

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 2017

**LES CHIENS POUR LA DÉTECTION D'AFFECTIONS
MÉDICALES**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Le 31 Janvier 2017

par

Mathilde ZOGRAPHOS

Née le 5 Juillet 1990 à Marseille 8^{ème} (13)

JURY

Président : Pr. SOUSSY

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : Pr GRANDJEAN

Professeur à l'ENVA

Assesseur : Dr REYES GOMEZ

Maître de Conférences à l'ENVA

Liste des membres du corps enseignant

Directeur : M. le Professeur Gogny Marc

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : Cotard Jean-Pierre, Mialot Jean-Paul, Moraillon Robert, Parodi André-Laurent, Pilet Charles, Toma Bernard.

Professeurs émérites : Mme et MM. : Bénét Jean-Jacques, Chermette René, Combrisson Hélène, Courreau Jean-François, Deputte Bertrand, Niebauer Gert, Paragon Bernard, Pouchelon Jean-Louis.

Département d'élevage et de pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC) Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

Unité pédagogique de cardiologie - Pr Chetboul Valérie* - Dr Gkouni Vassiliki, Praticien hospitalier Unité pédagogique de clinique équine - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Lélia, Maître de conférences - Dr Bourzac Céline, Maître de conférences contractuelle - Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier * - Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier - Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier - Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier Unité pédagogique de médecine interne - Dr Benchekroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane Maître de conférence contractuel - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier - Dr Maurey-Guéneac Christelle, Maître de conférences Discipline : imagerie médicale - Dr Stambouli Fouzia, Praticien hospitalier	Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport - Dr Cléro Delphine, Maître de conférences - Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences - Pr Grandjean Dominique* - Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences Unité pédagogique de pathologie chirurgicale - Pr Fayolle Pascal - Dr Mailhac Jean-Marie, Maître de conférences - Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences - Pr Moissonnier Pierre - Pr Viateau-Duval Véronique* Discipline : anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs - Dr Zilberstein Luca, Maître de conférences Discipline : ophtalmologie - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences Discipline : nouveaux animaux de compagnie - Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier
---	---

Département des Productions Animales et de la Santé Publique (DPASP) Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments - Pr Augustin Jean-Christophe - Dr Bolnot François, Maître de conférences * - Pr Carlier Vincent Unité pédagogique de maladies règlementées, zoonoses et épidémiologie - Pr Dufour Barbara* - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Praud Anne, Maître de conférences - Dr Rivière Julie, Maître de conférences Unité pédagogique de pathologie des animaux de production - Pr Adjou Karim* - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences - Pr Millemann Yves - Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier	Unité pédagogique de reproduction animale - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr El Bay Sarah, Praticien hospitalier - Dr Mauffré Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe* - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences - Pr Grimard-Ballif Bénédicte - Dr Leroy-Barassin Isabelle, Maître de conférences - Pr Ponter Andrew - Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier
--	--

Département des sciences biologiques et pharmaceutiques (DSBP) Chef du département : Pr Chateau Henry - Adjoint : Dr Pilot-Storck Fanny

Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Degueurce Christophe - Pr Robert Céline* Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie - Pr Boulouis Henri-Jean* - Pr Eloit Marc - Dr Le Poder Sophie, Maître de conférences - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences - Pr Quintin-Colonna Françoise Unité pédagogique de biochimie - Pr Bellier Sylvain* - Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier - Dr Michaux Jean-Michel, Maître de conférences Discipline : éducation physique et sportive - M. Philips Pascal, Professeur certifié Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques* - Dr Laloy Eve, Maître de conférences - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences	Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Dr Desquilbet Loïc, Maître de conférences (Biostatistique, Epidémiologie) * - Dr Fournel Christelle, Maître de conférences contractuelle (Gestion et management) Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattachée au DEPEC) - Dr Darmon Céline, Maître de conférences contractuelle (rattachée au DEPEC) - Pr Guillot Jacques* - Dr Polack Bruno, Maître de conférences - Dr Risco-Castillo Véronica, Maître de conférences Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie - Pr Enriquez Brigitte, - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences * - Pr Tissier Renaud Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Dr Gilbert Caroline, Maître de conférences (Ethologie) - Pr Panthier Jean-Jacques (Génétique) - Dr Pilot-Storck Fanny, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tired Laurent, (Physiologie, Pharmacologie) *
--	--

* responsable d'unité pédagogique

REMERCIEMENTS

Au Professeur à la faculté de Médecine de Créteil,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,
Hommage respectueux.

À Monsieur GRANDJEAN Dominique,

Professeur à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour avoir accepté de diriger ce travail et pour m'avoir accompagnée tout au long de sa
réalisation.
Hommage respectueux et sincère reconnaissance.

À Monsieur REYES GOMEZ Edouard,

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter l'assessorat de ma thèse.
Pour sa rigueur, son efficacité et son soutien pour la finalisation de ce travail.
Très sincère reconnaissance.

À Madame CLERO Delphine,

Maître de conférences contractuel à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour sa disponibilité et sa gentillesse en toutes circonstances,
Pour m'avoir accompagnée et encouragée tout au long de la rédaction de ce travail.
Chaleureux remerciements.

TABLE DES MATIÈRES

INDEX DES FIGURES.....	4
LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION	7
PREMIÈRE PARTIE: RAPPELS SUR LES BASES DE L'OLFACTION CANINE.....	9
1. Anatomie de l'appareil olfactif du chien.....	11
1.1 Le nez	11
1.2 Les cavités nasales	13
1.3 Les sinus paranasaux	14
1.4 L'organe voméro nasal	15
1.5 Le système nerveux de l'olfaction	15
2. Histologie de l'appareil olfactif	16
2.1 La muqueuse olfactive	16
2.2 Le bulbe olfactif.....	16
3. Physiologie de l'appareil olfactif.....	18
3.1 Le transport des molécules odorantes	18
3.2 Les mécanismes de l'olfaction	19
4. Les caractéristiques de l'olfaction chez le chien.....	23
4.1 Concepts de seuil et de latence	23
4.2 Variation de l'intensité d'une odeur.....	23
4.3 Phénomènes de fatigue et d'adaptation	23
4.4 Phénomène de persistance.....	24
5. Les facteurs influençant l'acuité olfactive.....	24
5.1 Les facteurs propres à l'individu	24
5.2 Les facteurs environnementaux	26
5.3 Les facteurs pathologiques	27
a) Dysosmies acquises.....	27
b) Dysosmies congénitales	28
c) Dysosmies iatrogènes.....	28
d) Dysosmies liées à la pollution	29
5.4 La relation homme chien.....	29

DEUXIÈME PARTIE : MÉTHODES DE DÉTECTION DES EFFLUVES APPLIQUÉES AUX MALADIES	31
1. Modifications induites par les différentes affections	33
1.1 Affections tumorales de l'appareil respiratoire	33
1.2 Affections tumorales des voies uro-génitales	36
1.2.1 Cancer de la prostate.....	36
1.2.2 Cancer des ovaires	37
1.3 Affections tumorales de la peau: exemple du mélanome	37
1.4 Affections métaboliques: exemple du diabète	39
2. Former le chien à la recherche de maladie.....	40
2.1 L'apprentissage de la recherche des échantillons positifs	40
2.2 Typologie de marquage.....	41
2.3 Cas particulier du chien d'assistance aux personnes épileptiques	43
TROISIÈME PARTIE: LES APPLICATIONS AUJOURD'HUI, LEURS AVANTAGES ET LEURS LIMITES	45
1. Les structures existantes	47
1.1 Le projet Kdog.....	47
1.2 Medical dog detection.....	47
1.3 Fondation In Situ	48
1.4 Les chiens d'alerte.....	48
1.4.1 Le diabète	48
1.4.2 L'épilepsie.....	49
2. Le dépistage des affections hors utilisation de l'olfaction canine	50
2.1 Le cancer du poumon.....	50
2.2 Le cancer de la prostate	52
2.3 Le cancer de l'ovaire.....	54
2.4 Le cancer du sein	54
3. Les avantages	56
3.1 Le coût.....	56
3.2 La rapidité	56
3.3 L'innocuité et la non invasivité	56
4. Les limites.....	57
4.1 Limites légales	57
4.2 Limites de sélection et de formation du chien	57
4.3 Limites scientifiques	58

CONCLUSION.....	61
BIBLIOGRAPHIE.....	63

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Schéma représentant la vue rostrale du plan nasal (EVANS, 2012).....	11
Figure 2 : Schéma représentant une vue latérale des cartilages nasaux (EVANS, 2012)....	12
Figure 3 : Schéma représentant une coupe sagittale des cornets et des méats nasaux (BARONE, 1997).....	14
Figure 4 : Schéma représentant les sinus du chien (CHATELAIN, 2005)	15
Figure 5 : Les cellules du bulbe olfactif (LE MAGNEN, 1976)	18
Figure 6: Les courants aériens d'après VADUREL et GOGNY (1997)	19
Figure 7: Interaction entre les molécules odorantes, à gauche, et les récepteurs olfactifs, à droite (ACHE et YOUNG, 2005).....	20
Figure 8: Schéma simplifié de la réception et du codage quantitatif de l'information olfactive d'après VADUREL et GOGNY (1997).....	21
Figure 9: Intégration olfactive dans le bulbe olfactif (HOLLEY, 1975)	22
Figure 10 : Variation de l'acuité olfactive en fonction de facteurs environnementaux (d'après VADUREL et GOGNY, 1997).....	27
Figure 11 : Chromatogramme obtenu après GC-TOF (Chromatographie en phase gazeuse et Spectromètre de masse à temps de vol) de l'air exhalé d'un patient atteint de cancer du poumon (BUSZEWSKI <i>et al.</i> , 2012).....	34
Figure 12 : Graphique représentant la concentration en sarcosine (pmole par mg de tissu) en fonction de différents tissus (SREEKUMAR <i>et al.</i> , 2009)	36
Figure 13 : Collecte de composés volatiles par la méthode de microextraction sur phase solide (HS-SPME : HeadSpace-Solid Phase MicroExtraction) (ABAFFY <i>et al.</i> , 2010)	38
Figure 14 : Entraînement devant plusieurs échantillons (In Situ, 2016)	41
Figure 15 : Changements remarquables dans la qualité de vie chez des personnes possédant un chien d'alerte. Etude réalisée sur 22 patients atteints d'épilepsie (résultats en pourcentage), d'après KIRTON <i>et al.</i> (2008).....	50
Figure 16 : Coupe transversale thoracique d'un patient atteint de cancer du poumon (L'imagerie thoracique pour l'ECN, 2015)	51
Figure 17 : Prise d'un échantillon d'haleine pour une analyse des COV par nez électronique (HOVARTH <i>et al.</i> , 2009).....	52
Figure 18 : Grade histopronostique du cancer de la prostate en fonction de la différenciation glandulaire (Collège Français des Urologues, 2014)	53
Figure 19 : Mammographie mettant en évidence une tumeur (flèche) (CHU Besançon, 2009)	55

