosis and Classification of 17 Diseases from 1404 Subjects via Pattern Analysis of Exhaled Molecules. *ACS Nano.* 2017;11(1):112-125. doi:10.1021/acs.nano.6b04930 (epub published in 2016)
- Lau HC, Yu JB, Lee HW, Huh JS, Lim JO. Investigation of Exhaled Breath Samples from Patients with Alzheimer's Disease Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry and an Exhaled Breath Sensor System. *Sensors.* août 2017;17(8):1783.
- Finberg JPM, Schwartz M, Jeries R, et al. Sensor Array for Detection of Early Stage Parkinson's Disease before Medication. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(11):2548-2553. doi:10.1021/acschemneuro.8b00245
- Trivedi DK, Sinclair E, Xu Y, et al. Discovery of Volatile Biomarkers of Parkinson's Disease from Sebum. *ACS Cent Sci.* 2019;5(4):599-606. doi:10.1021/acscentsci.8b00879
- Tiele A, Wicaksono A, Daulton E, et al. Breath-based non-invasive diagnosis of Alzheimer's disease: a pilot study. *J Breath Res.* 2020;14(2):026003. Published 2020 Feb 14. doi:10.1088/1752-7163/ab6016
- Sinclair E, Walton-Doyle C, Sarkar D, et al. Validating Differential Volatilome Profiles in Parkinson's Disease. *ACS Cent Sci.* 2021;7(2):300-306. doi:10.1021/acscentsci.0c01028
- Sinclair E, Trivedi DK, Sarkar D, Walton-Doyle C, Milne J, Kunath T, et al.

- Metabolomics of sebum reveals lipid dysregulation in Parkinson's disease. *Nat Commun.* 11 mars 2021;12(1):1592.
- Briganti S, Truglio M, Angiolillo A, Lombardo S, Leccese D, Camera E, et al. Application of Sebum Lipidomics to Biomarkers Discovery in Neurodegenerative Diseases. *Metabolites.* 29 nov 2021;11(12):819.
 - Fu W, Xu L, Yu Q, et al. Artificial Intelligent Olfactory System for the Diagnosis of Parkinson's Disease. *ACS Omega.* 2022;7(5):4001-4010. Published 2022 Jan 26. doi:10.1021/acsomega.1c05060
 - Gao CQ, Wang SN, Wang MM, et al. Sensitivity of Sniffer Dogs for a Diagnosis of Parkinson's Disease: A Diagnostic Accuracy Study. *Mov Disord.* 2022;37(9):1807-1816. doi:10.1002/mds.29180
 - De Pablo-Fernandez E, Gebeyehu GG, Flain L, et al. The faecal metabolome and mycobiome in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022;95:65-69. doi:10.1016/j.parkreldis.2022.01.005
 - Stott S, Broza YY, Gharra A, Wang Z, Barker RA, Haick H. The Utility of Breath Analysis in the Diagnosis and Staging of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(3):993-1002. doi:10.3233/JPD-213133
 - Ubeda C, Vázquez-Carretero MD, Luque-Tirado A, et al. Fecal Volatile Organic Compounds and Microbiota Associated with the Progression of Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):707. Published 2022 Dec 31. doi:10.3390/ijms24010707
 - Drnovsek E, Parichenko A, Power Guerra N, et al. Human perception of Parkinson's disease body odor in comparison to the volatile organic compounds of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2024;127:107091. doi:10.1016/j.parkreldis.2024.107091
 - Cao Y, Jiang L, Zhang J, et al. A fast and non-invasive artificial intelligence olfactory-like system that aids diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2024;31(3):e16167. doi:10.1111/ene.16167
 - Holt L, Johnston SV. From small to tall: breed-varied household pet dogs can be trained to detect Parkinson's Disease. *Anim Cogn.* 2024;27(1):62. Published 2024 Oct 1. doi:10.1007/s10071-024-01902-5

Tableau 10 – Résumé des études incluses explorant le diagnostic olfactif de la MA et de la MP