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les dysosmies de transmission chez le chien (d'après VADUREL et GOGNY 1997)	28
Tableau 2 : Les origines des dysosmies de perception chez le chien (d'après VADUREL 1995 et VADUREL et GOGNY 1997)	28
Tableau 3 : Corrélation entre les COV dans l'haleine humaine et les indications du chien d'après BUSZEWSKI <i>et al.</i> (2012).....	34
Tableau 4 : Biomarqueurs hydrocarbures associés au cancer obtenus par GC-MS des monoxydes exhalés, d'après HILL <i>et al.</i> (2012)	35
Tableau 5 : Liste des composés volatils présents dans un mélanome après chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (ABAFFY <i>et al.</i> , 2010)	39
Tableau 6 : Les méthodes d'entrainements et les marquages utilisés dans les études sur le chiens de détection des tumeurs	42
Tableau 7 : Les différents opinions rencontrés chez les propriétaires de chien d'alerte (Nombre de propriétaires pour chaque opinion par proposition réalisé sur 16 propriétaires) (ROONEY <i>et al.</i> 2013).....	49

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMPc : Adénoside Monophosphate cyclique

APS : Antigènes Spécifiques de la Prostate

ATP : Adénosine Triphosphate

CA-125 : Carbohydrate antigen 125

COV : Composés Organiques Volatils

FeNO : Fraction exhalée de monoxyde d'azote

GC-MS : Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

IP3 : Inositol triphosphate

L : Litre

m/s : mètre par seconde

INTRODUCTION

La place du chien parmi les hommes remonte à la préhistoire où il aidait déjà par ses fonctions de chasseurs. Au cours des siècles, le chien a conservé une place importante dans notre société en accompagnant l'homme par ses fonctions de gardiens de bétail, de défense ou d'assistants pour handicapés. De par ses qualités olfactives très développées, les différentes utilisations du chien pour la détection se sont diversifiées : chiens de recherche d'explosifs, de stupéfiants ou de restes humains, chiens de pistage. Cependant, il existe un autre domaine où ses facultés olfactives peuvent être mises au service de l'homme.

En 1989, la revue britannique, *The Lancet*, rapporte le cas d'un chien qui reniflait constamment une lésion sur la jambe de sa maîtresse. L'insistance du chien a poussé la propriétaire à consulter un médecin et l'analyse de cette lésion a révélé un mélanome malin. C'est à partir de ce moment que l'hypothèse d'une odeur spécifique du cancer a été évoquée.

Le flair hors du commun du chien pourrait ainsi servir dans la détection d'affections médicales mais aussi dans l'assistance médicale.

On peut se demander si la place du chien dans le milieu médical est utile dans un monde où l'innovation technologique ne cesse de croître.

Comment le chien parvient-il à détecter les odeurs spécifiques de certaines affections ?

Dans la première partie, nous rappellerons tout d'abord l'anatomie, l'histologie et la physiologie du système olfactif du chien, puis nous exposerons les caractéristiques de l'odorat canin et ses facteurs de variations.

Dans une deuxième partie, après avoir étudié les modifications d'odeurs induites par les différentes affections, nous développerons la formation du chien pour la détection

Enfin nous analyserons les applications actuelles de cette détection avec les avantages en en soulignant les inconvénients.

PREMIÈRE PARTIE: RAPPELS SUR LES BASES DE L'OLFACTION CANINE

1. Anatomie de l'appareil olfactif du chien

Nous allons rappeler de manière synthétique la structure et le fonctionnement de l'appareil olfactif du chien.

1.1 Le nez

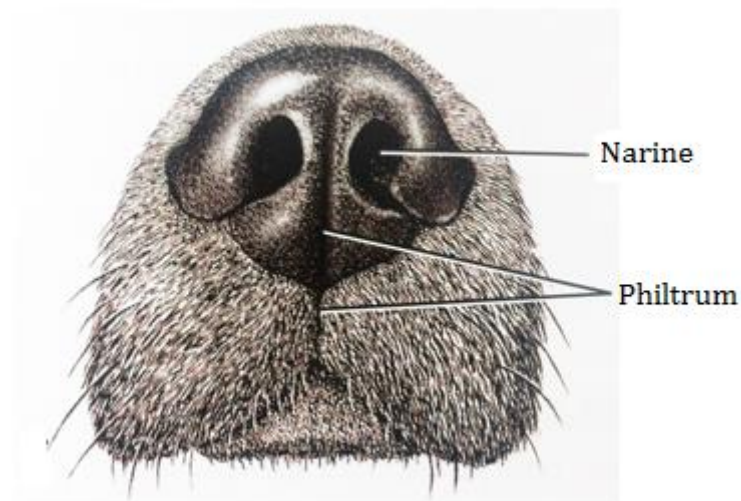
Conformation

Il s'agit de la partie s'étendant de la face rostrale à la région frontale et de la région dorsale aux régions infraorbitale, buccale et orale. C'est une structure osseuse encadrée par du cartilage mobilisable par différents muscles associés.

En forme de virgule chez le chien, les narines sont sculptées au sommet du nez dans la zone dépourvue de poils appelée plan nasal (ou truffe) (CONSTANTINESCU, 2005). Elles sont séparées l'une de l'autre par un philtrum bien marqué, étroit et profond (figure 1).

Le tégument du plan nasal est sans poil et non glandulaire. Il présente des élévations épithéliales dont la disposition est caractéristique de chaque individu permettant ainsi une identification de l'animal comme les empreintes digitales chez l'homme (EVANS, 2012).

Figure 1 : Schéma représentant la vue rostrale du plan nasal (EVANS, 2012)



Structure

Les os incisif et maxillaire forment les parties latérales de la structure nasale, l'os nasal en forme le toit.

Associés à la cloison nasale, plusieurs cartilages forment le squelette des narines et vont permettre leur mobilité.

Le septum nasal divise la cavité en deux parties : droite et gauche. Il est cartilagineux puis fibreux à sa partie terminale (figure 2).

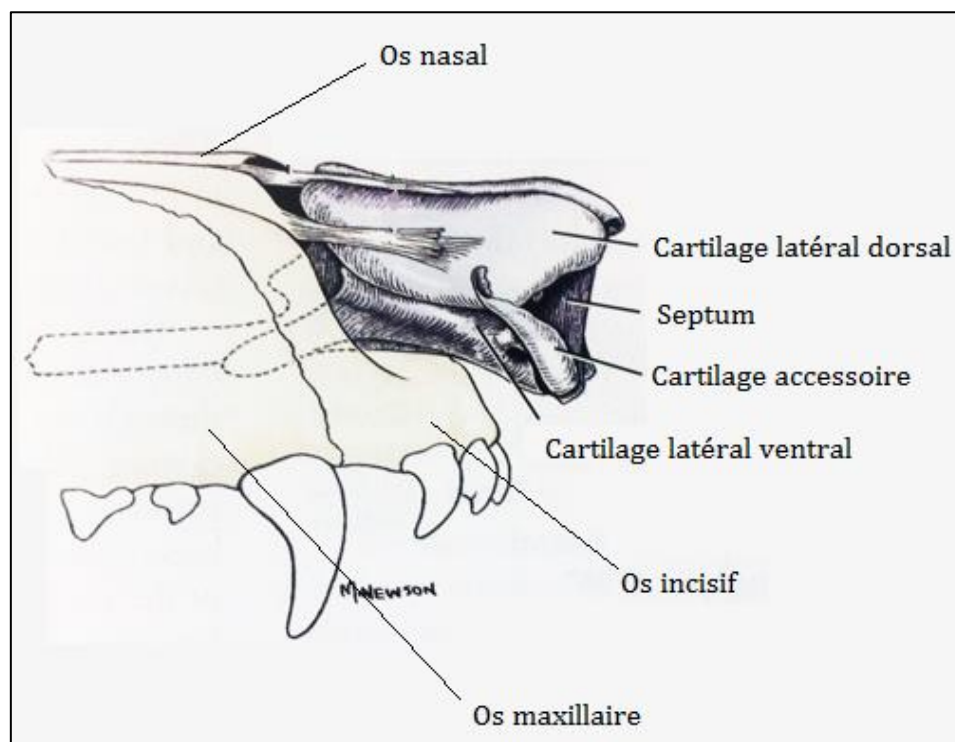
Le cartilage alaire, pair, est le principal support de l'aile du nez et va donner à la narine sa forme de virgule.

Le cartilage latéral dorsal est le plus étendu dans la partie mobile du nez. C'est une expansion formée par le bord dorsal du cartilage septal.

Le cartilage latéral ventral complète l'os incisif du côté latéral et constitue ainsi une sorte de bordure.

Deux cartilages accessoires sont aussi présents : le cartilage accessoire latéral situé dans la bordure ventrale de la narine et le cartilage accessoire médial qui renforce le pli alaire (BARONE, 1997).

Figure 2 : Schéma représentant une vue latérale des cartilages nasaux (EVANS, 2012)



Musculature

Le passage de l'air au niveau des narines va se faire grâce à l'action de muscles qui vont adapter le calibre des narines. On trouve le muscle releveur de la lèvre supérieure et le muscle releveur naso-labial. Le muscle nasal latéral va provoquer la constriction de narines, il se fixe au niveau de l'incisure naso-incisive (EVANS, 2012).

1.2 Les cavités nasales

Le chien possède deux cavités nasales : une droite et une gauche séparées par une cloison médiane, le septum nasal. Chaque cavité s'étend des narines, avec le vestibule nasale jusqu'au méat naso pharyngien et aux choanes (EVANS, 2012).

Les cavités nasales sont composées de plusieurs lames osseuses enroulées sur elles mêmes et prolongées par un tissu fibro cartilagineux qui délimitent des espaces appelés méats (BARONE, 1997).

Les cornets nasaux (figure 3)

Le cornet nasal dorsal est relativement réduit, long et fin et s'attache à la crête ethmoïdale de l'os nasal.

Le cornet nasal ventral est plus gros et plus court que le dorsal. Il s'insère sur la crête conchale du maxillaire, et se prolonge dans le vestibule par le pli alaire.