Référence	Sujets de l'étude	Échantillon / Source de COVs	Méthodes analytiques / Type de « nez »	Résultats / candidats biomarqueurs volatils
Études non-cliniques				
Tisch et al., 2012 (218)	19 sujets : Rats Sprague-Dawley, mâles 10 avec lésions dopaminergiques (6-OHDA injecté dans la <i>substantia nigra</i>) et 9 rats témoins (Sham)	Haleine	RN-CNTs GC-MS-SPME	Sensibilité : 80% Spécificité : 100% Précision : 90% 6 COVs augmentés chez les rats 6-OHDA : Styrene ; 3,7-Dimethyl-decane ; 5-Ethyl-2-methyl-octane ; 2,4-Dimethyl-heptane ; 2,3,5-Trimethyl-hexane et Hexadecane
Khatib et al., 2014 (219)	28 sujets : Rats Sprague-Dawley 11 6-OHDA, 8 DSP-4 et 9 Sham	Sang	GC-MS-SPME	6-OHDA vs. Sham : Augmentation significative de 1-octène-3-ol (+70%) et de 2-éthylhexanol (+171%) et cis-4-undécène L'octène-3-ol est cytotoxique.
		Homogénat de tissu striatal		6-OHDA vs. Sham : Diminution de 1-octène-3-ol (-50%), n-hexanol (-53%), 2-octène-1-ol (-54%), méthylbenzoate (-87%) et méthylpalmitate (-45%).
Kimball et al., 2016 (216)	68 sujets : 3 lignées de souris Tg APP (gène précurseur de l'amyloïde) : 12 Tg2576, 10 TgCRND8, 12 APPLd2 et 34 contrôles non transgénique (NTg), âgées de 2 à 23 mois.	Urine	HS-GC-MS Analyse multivariée (Metalign™ et MSClust™)	Tg APP vs. NTg : Précision > 84 % (taux d'erreur de validation croisée < 16%) Potentiels biomarqueurs identifiés : phénylacétone (augmenté) et 1-octen-3-ol Des altérations spécifiques et reproductibles des COVs urinaires sont associées au génotype APP
Finberg et al., 2018 (220)	46 sujets : Rats Sprague-Dawley, mâles Modèles animal (âgés de 17 semaines) :	Haleine	NMVS (CNTs et GNPs) AFD	Tg (A53T) vs. WT : Sensibilité 100% Spécificité 90% Précision 94% 6-OHDA vs. Sham : Sensibilité, spécificité et précision ≥ 80%

	10 rats Tg (portant la mutation A53T sur le gène SNCA de l' α -synucléine humaine) et 10 WT (contrôles) Modèle de dénervation neuronale : 8 rats 5,7-DHT, 10 rats 6-OHDA et 8 rats Sham (contrôles)	Homogénat striatal (tissu cérébral)	GC-MS	L'hexanal, l'hexanol et le 2,3-octanedione sont présents chez les témoins WT mais absents chez les rats Tg Présence exclusive de 1-heptyl-2-méthyl cyclopropane chez les rats Tg
		Sang	GC-MS	Teneur accrue en 3-octen-1-ol et 4-chloro-3-méthylphénol dans le sang des rats Tg
Emam et al., 2020 (221)	11 sujets : 3 rats APOE4 (12 mois), 4 rats WT (contrôles, 4 mois, alimentation normale) et 4 rats HFHS (contrôles, 12 mois, alimentation riche en graisse et sucre)	Haleine	Capteurs de gaz MIP-Graphène, analyse en temps réel par Bluetooth (sensibilité jusqu'à 1ppq pour certains COVs)	Détection APOE4 : Sensibilité, spécificité et précision de 100% Identification de 3 biomarqueurs : hydroxytoluène butylé (BHT), acide pivalique, 2,3-diméthylheptane Seuls les rats APOE4 ont été testés positifs à plusieurs petits hydrocarbures (forte concentration en BHT) et ont présenté un couplage fonctionnel réduit dans les circuits hippocampique
Tian et al., 2020 (222)	24 sujets : 16 modèles murins MA (SAMP8) et 8CS (SAMR1) ; mâles.	Urine	HS-GC-IMS HS-SPME-GC-MS PLS-DA	HS-GC-IMS : Précision > 95% (urine) Plus 100 COVs retrouvés dans les urines : acides gras à chaînes courtes, aldéhydes, esters semblent les plus pertinents Plus de 200 COVs retrouvés dans les selles
		Selles		HS-SPME-GC-MS : 146 COVs identifiées dans les selles 88 COVs identifiés dans les urines COVs « signatures » associés à MA : hydrocarbures, cétones, aldéhydes
Études cliniques				
Tisch et al., 2013 (8)	57 sujets non fumeurs : 30MP (37-82 ans), 15MA (51-81 ans) et 12CS (51-73 ans)	Haleine	NMVS (RN-CNTs et GNPs) AFD GC-MS-SPME	MA vs. CS : Sensibilité 93% Spécificité 75% Précision 85% MP vs. CS : Sensibilité 70%

				<p>Spécificité 100% Précision 79%</p> <p>MA vs. MP : Sensibilité 80% Spécificité 87% Précision 84%</p> <p>Potentiels biomarqueurs identifiés par GC-MS, mais non directement corrélés aux réponses des capteurs : 24 COVs pour MA (styrène, 1-méthyl-2-(1-méthylethyl) -benzene, 4-méthyl-octane, 2,6,10-triméthyl-dodecane, 3,7-diméthyl-dodecane, Butylated hydroxytoluene, 2,4-diméthyl-1-heptène, 2,3-diméthyl-heptane, Propyl-benzene, 2,2,4,6,6-pentaméthyl-heptane, 2,5,6-triméthyl-octane, 5-éthyl-2-méthyl-octane, 2,6,10,14-tétraméthyl-hexadecane, 3,7-diméthyl-propanoate (E)-2,6-octadien-1-ol, 2,3,5-triméthyl-hexane, (1-méthylethyl) benzene, (1-méthylpropyl) cyclooctane, 2,2-diméthylpropanoic acid, 2-éthylhexyl tétradécyl ester oxalic acid, 2-butyl-1-octanol, Dodecane, 1-chloro-nonadecane, 3-éthyl-2,2-diméthylpentane, 1,1'-oxybis-octane) et 7 COVs pour MP (styrene, 2,3,6,7-tétraméthyl-octane, butylated hydroxytoluene, 5-éthyl-2-méthyl-octane, decaméthyl-cyclopentasiloxane, éthylbenzene, 1-méthyl-3-(1-méthylethyl)benzene).</p>
Mazzatenta et al., 2015 (6)	59 sujets : 15MA (59-95 ans) et 44CS (19-105 ans)	Haleine	iAQ-2000 à base de capteurs MOS avec une plage de détection de 450 à 2000 ppm d'équivalents CO ₂ , analyse en temps réel	<p>Distribution de fréquence des COVs : MA (r² = 0,56) et CS (r² = 0,98) Différences significatives entre MA et CS des paramètres respiratoires (fréquence et amplitude) et des empreintes olfactives (quantité moyenne de COVs diminuée dans la MA).</p>

Bach et al., 2015 (7)	106 sujets (53 + 53) Première population étudiée : 18MA, 19CS et 16MP ; Seconde population étudiée : 21MA, 16 CS et 16MP	Haleine	C-320 (nez électronique, Smiths Detection Group Ltd., Watford, UK) PCA et ADL pour la classification IMS (et arbre de décision)	C-320 : MA vs. CS Précision 69,8% Sensibilité 68,7% Spécificité 71,3% MA vs. MP Précision 84% Sensibilité 80% Spécificité 87% MP vs. CS Précision 79% Sensibilité 70% Spécificité 100% IMS : Différences significatives observées dans les empreintes olfactives de 5 COVs. Création d'un arbre de décision incluant 4 COVs (dont le 1-butanol et le 2-méthylfurane) : MA vs. CS Précision 94% (erreur pour 3MA sur 53 sujets) MA/MP vs. CS Précision 94% Sensibilité 95% Spécificité 94%
	Modèle animal, 8 souris : 4 transgéniques CRND8 et 4 non transgéniques (CS)	Lysats pulmonaires	ELISA pour mesurer l'A β	Niveaux augmentés d'A β détectée par ELISA dans le lysat pulmonaire des souris MA. Aucune corrélation directe significative trouvée avec les COVs issus des échantillons d'haleine humains
Nakhleh et al., 2015 (101)	97 sujets : 44MPi, 16non-MPi (autres syndromes parkinsoniens) et 37CS	Haleine	NMVS (RN-CNTs et GNPs) AFD et K-fold GC-MS	Discrimination basée sur des profils de COVs globaux (pas de biomarqueur spécifique identifié) Non MPi vs. MPi : Population entraînement Sensibilité 88% Précision 88% AUC 88% Population validation Sensibilité 81% Précision 81% VPN 92% Non-MPi vs. CS : Entraînement Sensibilité 94%