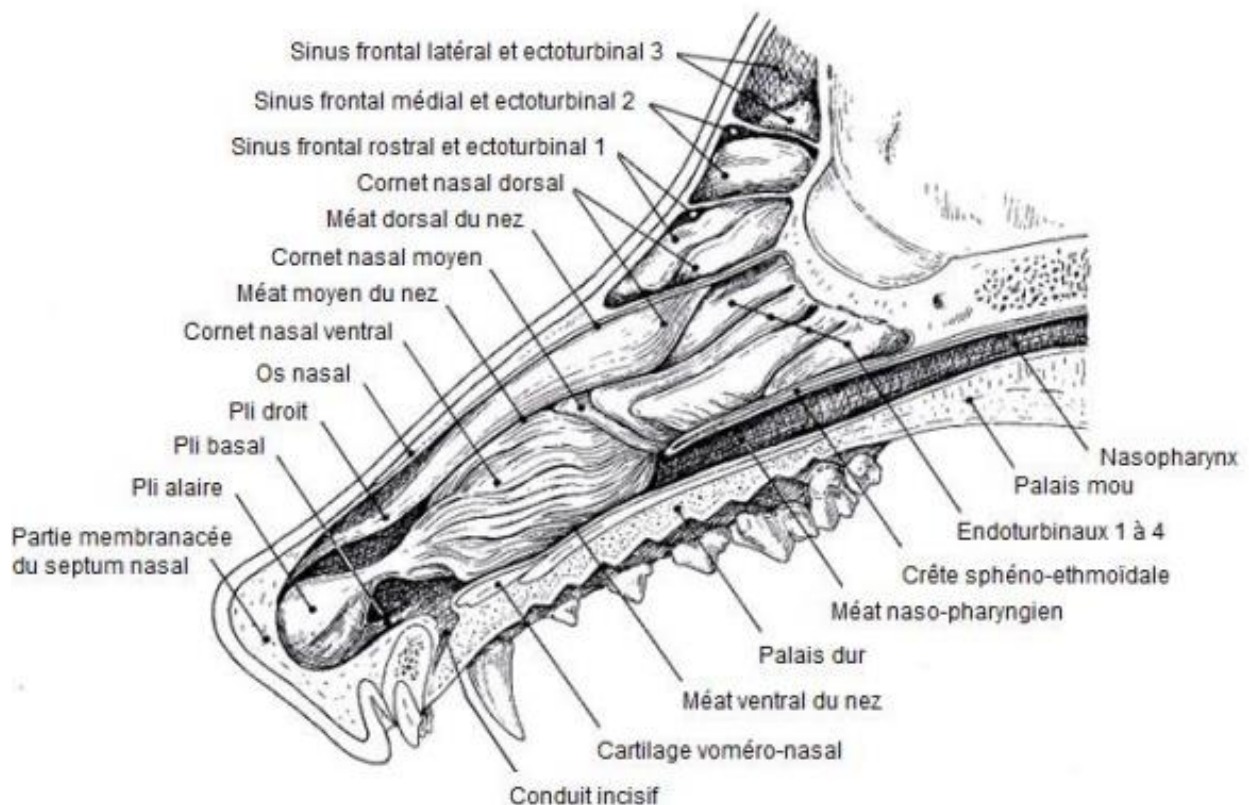
Le cornet nasal moyen est volumineux et occupe pratiquement la moitié de la cavité nasale chez le chien (BARONE, 1997).

Les méats

Il existe trois méats : dorsal, moyen et ventral, communiquant du côté médial avec le méat commun du nez. Ils sont délimités par les cornets nasaux.

Le méat dorsal est le plus étroit. Il est situé entre le cornet nasal dorsal et l'os nasal. Le méat moyen, compris entre le cornet dorsal et ventral, se termine à l'entrée du labyrinthe ethmoïdal où il apporte spécialement les effluves odorantes. Le méat ventral est le plus large. Il est situé entre le cornet inférieur et le plancher nasal et aboutit aux choanes (BARONE, 1997).

Figure 3 : Schéma représentant une coupe sagittale des cornets et des méats nasaux (BARONE, 1997)



Le labyrinthe ethmoïdal

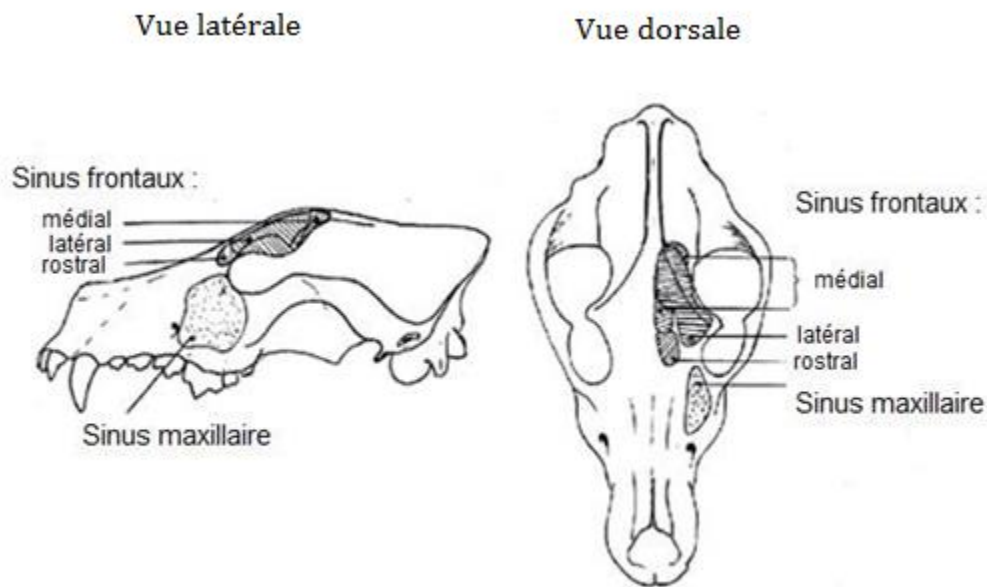
La partie caudale est formée par les volutes ethmoïdales, lames osseuses enroulées sur elles même. Elles sont nombreuses et serrées. Les volutes sont recouvertes entièrement par la muqueuse olfactive et forment un labyrinthe qui freine la progression des odeurs (BARONE, 1997).

1.3 Les sinus paranasaux

Les sinus paranasaux sont des annexes anfractueuses des cavités nasales avec lesquelles ils communiquent. Ils incluent le sinus maxillaire, le sinus frontal composé de trois compartiments (rostral, latéral et médial) et le sinus sphénoïdal (figure 4).

Chez les carnivores, une partie plus ou moins étendue des sinus frontaux et sphénoïdaux est tapissée par une muqueuse olfactive, conférant ainsi une fonction olfactive au sinus (BARONE, 1997).

Figure 4 : Schéma représentant les sinus du chien (CHATELAIN, 2005)



1.4 L'organe voméro nasal

L'organe voméro nasal est pair. Longtemps connu comme l'organe de Jacobson, il est situé dans le plancher de la cavité nasale. Il est constitué d'un conduit voméro nasal et d'un conduit incisif qui connecte les cavités nasale et orale. Il joue un rôle dans le comportement sexuel via la perception des phéromones et serait associé au signe du flehmen remarqué chez certains mammifères (EVANS, 2012).

1.5 Le système nerveux de l'olfaction

Les hautes capacités de l'appareil olfactif du chien doivent leur sensibilité à une innervation très riche qui repose sur quatre nerfs développés ci-dessous.

Le nerf olfactif est constitué par le regroupement d'axones en filets olfactifs qui innervent la muqueuse nasale. Ces filets nerveux rejoignent le bulbe olfactif en passant par l'ethmoïde à travers les trous de la lame criblée (BARONE, 1997).

Le nerf nasal provient du nerf maxillaire supérieur issu du nerf trijumeau.

Le nerf ethmoïdal, issu du nerf naso-ciliaire qui émet des branches sensibles vers les cornets nasaux.

Le nerf voméronasal, appelé aussi nerf terminal, est issu de fibres nerveuses de l'organe voméronasal, il passe dans le plancher nasale et traverse l'ethmoïde pour terminer dans le bulbe olfactif.

Le bulbe olfactif et le bulbe olfactif accessoire représentent les centres primaires de l'olfaction. Le bulbe olfactif se poursuit par le pédoncule olfactif, qui le relie aux autres structures du rhinencéphale par l'intermédiaire des tractus olfactifs latéral et médial. Au sein du rhinencéphale se trouvent les centres olfactifs secondaires, c'est-à-dire le cortex olfactif, le lobe piriforme, les noyaux amygdaliens, l'hippocampe (BARONE, 2004).

2. Histologie de l'appareil olfactif

2.1 La muqueuse olfactive

La muqueuse nasale tapisse la cavité nasale et enrobe les structures associées y compris les petites subdivisions des cornets. Elle est recouverte d'un mucus épais qui la protège de la dessiccation et qui empêche les multiples poussières et germes de pénétrer dans les voies respiratoires inférieures en les retenant. Elle est constituée de deux régions bien différentes : la région respiratoire et la région olfactive.

La muqueuse olfactive est de couleur brun jaunâtre. Elle occupe une partie du labyrinthe ethmoïdal et s'étend sur la partie adjacente des sinus. L'épithélium est pigmenté, très altérable, pseudo stratifié et cylindrique mais dépourvu de cils vibratiles. Il est composé de trois types de cellules (BARONE, 1997) :

- les cellules épithéliales basales qui sont irrégulières et basses et reposent sur la membrane basale. Elles assurent le renouvellement des cellules de soutien et des cellules neuroréceptrices ;
- les cellules épithéliales de soutien qui sont allongées. Elles présentent en partie profonde une sorte de pied qui s'enfonce dans la membrane basale et en partie superficielle de nombreuses microvillosités qui atteignent atteignant la lumière de l'épithélium ;
- les cellules sensorielles olfactives qui sont des neurones bipolaires possédant un long dendrite unique qui se termine par un petit renflement couvert de cils immobiles (VADUREL, 1995). Ces cils très fins baignent dans une couche mince de mucus et constituent le point de contact avec les molécules odorantes. Leur densité importante crée ainsi un piège. Le prolongement axonal traverse les cellules basales pour constituer des nerfs olfactifs qui rejoignent la substance grise du bulbe olfactif.

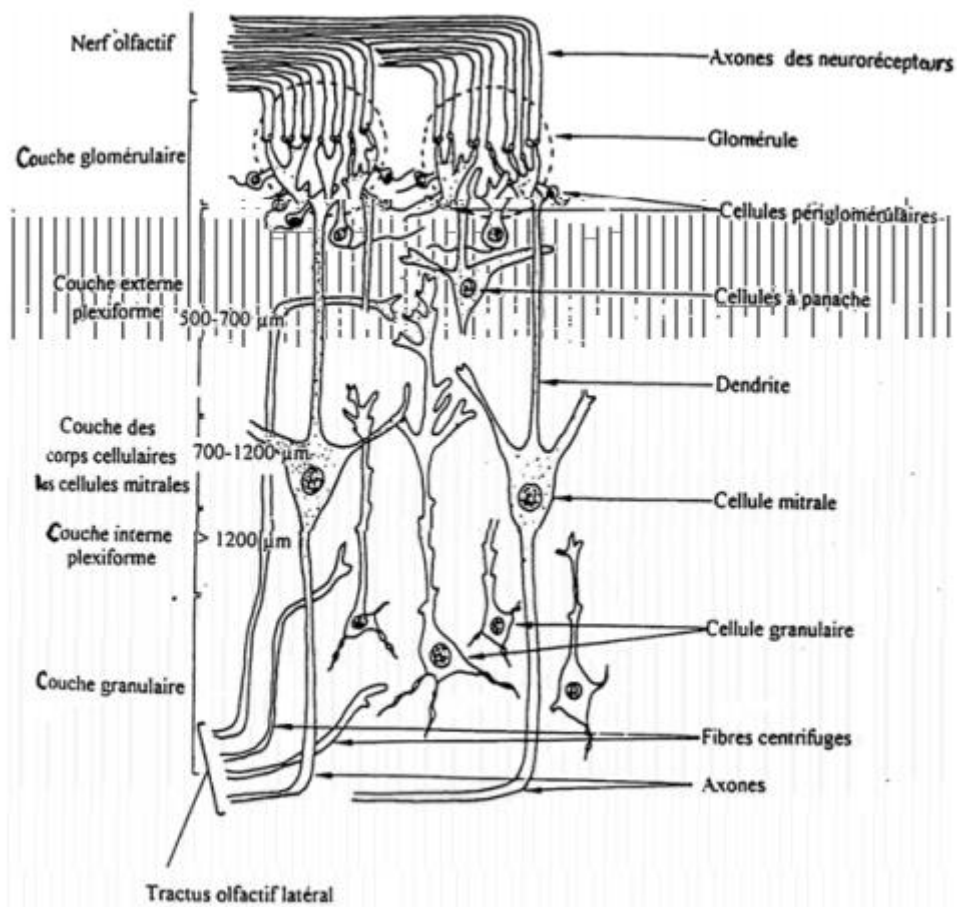
2.2 Le bulbe olfactif

Le bulbe olfactif est le relais primaire des voies de l'olfaction qui reçoit les projections des fibres neurosensorielles issues de la muqueuse olfactive

(VADUREL, 1995). Il possède une organisation en sept strates concentriques (figure 5) :

- couches de fibres olfactives : elle est formée par les fibres des nerfs olfactifs;
- couche glomérulaire : c'est une zone de connexions synaptiques entre les fibres des nerfs optiques et les dendrites des cellules mitrales et à panache. Sur chaque glomérule convergent environ 25000 axones qui s'articulent avec une vingtaine de cellules mitrales. Les cellules périglomérulaires, également présentes dans cette couche, participent à la constitution des glomérules ;
- couche plexiforme externe : couche traversée par les dendrites des cellules mitrales. Elle renferme également les cellules à panache qui effectuent des connexions synaptiques avec les cellules granulaires ;
- couche de cellules mitrales : elle regroupe les corps cellulaires des cellules mitrales, neurocytes les plus gros mais les moins nombreux présentant un profil triangulaire ;
- couche plexiforme interne : couche très pauvre en neurocytes. Elle est composée des axones des cellules mitrales et à panache ainsi que des dendrites des cellules granulaires ;
- couche des grains : couche la plus épaisse comportant de nombreuses cellules granulaires. Ce sont des neurocytes dépourvus d'axones, qui assurent des synapses avec les dendrites basales des cellules mitrales et à panache ;
- substance blanche : cette couche est la plus profonde. Elle est formée des axones des cellules mitrales et à panache.

Figure 5 : Les cellules du bulbe olfactif (LE MAGNEN, 1976)



3. Physiologie de l'appareil olfactif

Le système olfactif est extrêmement performant chez le chien. Il a besoin d'un très faible nombre de molécules odorantes pour déceler une odeur.

Grâce à la découverte de Linda Buck et Richard Axel qui ont identifié une nouvelle famille de gènes correspondant aux récepteurs olfactifs en 1991, un regain d'intérêt pour la physiologie de l'olfaction est apparu.

3.1 Le transport des molécules odorantes

Les molécules odorantes vont constituer le stimulus olfactif. Elles doivent être volatiles à température ambiante pour rentrer en contact avec la muqueuse olfactive (PELLETIER, 2000).

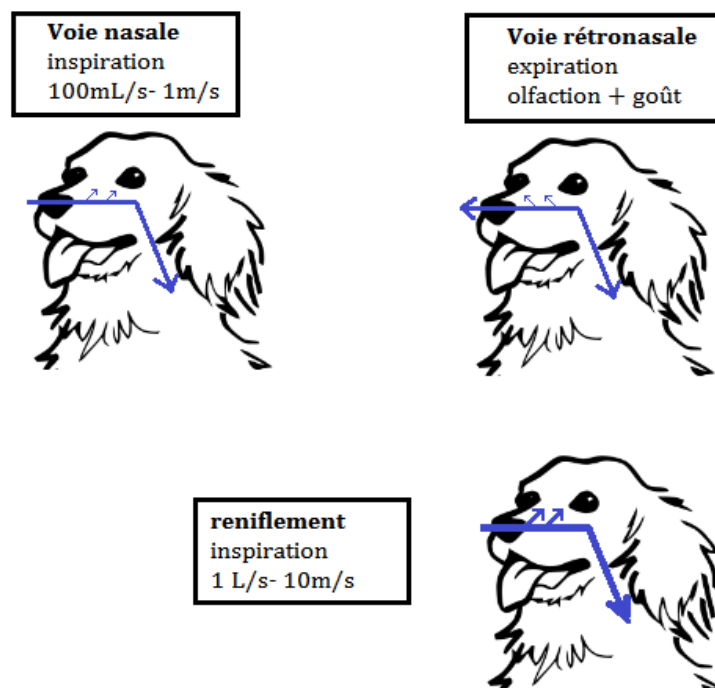
Il existe deux voies d'accès à l'épithélium olfactif: la voie nasale et la voie rétro-nasale.

Par voie nasale, lors de l'inspiration, un courant d'air traverse les cavités nasales, transportant avec lui des molécules odorantes. La plus grande partie de l'air inhalé longe l'étage inférieur en direction des choanes, et seul 7% gagne l'étage olfactif par diffusion. Le chien peut aussi présenter un comportement de reniflement qui va augmenter la quantité de molécules odorantes atteignant le système olfactif. En effet, lorsque le chien renifle, le débit et la vitesse du courant aérien sont tous deux accrus : le débit passe à 1 litre par seconde, et la vitesse à 10 mètres par seconde. Alors que lors d'une inspiration normale, le débit du courant aérien est de 100 millilitres par seconde et la vitesse du courant aérien de 1 mètre par seconde (VADUREL, 1997).

L'autre voie d'accès est la voie rétro-nasale. Les molécules odorantes libérées par les aliments dans la cavité buccale sont conduits à l'appareil olfactif à l'expiration. Cela contribue à la perception du goût (figure 6).

Dans l'espèce équine et chez les ruminants, un comportement particulier peut être observé : le flehmen. Il existe aussi chez le chien. Il consiste en une élévation de la lèvre supérieure ou babine permettant l'ouverture du conduit incisif et serait associé à la perception des phéromones par l'organe voméro-nasal (KROELY, 2011).

Figure 6: Les courants aériens d'après VADUREL et GOGNY (1997)



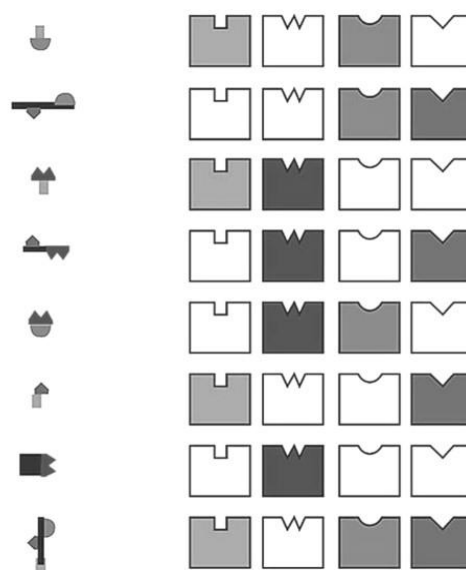
3.2 Les mécanismes de l'olfaction

La réception du signal

Les molécules odorantes se fixent sur des récepteurs de la muqueuse olfactive, situés dans la membrane des cils olfactifs et baignant dans du mucus. Leur absorption qui s'effectue par une liaison réversible, relativement faible et peu spécifique faisant intervenir une protéine présentant sept hélices transmembranaires (HOLLEY, 1975).

Les récepteurs olfactifs sont sélectifs d'un groupe de molécules odorantes appelé odotope (figure 7).