				<p>Spécificité 81% Précision 85% VPN 97%</p> <p>Validation Sensibilité 81% Spécificité 76% Précision 78% VPN 90% AUC 85%</p> <p>Pas d'influence des traitements par L-Dopa ou IMAO-B</p>
Morgan et al., 2016 (215)	12 sujets : 6MP, 6CS.	Sébum / sueur (T-shirts)	Nez humain (hyperosmie) MS	<p>100% de précision.</p> <p>6 COVs distinctifs de MP identifiés, dont des molécules acryliques.</p>
Nakhleh et al., 2017 (19)	<p>1404 sujets : 813 patients atteints de 17 maladies différentes (dont 60MPi ou MP) et 591CS.</p> <p>Âges moyens : 55 ans +/- 10 ans</p>	Haleine	<p>AI NMVS (RN-CNTs et GNPs) + ML</p> <p>GC-MS</p>	<p>Précision moyenne globale : 86% (entre les 17 maladies et les CS)</p> <p>Chaque maladie a sa propre empreinte respiratoire distincte, indépendamment des facteurs confondants (âge, sexe, tabagisme, méthodes,...).</p> <p>13 COVs (dont l'acétone, le nonanal, l'éthylbenzène, le toluène, l'isoprène et l'undécane) qui diffèrent en abondance selon les maladies ont pu être identifiés.</p> <p>MPi : Précision 86% Sensibilité 87% Spécificité 85%</p> <p>MP : Précision 78% Sensibilité 80% Spécificité 76%</p> <p>Les COVs associés à la MP incluent l'acétone, le nonanal et l'isoprène, avec des différences significatives entre MP, MPi et CS.</p>
Lau et al., 2017 (36)	60 sujets : 20MP (72 ans +/- 7 ans, 30% d'hommes) ;	Haleine	Deux systèmes de capteurs de gaz fabrication maison	<p>Système A : meilleure précision avec une variance expliquée de 96,64% (PCA)</p>

	20 MA (74 ans +/- 7 ans, 50% d'hommes) ; 20CS (67 ans +/- 7 ans, 25% d'hommes)		(A et D) composés de capteurs MOS PCA, <i>Sammon's mapping</i> et une combinaison des deux SPME-GC-MS	Système D : variance de 98,16% Précision élevée pour les deux systèmes. Différences significatives des réponses normalisées entre groupes. COVs identifiés : le 1-phénanthérol et l'éthyl 3-cyano-2,3-bis (2,5,-diméthyl-3-thiényl)-acrylate, présentent un % de surface supérieur dans le groupe MA par rapport aux groupes MP et témoin.
Finberg et al., 2018 (23)	48 sujets : 29MP (<i>de novo</i> , naïfs) et 19CS. Âges moyens : MP 66,2 ans ; CS 61,6 ans.	Haleine	Réseaux de capteurs de gaz (RN-CNTs/GNP) GC-MS AFD	RN-CNTs/GNP : Sensibilité 79% Spécificité 84% Précision 81 % AUC 0,86 TCS : Sensibilité 93 % Spécificité 90 % Précision 92 % UPSIT (test olfactif) : Sensibilité 62 % Spécificité 89 % Précision 73 % Pas de biomarqueurs identifiés par GC-MS.
Trivedi et al., 2019 (37)	64 sujets: 43MP (mix traités/naïfs) et 21CS.	Sébum	TD-GC-MS Nez humain « Super Smeller » (hyperosmie) Olfactogramme	Des niveaux modifiés d'aldéhyde périllique et d'eicosane, ont été décrits comme étant similaires à l'odeur de la MP par le « Super Smeller » Classification des MP vs CS en utilisant le modèle PLS-DA. Précision : 90%
Tiele et al., 2019 (223)	100 sujets : 25MCI, 25MA et 50CS Âges moyens : MCI 72,2 ans ; MA 77,5 ans ; CS 71,2 ans.	Haleine	GC-IMS (instrument : BreathSpec, G.A.S., Dortmund, Allemagne)	MCI vs. CS : AUC 0,77 ; sensibilité 0,68 ; spécificité 0,80. MA vs. CS : AUC 0,83 ; sensibilité 0,60 ; spécificité 0,96. MCI vs. MA : AUC 0,70 ; sensibilité 0,60 ; spécificité 0,84.