Figure 7: Interaction entre les molécules odorantes, à gauche, et les récepteurs olfactifs, à droite (ACHE et YOUNG, 2005)



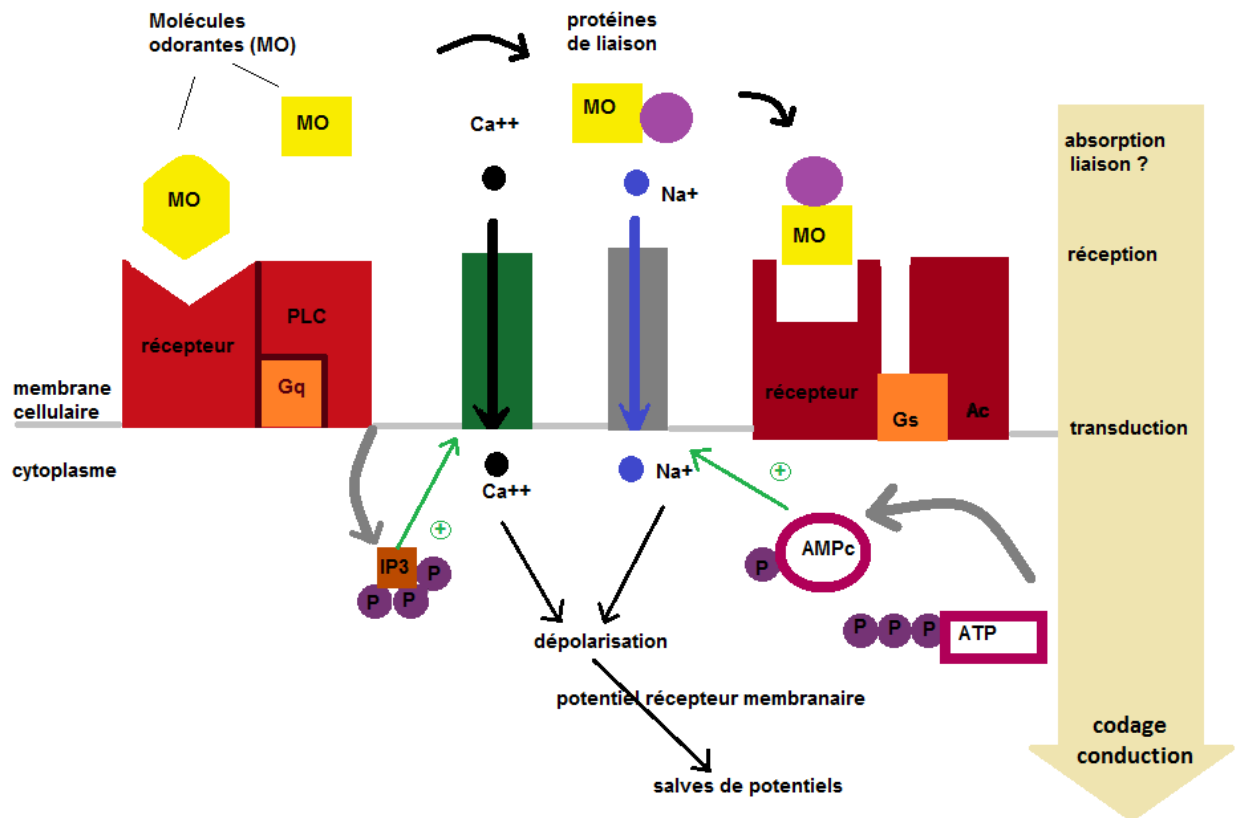
Ainsi, une même molécule odorante peut se fixer sur plusieurs récepteurs olfactifs différents, et réciproquement un même récepteur olfactif peut fixer plusieurs molécules odorantes différentes (ACHE ET YOUNG, 2005).

Transduction du signal (figure 8)

Suite à l'activation des récepteurs olfactifs, la protéine G activée peut stimuler deux enzymes distinctes :

- une adényl-cyclase spécifique, qui va conduire à l'augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPC, entraînant l'ouverture des canaux sodiques et une dépolarisation ;
- La phospholipase C, qui va conduire à l'augmentation d'IP3 entraînant l'ouverture de canaux calciques de la membrane cellulaire, ainsi que le relargage de calcium stocké dans la cellule, qui aboutit à une dépolarisation de la membrane cellulaire.

Figure 8: Schéma simplifié de la réception et du codage quantitatif de l'information olfactive d'après VADUREL et GOGNY (1997)



Ces deux mécanismes d'action peuvent fonctionner en parallèle dans une même cellule. L'interaction molécule- récepteur va engendrer un flux d'ions suite à l'ouverture des canaux cationiques, provoquant une dépolarisation de la membrane cellulaire et ainsi aboutir à la création d'un potentiel d'action (HOLLEY, 1994).

Transmission du signal olfactif (figure 9)

Une odeur est la résultante de l'interaction de nombreuses molécules avec plusieurs types de récepteurs différents, et est donc caractérisée par une « image » sur la muqueuse.

Les informations sont acheminées par le nerf olfactif jusqu'au bulbe olfactif, sans aucun relais synaptique. L'image est alors lue et interprétée par le cerveau (VADUREL et GOGNY, 1996).

Au niveau du bulbe olfactif, un grand nombre d'axones des cellules neuroréceptrices font synapses avec un nombre beaucoup plus petit de cellules mitrales de la couche glomérulaire. Il existe un rapport de 25000 axones pour 10 cellules mitrales, entraînant

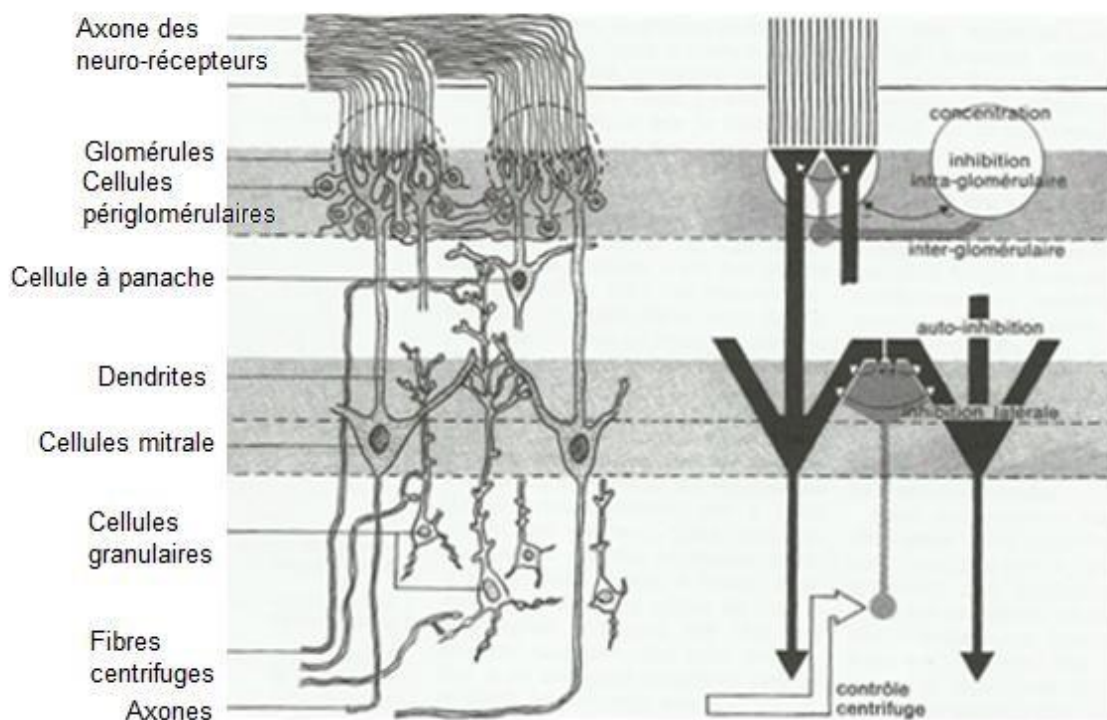
inévitablement une perte d'information, mais permettant une amplification de celle-ci (HOLLEY, 2006).

De plus, le bulbe olfactif renferme deux types de neurocytes inhibiteurs, les cellules périglomérulaires et les cellules granulaires, qui correspondent respectivement aux deux étages d'intégration olfactive (figure 9) : (HOLLEY, 1975 ; HOLLEY, 2006)

- dans la couche des glomérules, les cellules périglomérulaires exercent une inhibition intra et interglomérulaire sur les cellules mitrales du même glomérule mais aussi du glomérule voisin.
- au niveau de la couche plexiforme externe, les cellules granulaires réalisent une rétro-inhibition des cellules mitrales, ainsi qu'une inhibition latérale des cellules mitrales voisines. . Cette rétro-inhibition atténue les effets de la convergence et va permettre de stabiliser l'image olfactive lors des variations quantitatives de la molécule odorante. Cependant, l'inhibition des cellules voisines amplifie pour la seconde fois le contraste de l'image.

Le cortex olfactif correspond au troisième étage de l'intégration. Les projections vers le néocortex comportent un seul relais : l'hypothalamus ou le thalamus. La voie trans-hypothalamique intervient dans l'intégration de la mémoire olfactive et dans le contrôle des comportements. La voie trans-thalamique contribue à la perception directe des odeurs.

Figure 9: Intégration olfactive dans le bulbe olfactif (HOLLEY, 1975)



4. Les caractéristiques de l'olfaction chez le chien

4.1 Concepts de seuil et de latence

Le seuil est la concentration limite d'un corps dans l'air pour qu'il soit odorant, c'est-à-dire pour qu'il entraîne une réponse olfactive. Il est très faible chez le chien, et varie en fonction de la substance odorante et de l'apprentissage. Le chien est capable de détecter une concentration de composant volatile organique de moins de 0,001 particule par million (BIJLAND, 2013).

Le temps de latence est défini comme la durée nécessaire à l'apparition de la sensation olfactive. Il correspond à la durée de traversée du mucus par les molécules odorantes. Chez le chien, le temps de latence est estimé à 0,5 seconde environ (VADUREL et GOGNY, 1997).

4.2 Variation de l'intensité d'une odeur

Lorsque la concentration des molécules odorantes augmente au-delà du seuil, la sensation olfactive croît.

Néanmoins, l'intensité de cette sensation croît moins vite que l'intensité du stimulus olfactif. La sensation olfactive maximale sera atteinte pour des concentrations 10 à 15 fois supérieures au seuil.

D'autre part, un mélange de deux odeurs aura une intensité plus faible que l'addition de chacune des odeurs (HOLLEY, 1975 ; VADUREL et GOGNY, 1997).

4.3 Phénomènes de fatigue et d'adaptation

Lorsque l'intensité de la stimulation augmente au-delà du seuil, la sensation olfactive augmente aussi puis décline et tend à disparaître, c'est le phénomène d'adaptation. De même, lorsque les stimulations sont trop rapprochées ou lorsque la stimulation est continue, la sensation finit par disparaître. Le phénomène d'adaptation se traduit par l'élévation progressive du seuil de détection de la molécule odorante, qui varie selon l'intensité et la durée de la stimulation.

Ce phénomène a des répercussions sur le travail des chiens de recherches, et il sera nécessaire d'alterner les phases de travail et les phases de repos chez les chiens soumis à un travail intense. En effet, la fatigue olfactive survient après une ou deux heures de travail intensif (VADUREL et GOGNY, 1997).

4.4 Phénomène de persistance

Des quantités minimales d'odeurs en dessous du seuil sont perçues en permanence par l'organe olfactif, elles finissent par s'additionner jusqu'à dépasser le seuil d'excitation. Ainsi l'intensité perçue augmente avec le nombre d'inhalations. Le phénomène de persistance est un phénomène de sommation.