				Analyse des COVs, 6 composés discriminants identifiés : acétone, 2-propanol, 2-butanone, hexanal, heptanal et 1-butanol.
Sinclair et al., 2021 (a) (38)	129 sujets : 100MP (mix 83 traités/17 naïfs), 29CS.	Sébum	(DHS)TD-GC-MS	Modèle PLS-DA. Précision de classification : 84.4% MP vs. CS. Huit COVs caractéristiques identifiés avec des VIP scores > 1 et significatifs ($p < 0,05$) augmentés chez les MP. L'octadécanal et l'eicosane, ont donné une similarité spectrale élevée (MF > 90),
Sinclair et al., 2021 (b) (90)	274 sujets : 80MP naïfs (69 +/-9 ans), 138MP traités (70 +/- 8 ans), 56CS (54 +/- 14 ans).	Sébum	LC-MS Analyse PLS-DA et enrichissement des voies métaboliques.	Sensibilité et spécificité modérées pour différencier MP vs. CS (AUC=0,85). Identification de 10 métabolites communs aux MP traités et naïfs. L'analyse montre des altérations du métabolisme lipidique liées à la carnitine, au métabolisme des sphingolipides, au métabolisme de l'acide arachidonique et à la biosynthèse des acides gras non significativement influencés par les traitements.
Briganti et al., 2021 (241)	64 sujets : 20MA, 20MP, 24CS appariés en âge et sexe ; âge moyen 70-80 ans. Exclusion de maladies dermatologiques et autres affections systémiques.	Sébum	GC-MS et TLC Analyse statistique ANOVA-SCA	Les patients MP montraient une augmentation des lipides (hyperactivation de la sécrétion de sébum). Le sébum des patients MA présentait des niveaux plus faibles de certains composants (dont la vitamine E) que chez les CS. La composition du sébum pourrait donc

				être un marqueur de distinction des MND.
Fu et al., 2022 (24)	87 sujets : 43MP ([64 +/-11 ans], parmi eux, 31MP ont servi à construire le schéma odorant de la MP ; 12MP ont servi à évaluer ce modèle) et 44CS (64 +/- 16 ans)	Sébum	AIO : GC + SAW + algorithmes d'apprentissage automatique intégrés (<i>machine learning</i> , ML) : RF, KNN, NB, SVM, AB	COVs identifiés comme significativement différents dans les MP et les CS : octanal, acétate d'hexyle et aldéhyde périllique. Précision : 70,8 %. Meilleure précision obtenue avec NB (0,846) et AB (0,855). Spécificité et sensibilité les plus élevées des cinq classificateurs : 91,6% pour NB et 91,7% pour RF et KNN.
Gao et al., 2022 (40)	985 sujets : 109MP traités et 654CS ; 37MP naïfs et 185CS	Sébum	Chiens détecteurs « nez » canin : 3 malinois entraînés 1,5-2 ans à identifier la MP	Pour MP traités : Sensibilité 91% Spécificité 95% Pour MP naïfs : Sensibilité : 89% Spécificité : 86% Précision globale : jusqu'à 96%
De Pablo-Fernandez et al., 2022 (245)	85 sujets : 35MP et 50CS (35 groupe 1 ; 15 groupe 2)	Selles	HS-SPME-GC-MS Séquençage ARNr 18S pour le mycobiome	18 COVs fécaux significativement associés à la MP (par ex. 1,3-ditert-butylbenzène, butan-2-one, 3-méthylsulfanylpropanal) ; COVs augmentés chez MP: 1,3-ditert-butylbenzène, β -pinène ; COVs réduits chez MP : certains acides gras à chaîne courte (butanoïque). Mycobiome : Augmentation des genres fongiques <i>Hanseniaspora</i> , <i>Kazachstania</i> , <i>Tremellaceae</i> non cultivés et <i>Penicillium</i> . Diminution de <i>Saccharomyces</i> ; corrélations entre <i>Torulasporea</i> et β -pinène, association à la MP.
Stott et al., 2022 (228)	214 sujets :	Haleine	TD-Nose (NMVS RN-CNTs et GNPs) hors ligne	Précision de classification hors ligne : 73,6%-95.6%