5. Les facteurs influençant l'acuité olfactive

5.1 Les facteurs propres à l'individu

La race

L'acuité olfactive varie selon la race du chien. Elle est dépendante de la surface de la muqueuse olfactive, du nombre de récepteurs, de leur sensibilité et de l'anatomie qui va modifier le courant aérien (VADUREL et GOGNY, 1997). Par exemple, un Berger Allemand possède 200 millions de récepteurs tandis qu'un Fox Terrier en possède 147 millions, un Teckel en possède 125 millions et un Bouledogue 100 millions (VADUREL, 1995).

Cette acuité olfactive est aussi liée à la conformation des cavités nasales. Ainsi, chez les races brachycéphales, la circulation de l'air sera gênée par le raccourcissement et la déformation du crâne qui diminueront leur faculté olfactive (VADUREL, 1997).

Il semblerait d'autre part que les chiens à robe sombre aient un meilleur odorat que les autres. La pigmentation de la muqueuse olfactive semble jouer un rôle sur l'odorat.

D'autres races sélectionnées depuis longtemps pour leurs qualités olfactives telles que les chiens d'arrêts, les retrievers et les chiens de bergers possèdent une grande finesse de l'odorat. Cependant le chien va devoir détecter les odeurs qu'on lui a appris à rechercher et l'indiquer au conducteur. Ce point nécessite un chien avec de bonnes capacités d'apprentissage et de collaboration avec l'homme.

Le sexe

Les femelles possèdent un odorat plus développé que celui des mâles (LECOMTE, 1979). Cette acuité est liée à l'imprégnation œstrogénique et est dépendante du cycle sexuel. Leurs performances est maximale au moment de l'ovulation. Cependant, les femelles en chaleur occasionnent souvent des nuisances au chenil, en étant la source de conflit entre les mâles, ce qui entraîne souvent une stérilisation de ces dernières pour favoriser le travail.

Chez les mâles, l'acuité olfactive diminue après castration. (VADUREL 1995, VADUREL et GOGNY, 1997).

L'âge

C'est un facteur de faiblesse olfactive. Avec l'âge, la muqueuse nasale va s'atrophier, l'hydratation tissulaire va être perturbée et l'innervation va être altérée. Tout cela va entraîner à terme une défaillance du système olfactif (BOUDAOURA, 2006).

La nutrition

L'olfaction joue un rôle fondamental dans le comportement alimentaire. Il est couramment répandu que la sensation de faim augmente l'acuité olfactive, alors que la sensation de satiété la diminue. La modification de l'acuité olfactive suivant l'état nutritionnel a donné lieu à plusieurs études chez le rat. Les rats mis à jeun ont présenté une sensibilité olfactive bien meilleure que les rats rassasiés. Ainsi, l'acuité olfactive augmente dans des conditions de jeûne (AIME *et al.*, 2007).

D'autre part, l'acuité olfactive diminue pendant la digestion, et principalement dans l'heure qui suit le repas (HONHON, 1967).

De nombreuses molécules hypothalamiques ou périphériques semblent avoir un rôle dans la prise alimentaire. Parmi elles, l'orexine favorise la prise alimentaire alors que la leptine serait un marqueur de la satiété. Ces deux peptides modifient les activités neuronales du bulbe olfactif en augmentant ou diminuant le pouvoir de détection olfactif et moduleraient ainsi les performances olfactives (JULLIARD *et al.*, 2007).

Altom et ses collaborateurs (ALTOM *et al.*, 2003) ont recherché les effets de la composition en acides gras de la ration sur les performances olfactives de 18 chiens Pointer Anglais mâles. Les résultats montrent que les chiens nourris avec des acides gras saturés présentent une diminution progressive de leur capacité olfactive. Ainsi une ration riche en acide gras saturés affecte l'acuité olfactive du chien.

L'exercice

L'influence de la condition physique sur l'acuité olfactive a été étudiée, et les résultats indiquent une forte diminution de la capacité olfactive chez les chiens n'ayant pas d'entraînement physique régulier. Ainsi, l'absence de conditionnement physique aboutit à une forte diminution de l'acuité olfactive lors de périodes d'effort intense et stressant

Un effort physique prolongé va entraîner chez le chien une diminution de la vitesse moyenne lors du suivi d'une piste et une augmentation de la température corporelle. Le halètement constitue le moyen principal de thermorégulation du corps d'où une augmentation de sa fréquence respiratoire qui provoque la diminution du rythme de reniflements, car le chien ne peut pas renifler et haleter simultanément. Le nombre de molécules odorantes arrivant sur la muqueuse olfactive est diminué. Ce qui aboutit finalement à une diminution des performances olfactives (ALTOM *et al.*, 2003).

Cependant, les chiens sont capables de s'adapter au travail dans des conditions physiques extrêmes. Leurs performances peuvent être améliorées par un bon entraînement en ajustant le rythme de reniflement (GAZIT et TERKEL, 2003).

5.2 Les facteurs environnementaux

L'action de facteurs environnementaux, essentiellement sur la muqueuse olfactive, peut être à l'origine de variations de l'acuité olfactive (figure 10).

La température

Aux conditions extrêmes, la température va dessécher la muqueuse olfactive et diminuer ainsi l'acuité. Par ailleurs, sous une température trop élevée, le chien aura tendance à se fatiguer plus vite et à haleter, d'où une diminution de l'olfaction.

Le vent et l'humidité

Un vent fort et un milieu pas assez humide vont favoriser le processus de dessèchement de la muqueuse.

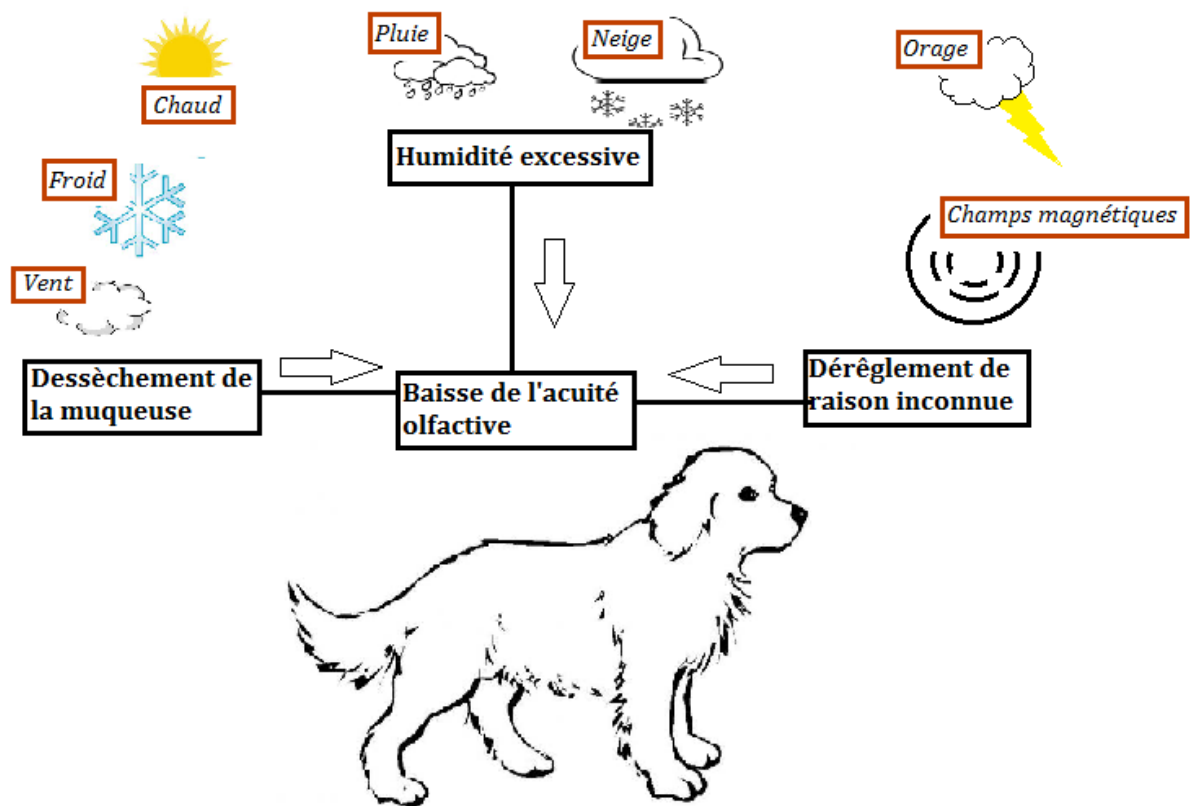
La neige et les précipitations

Lors du flairage, le dépôt des gouttelettes de pluie ou des flocons de neiges sur la muqueuse va perturber le bon fonctionnement de l'appareil olfactif en formant un film liquidien à la surface de la muqueuse.

Pression atmosphérique

Une baisse brutale de la pression atmosphérique ou la présence d'un champ magnétique sous un temps orageux gêneraient le pistage des chiens en diminuant l'acuité olfactive brutalement, sans que le mécanisme ne soit encore connu (VADUREL ET GOGNY, 1997).

Figure 10 : Variation de l'acuité olfactive en fonction de facteurs environnementaux (d'après VADUREL et GOGNY, 1997)



5.3 Les facteurs pathologiques

Les dysosmies ou troubles de l'odorat peuvent être quantitatifs ou qualitatifs c'est-à-dire une altération de la sensibilité olfactive (exacerbation ou diminution voire perte d'odorat pour certaines substances) ou une anomalie de la perception olfactive (pas de correspondance avec la stimulation, perception sans stimulation ou d'une mauvaise odeur). L'observation d'un animal dans un cabinet peut déjà renseigner sur la fonction olfactive puisque le chien sain et explorateur va flairer un peu partout (VADUREL ET GOGNY, 1997). Seule la vérification de la perméabilité des fosses nasales à l'aide d'un miroir est réalisable par les praticiens. Le développement de l'électroencéphalographie et de l'électro-olfactographie ont rendu possible l'étude d'un certain nombre de pathologies qui entraînent un dysfonctionnement de l'olfaction chez les chiens (MYERS, 1991).

a) Dysosmies acquises

-Les dysosmies de transmissions (tableau 1) :

Elles correspondent aux atteintes de l'odorat sans atteinte de la muqueuse, des voies et des centres nerveux olfactifs.

Elles sont liées à un obstacle mécanique ou inflammatoire qui perturbe la circulation normale de l'air, et empêche donc une bonne transmission des molécules odorantes à l'épithélium olfactif.

Tableau 1 : Les dysosmies de transmission chez le chien (d'après VADUREL et GOGNY 1997)

Obstacle mécanique	Déformation du squelette nasale (fracture de l'os nasal), corps étrangers (épillet), tumeurs ou polypes
Phénomène inflammatoire	Rhinites, sinusites (présence de jetage)
Anomalies de ventilation	Imperforation des choanes, Trachéotomie

-Les dysosmies de perception

Elles correspondent aux atteintes de l'odorat suite à une lésion du neuro-épithélium, des voies ou des centres olfactifs. Elle va entraîner une dysosmie de réception et peut avoir différentes origines (tableau 2).

Tableau 2 : Les origines des dysosmies de perception chez le chien (d'après VADUREL 1995 et VADUREL et GOGNY 1997)

Causes	Conséquences
Âge	Provoque une diminution des récepteurs et des glomérules
Infections virales : Maladie de Carré, Virus Parainfluenza, Tuberculose	Lésions de la muqueuses (atrophie, inflammation)
Maladies endocriniennes : Syndrome de Cushing, Diabète sucré, Hypothyroïdie	Lésions de la muqueuse
Malnutrition	Diminue le renouvellement de l'épithélium
Tumeurs : neuroblastomes	Néoplasie de la muqueuse
Allergies	Inflammation sinus

b) Dysosmies congénitales

Les dysosmies congénitales sont rares. Elles peuvent être héréditaires comme la sténose des narines et l'hypertrophie du voile du palais. Les chiens brachycéphales y sont prédisposés, mais ces deux anomalies peuvent être traitées chirurgicalement. Elles peuvent aussi être périphériques et concerner certaines protéines réceptrices spécifiques d'une odeur qui sont absentes ou l'agénésie d'un nerf (VADUREL, 1995).

c) Dysosmies iatrogènes

Les médicaments perturbant le goût agissent aussi sur l'odorat, car les deux sont étroitement liés. Chez l'homme de nombreux médicaments provoquent des dysosmies avérées tels que la tétracaïne, les amphétamines, certains antibiotiques (doxycycline,

néomycine), ou l'usage répété de gouttes nasales vasoconstrictrices. Les vasoconstricteurs, les vasodilatateurs et les antimitotiques sont les principaux perturbateurs de l'odorat (VADUREL ET GOGNY, 1997).

d) Dysosmies liées à la pollution

La muqueuse olfactive est sensible à toute pollution, les substances polluantes pouvant être transportées par l'air inspiré ou ingérées par les aliments et l'eau. Les polluants peuvent altérer la perception olfactive mais aussi détruire la muqueuse. La plupart agissent sur le système nerveux central en détériorant les récepteurs olfactifs. De plus, la sensibilité olfactive peut aussi être réduite par l'inspiration passive de fumée de tabac.

5.4 La relation homme chien

D'après HAVERBEKE (2008), une méthode d'entraînement positive pourrait être plus efficace sur les performances olfactives qu'une méthode aversive. La méthode positive utilise le renforcement positif en donnant une récompense en réponse au comportement désiré alors que la méthode aversive utilise la punition (tirer sur la laisse, attaché les chiens par leur collier lorsqu'il morde le leurre). Les stimuli positifs (nourriture, caresses, félicitations) guident les chiens vers de meilleures performances et un apprentissage plus rapide d'exercices simples (assis, couché, donner la patte). De plus, les auteurs de l'étude relatent que l'utilisation de jouets permettrait de diminuer la distraction du chien en renforçant la concentration de celui-ci sur les demandes du conducteur.

Il y a plusieurs façons d'influencer l'attention des chiens: un chien avec un entraînement plus fréquent aura une meilleure faculté d'attention (VAS *et al.*, 2006), de même qu'un chien entraîné avec une récompense adaptée (MCCONNEL, 1990). Certains chiens vont en effet mieux répondre à la récompense alimentaire, ludique, ou aux simples contacts positifs avec le conducteur (regard, « c'est bien », caresse). Il est aussi possible de jouer sur la motivation des chiens. L'amélioration des performances olfactives du chien serait basée sur l'utilisation de méthodes d'entraînement plus positives, un entraînement technique suffisant et l'amélioration de la relation homme chien.

DEUXIÈME PARTIE : MÉTHODES DE DÉTECTION DES EFFLUVES APPLIQUÉES AUX MALADIES

1. Modifications induites par les différentes affections

1.1 Affections tumorales de l'appareil respiratoire

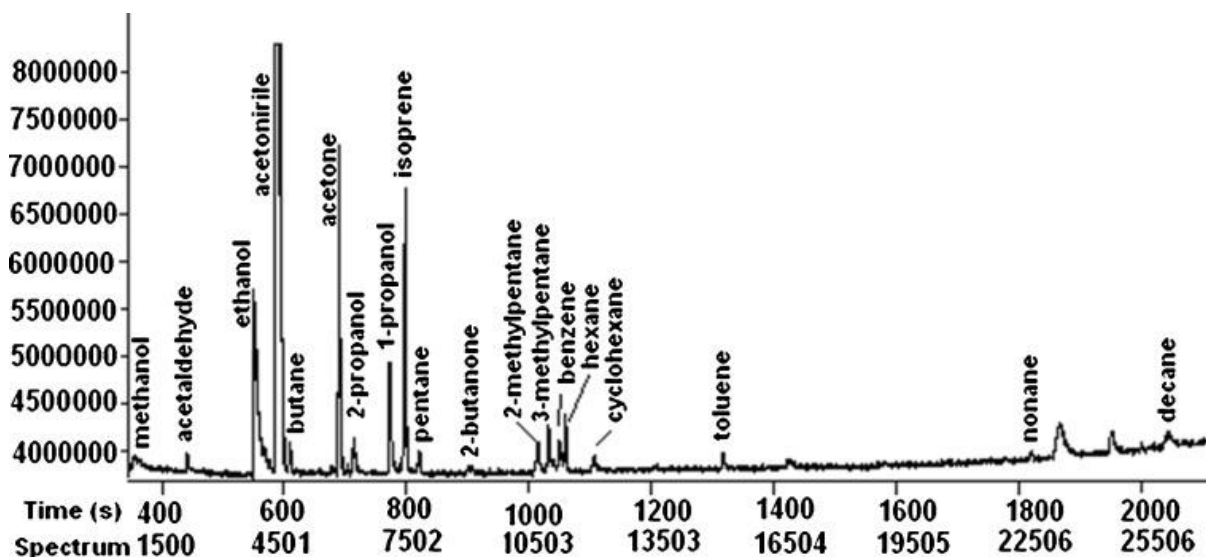
Le pronostic des patients atteints de cancer du poumon dépend du stade de découverte de la maladie, car plus elle est diagnostiquée tôt et plus le pronostic est bon. Malheureusement les méthodes permettant une détection précoce sont assez limitées et souvent invasives et au premier diagnostic plus de 75% des patients en sont déjà à un stade avancé de la maladie.

PAULING *et al.* (1971) ont démontré que la respiration humaine comptait 3481 composés organiques volatiles (COV) différents. Certains de ces composés sont spécifiques du cancer du poumon, offrant ainsi la possibilité d'un diagnostic précoce par une analyse de l'air exhalé des patients.

CHEN *et al.* (2007) ont déterminé les natures des composés organiques volatiles en cultivant différentes cellules dont des cellules cancéreuses du poumon (carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes, carcinomes bronchiolo-alvéolaires, carcinomes non à petites cellules, des cellules épithéliales normales des voies aériennes, des cellules de bourgeons gustatifs de rat, des cellules ostéogéniques et des adipocytes). Les cellules tumorales ont été cultivées à partir de tissus humains obtenus par résection de cancer du poumon. Les mêmes patients ont aussi fourni des échantillons d'haleine avant l'opération. Ils ont trouvé 11 composés volatils organiques présents en quantité plus importantes chez les patients atteints de cancer du poumon que chez des patients contrôles (patients atteints de bronchites chroniques et sujets sains). Les COV trouvés dans les milieux de culture de ces cellules sont, selon eux, les produits métaboliques des cellules cancéreuses et peuvent être utilisés comme biomarqueurs de la maladie. Ils ont mis en évidence un profil type de COV pour le cancer dans les échantillons de tissus de poumons d'apparence normale mais qui se sont révélés contenir des cellules cancérogènes après 10 jour de culture cellulaire. Ainsi, ils ont suggéré que de profonds changements se réalisaient au niveau du microenvironnement tumoral aux stades les plus précoces de la carcinogénèse : une altération dans la production et l'élimination des COV. Etablir un profil de COV chez un patient permettrait donc de détecter un cancer aux stades les plus précoces de la maladie.

Quelques années plus tard, BUSZEWSKI *et al.* (2012) réalisent des chromatographies sur phases gazeuse associées à la spectrométrie de masses sur des échantillons d'air exhalé par des patients sains et malades (figure 11). Ils identifient des COV présents en concentration plus importantes chez les patients atteints de cancer. Ils listent ainsi : l'acétate d'éthyle, l'éthylbenzène, le butanal, le 2-butanone, le 2-pentanone, le 1-propanol et le 2-propanol.

Figure 11 : Chromatogramme obtenu après GC-TOF (Chromatographie en phase gazeuse et Spectromètre de masse à temps de vol) de l'air exhalé d'un patient atteint de cancer du poumon (BUSZEWSKI *et al.*, 2012)



En ce qui concerne la détection par le chien, ils ont montré une corrélation positive avec les indications du chien pour l'acétate d'éthyle et le 2-pentanone ainsi qu'une corrélation négative pour l'acétonitrile, le propanal et le 1-propanol. Cela signifie que plus l'éthylacétate et le 2-pentanone seront présents en grande quantité, plus les indications du chien seront fortes. Elles seront aussi fortes pour des faibles quantités d'acétonitrile, de propanal et de 1-propanol (tableau 3).

Tableau 3 : Corrélation entre les COV dans l'haleine humaine et les indications du chien d'après BUSZEWSKI *et al.* (2012)

Composés volatiles organiques	Corrélation avec les indications du chien
Acétate d'éthyle	+0,85
2-pentanone	+0,97
Acétonitrile	-0,78
Propanal	-0,87
1-propanol	- 0,98

Pour certaines substances il existe une corrélation positive entre le chromatogramme et l'analyse du chien (par exemple : l'acétate d'éthyle, le 2-pentanone ou acétonitrile, propanal, le 1-propanol), mais pas pour d'autres substances. Cependant, l'analyse chromatographique de COV particuliers n'explique pas comment un mélange de composé est perçu par l'olfaction canine. La signature odorante du cancer que les chiens utilisent pour la discrimination des échantillons doit être liée à des impressions olfactives spécifiques qualitatives ou quantitatives produites par un mélange de composés volatiles.