	177MP (mix traités/non traités), 37CS.		NaNose® connecté GC-MS	(sensibilité : 77% ; spécificité : 73%). Précision de classification connectée : 33,5%-82,4%. 29 COVs spécifiques MP identifiés, dont 11 principaux. Le pentane, le propanal, l'isoprène et l'acétone étaient plus élevés dans les stades avancés de MP.
Ubeda et al., 2023 (39)	22 sujets : 12MA (4 par stade GDS-3, GDS-4, GDS-5) ; 10 CS ; âgés de 55 à 85 ans.	Selles	HS-SPME-GC-MS	Identification de 84 COVs dont 29 principaux (ex. acides gras à chaîne courtes) et 11 candidats biomarqueurs associés à la MA, avec une sensibilité accrue dans les acides pour les stades avancés. COVs augmentés chez les MA: acide acétique, propanoïque, butanoïque, pentanoïque, hexanoïque, heptanoïque, butanol, 3-phényl-propanol ; COVs diminués chez les MA : 4-éthyl-phénol, dodecanol, benzaldéhyde, dodecanal, terpénoïdes (gamma-bergamotène, beta-bisabolène).
Cao et al., 2024 (274)	250 sujets : 121MP (65,7 +/- 8,3 ans) et 129CS (63,6 +/- 10,6 ans). Âgés de 45 à 85 ans, selon les critères de la UK Brain Bank.	Sébum	AIO (GC + SAW + ML [GBDT, RF ou XGB])	Sensibilité : 83,33% Spécificité : 84,00% AUC : 0,893 (modèle GBDT, qui a donné les meilleurs résultats) Identification de pics de COVs spécifiques (différences significatives entre MP et CS) entre 5 et 12 secondes.
Drnovsek et al., 2024 (242)	34 sujets : 19MP, 15CS.	Sébum / sueur (T-shirts)	Nez humain (26 jeunes femmes [18-40 ans] familiarisées avec l'odeur de la MP)	OC MP jugée plus musquée, forte, malodorante, désagréable que OC CS et MP artificielle.

			Comparaison de des odeurs corporelles (OC) avec une odeur artificielle de MP composée de 4 COVs (aldéhyde périllique, acide hippurique, eicosane, octadecanal) dilués en 1,2-propanediol.	Plus de 80 % des femmes capables de distinguer OC MP vs. OC artificielle MP. 50% des femmes capables de distinguer OC CS vs. OC MP.
Holt et Johnston, 2024 (262)	74 sujets : 43MP (mix traités lévodopa/non traités lévodopa) et 31CS. 4553 échantillons prélevés sur 2 ans.	Sébum (T-shirts puis gaze de coton)	Chiens détecteur « nez » canin : 23 chiens entraînés sur 200 jours de races, âges, tailles et expériences environnementales différentes (maîtres des chiens en « aveugle ».)	Sensibilité moyenne (collective) : 89% Spécificité moyenne (collective) : 87% pour distinguer échantillons MP et CS. 10 chiens de « haut niveau » ont obtenu 90% ou plus en sensibilité et spécificité. Les médicaments antiparkinsoniens (lévodopa) n'ont pas influés les performances des chiens. La transition vers les gazes de coton a initialement réduit la sensibilité avant adaptation des chiens en quelques mois.

Abréviations :

5,7-DHT : 5,7-dihydroxytryptamine (neurotoxique induisant des lésions dans les neurones sérotoninergiques, utilisé pour créer des modèles animaux de la MP)

6-OHDA : 6-Hydroxydopamine (neurotoxique utilisé pour créer des modèles animaux de la MP)

A β : bêta-amyloïde

AB : *AdaBoost* (*boosting* adaptatif), méthode qui combine plusieurs modèles faibles pour créer un classificateur robuste

ADL : Analyse discriminante linéaire

AFD : Analyse factorielle discriminante

AI : *Artificial Intelligence* (Intelligence artificielle)

AIO : *Artificial Intelligent Olfactory system* (Chromatographie en phase gazeuse rapide couplées à un capteur d'ondes acoustiques de surface avec algorithmes d'apprentissage automatique intégrés)

ANOVA-SCA : *Analysis of variance* (ANOVA)-*Simultaneous Component Analysis* (SCA) (Analyse de la variance-Analyse en composante simultanées)

APOE4 : Gène de l'Human apolipoprotein E4

AUC : *Area Under the Curve* (Aire sous la courbe)

BGDT : *Boosted Gradient Decision Tree* (Arbre de décision à gradient boosté, c'est-à-dire, avec optimisation par gradient)

C-320 : Nez électronique Cyranose-320®

COVs : Composés organiques volatils

CRND8 : Lignée de souris transgéniques utilisées comme modèle animal pour étudier la MA. Ces souris exprime une forme mutée du gène humain codant pour la protéine précurseur de l'amyloïde (*Amyloid Precursor Protein*, APP).

CS : Contrôles sains

DHS : *Dynamic Head space* (Espace de tête dynamique)

DSP-4 : N-(2-chloroéthyl)-N-éthyl-2-bromobenzylamine (neurotoxine noradrénergique utilisée pour créer des modèles animaux de MND)

GC : Chromatographie en phase gazeuse

GDS : Echelle globale de détérioration (échelle de Reisberg)

GNPs : *Gold Nanoparticles* (Nanoparticules d'or)

HFHS : *high fat high sugar* (Régime alimentaire)
 HS : *Head space* (Espace de tête)
 iAQ-2000 : Applied Sensor (Warren, NJ), appareil conçu pour évaluer la qualité de l'air en détectant la concentration des COVs qui se trouvent dans la fumée, les odeurs de cuisine, la bio-effluence et les polluants
 IMAO-B : inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B
 IMS : Spectrométrie de mobilité ionique
 K-fold : Méthode de validation croisée
 KNN : *k-Nearest Neighbors* (méthode des k plus proches voisins), algorithme simple qui classe les données en fonction des k points de données les plus proches dans l'espace.
 LC : Chromatographie en phase liquide
 MA : Maladie d'Alzheimer
 MCI : *Mild cognitive impairment* (Troubles cognitifs légers)
 MF : *Mean Frequency* (Fréquence moyenne)
 MIP : *Molecularly Imprinted Polymers* (Polymères à empreinte moléculaire)
 ML : *Machine Learning* (algorithmes d'apprentissage automatique)
 MND : Maladies neurodégénératives
 MOS : *Metal-Oxide Semiconductor* (capteur de gaz à oxyde métallique semiconducteur)
 MP : Maladie de Parkinson
 MPi : MP idiopathique
 MPM : *Matrix Phase Model* (Modèle de phase matricielle)
 MS : Spectrométrie de masse
 NB : *Naïve Bayes* (modèle probabiliste basé sur le théorème de Bayes)
 NMVS : *Nanomaterial-based Volatil Sensor* (Capteur de COVs basé sur des nanomatériaux)
 PCA : *Principal Component Analysis* (analyse en composantes principales, ACP)
 PLS-DA : *Partial least-squares discriminant analysis* (Analyse discriminante par régression des moindres carrés partiels)
 RF : *Random Forest* (forêt aléatoire)
 RN-CNTs : Random Network Carbon Nanotubes (Nanotubes de carbone fonctionnalisés organiquement à réseau aléatoire)
 SAMP8 : *Senescence-Accelerated Mice – Prone 8* (Souris sénescence-accélérée modèle P8, modèles animaux dans la recherche sur les maladies liées à l'âge, comme la MA)
 SAMR1 : *Senescence-Accelerated Mice – Resistant 1* (Souris contrôles de vieillissement normal)
 SAW : Capteur à onde acoustique de surface (*Surface Acoustic Wave*)
 SHAM : Contrôle simulé (le terme « *sham* » désigne les groupes de contrôle dans les études expérimentales)
 SPME : solid-phase micro-extraction
 SVM : *Support Vector Machine* (machine à vecteur de support)
 TCS : *Transcranial Sonography* (échographie du mésencéphale)
 TD : *Thermal desorption* (Désorption thermique)
 Tg : transgénique
 TLC : *Thin-Layer Chromatography* (Chromatographie sur couche mince, CCM)
 UPSIT : *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (test d'identification olfactive qui fournit une indication absolue de la perte d'odorat)
 VIP scores : *Variable Importance in Projection scores* (Scores d'importance des variables dans la projection)
 VPN : valeur prédictive négative
 WT : *Wild type* (Type sauvage, génome non muté ou naturel)
 XGB : *Extreme Gradient Boosting* (optimisation par gradient extrême)

Serment de Galien

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples.

- ◆ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ◆ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ◆ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ◆ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Claude Galien (Claudius Galenus)

Né à Pergame vers 130, et mort vers 200/216, est un médecin grec de l'Antiquité.

Considéré comme l'un des pères de la pharmacie, il a eu une influence durable sur la médecine chrétienne, juive et musulmane du Moyen Âge.

Ses théories ont dominé les connaissances médicales de la civilisation occidentale pendant plus d'un millénaire.