HILL *et al.* (2012) ont détaillé les différents biomarqueurs hydrocarbures retrouvés dans les échantillons d'air exhalé de patients atteints (tableau 4).

Tableau 4 : Biomarqueurs hydrocarbures associés au cancer obtenus par GC-MS des monoxydes exhalés, d'après HILL *et al.* (2012)

Chaîne carbonée	Composé
C ₂	Ethane Ethène Acétylène
C ₃	Propane Propène
C ₄	2-Méthylpropane Butane But-1-ène But-2-ène 2-Méthylpropène
C ₅	2-Méthylbutane Pentane Pent-1-ène 2-méthylbut-1,3-diène (Isoprène)
C ₆	Hexane Hexène
C ₇	Heptane Heptène
C ₈	Octane

D'autres gaz ont été retrouvés (LIU *et al.*, 1998) dans l'air des patients atteints de cancer du poumon. Une différence significative a été observée dans la fraction exhalée de monoxyde d'azote (FeNO) entre des patients atteints et des sujets de contrôle ce qui peut être associé avec une expression modifiée de l'oxyde nitrique synthase. MASRI *et al.* (2005) ont montré une modification du métabolisme du NO dans les poumons de patients atteints de cancer. La radiothérapie ainsi que la chimiothérapie auraient une influence sur la diminution de la FeNO pour les cancers du poumon. En considérant le large éventail de FeNO chez les sujets sains, et l'effet de confusion dû au tabac sur le niveau de FeNO, l'augmentation de ce médiateur a peu de chance de discriminer des patients atteints de cancer du poumons de ceux non atteints.

Les croissances de tumeurs s'accompagnent généralement de changements génétiques et protéiques. Des allèles individuels peuvent créer un profil unique de VOC qui sera sécrété dans les fluides corporels. Les VOC exogènes détectés dans l'haleine sont d'un grand intérêt car ils font part d'une exposition de l'individu à des carcinogènes. Les VOC exogènes sont hautement réactifs et ils entraînent des lésions sur l'ADN, des protéines et des acides gras poly-insaturés par peroxydation. L'impact négatif de ce processus s'accumule au cours des années et entretient le cancer.

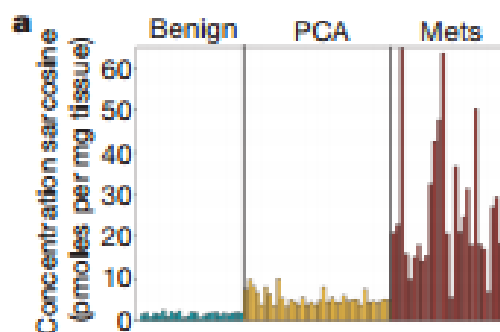
1.2 Affections tumorales des voies uro-génitales

1.2.1 Cancer de la prostate

TAVERNA *et al.* (2015) ont démontré qu'une olfaction canine entraînée peut détecter des composés volatiles spécifiques du cancer de la prostate dans des échantillons d'urine avec une sensibilité et une spécificité élevées (respectivement 98,6% et 96,4%). La détection d'un cancer de la prostate par les chiens est indépendante du volume et de l'agressivité de la tumeur.

Le but est l'identification d'une molécule précise permettant au chien la reconnaissance d'un échantillon d'urine cancéreux. La recherche de cette molécule implique la recherche d'un métabolome c'est-à-dire l'ensemble des métabolites produit lors du processus tumoral dans les urines. Ici, il s'agit de la recherche de molécules volatiles. SREEKUMAR *et al.* (2009) ont réalisé le métabolome du cancer de la prostate en tenant compte de la gravité de la maladie, en utilisant la spectrométrie de masse basée sur la chromatographie haute performance en phase liquide et gaz, associée à de puissants outils bio-informatiques d'analyse. Ils ont ainsi identifié, parmi d'autres molécules présentes en quantité augmentée dans les urines, la sarcosine comme étant un métabolite essentiel dans les cancers métastatiques de la prostate. La sarcosine et ses enzymes proximales régulatrices semblent avoir un rôle intermédiaire dans la progression néoplasique en modulant l'invasion et la migration cellulaire.

Figure 12 : Graphique représentant la concentration en sarcosine (pmole par mg de tissu) en fonction de différents tissus (SREEKUMAR *et al.*, 2009)



En bleu le tissu bénin est représenté, en jaune le tissu d'individu atteint de cancer de la prostate localisé et en rouge le tissu d'individu atteint de cancer de la prostate métastatique.

SREEKUMAR *et al.* (2009) ont montré que les individus atteints de cancer de la prostate métastatique présentent une très forte élévation de la concentration en sarcosine (figure 12).

1.2.2 Cancer des ovaires

La concentration dans l'échantillon cancéreux est augmentée en androstenedione, 1-méthyl-adenosine et 3-méthyluridine.

HOVARTH *et al.* (2008) ont démontré l'existence d'une odeur spécifique émise par les carcinomes ovariens. Cette odeur est émise aussi bien par des stades précoces et peu avancés de carcinomes ovariens que par des stades très avancés.

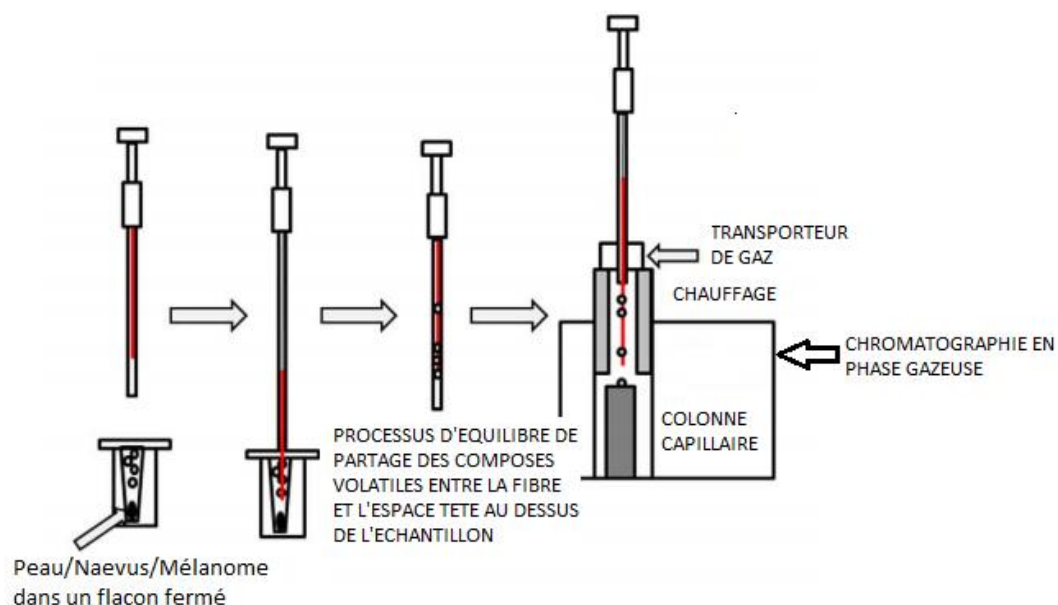
HOVARTH *et al.* (2010) ont mis en évidence la capacité des chiens entraînés à différencier des types et des grades histopathologiques différents de carcinomes ovariens. Ils sont aussi capables de différencier des carcinomes ovariens d'autres affections gynécologiques malignes. Les COV spécifiques du cancer des ovaires sont émis dès les premières phases du processus tumorales. Cette odeur spécifique est aussi émise dans le sang, plus particulièrement dans le plasma des patients atteints. Cela révèle que les chiens sont capables de différencier un échantillon de plasma d'un patient atteint de cancer de l'ovaire d'un échantillon de plasma prélevé sur un patient atteint d'une autre affection maligne comme des carcinomes vulvaires, endométriaux et cervicaux.

1.3 Affections tumorales de la peau: exemple du mélanome

La mise en évidence de marqueurs chimiques de mélanomes dans le sang et l'urine suggère selon PICKEL *et al.* (2004) la libération de composés chimiques volatiles par des cellules du mélanome en quantité suffisante pour permettre des diagnostics précoces. AB AFFY *et al.* (2010) ont mis en évidence à partir d'échantillons frais de nævi (regroupement de mélanocytes) et de mélanomes appartenant à des patients ou à des volontaires, 325 composés volatiles par la méthode de microextraction sur phase solide (figure 13). Parmi eux, la pyridine et le 3-hexanol semblent être spécifiques des nævi, le diméthylbenzamine est à la fois présent dans les nævi et les mélanomes, tandis que le phthalate, le butanal, le diméthylsulfone et l'indole sont plus fréquemment rencontrés dans les mélanomes uniquement (tableau 5).

En résumé, la présence augmentée d'alcane et de benzène méthylé indique une augmentation du processus de méthylation dans les mélanomes et la présence de métabolites secondaires issus de la peroxydation de la membrane lipidique (alcènes, alcènes et aldéhydes) est un indicateur de stress oxydatif.

Figure 13 : Collecte de composés volatiles par la méthode de microextraction sur phase solide (HS-SPME : HeadSpace-Solid Phase MicroExtraction) (ABAFFY *et al.*, 2010)



Des échantillons de biopsie punch de peau, de naevi ou de mélanome sont placés dans un flacon fermé. La fibre (rouge) est exposée à l'espace tête au-dessus de l'échantillon de biopsie pendant 1 heure. Après la collecte des volatiles, la fibre est retirée et injectée dans la colonne capillaire.

Tableau 5 : Liste des composés volatils présents dans un mélanome après chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (ABAFFY *et al.*, 2010)

Groupe	Composés
Hydrocarbures aliphatiques saturés	Nonane 4-méthyldecane 1-Tridecene
Hydrocarbures monocycliques insaturés	Cyclohexène, 3-méthyl-6-(1-méthylethenyl)-, (3R-trans)- (E-isolimonene)
Hydrocarbures aromatiques	Cumène (isopropylbenzène) 1,2,3-Triméthylbenzène Triméthyl-1,2,4benzène 1-éthyl-2-méthylbenzène (éthyltoluène) 1-éthyl-3-méthylbenzène 1-éthyl-4-méthylbenzène Styrène (vinyl benzène)
Ester	Phthalate de Benzyle et de Butyle
Aldéhydes	Butanal
Sulfones	Diméthylsulfone
Hétérocycles nitrogènes	Indole
Amines	2-méthylaziridine(éthylènimine)
Alcools	Dodécanol Hexadécanol 1-Tridécanol 1-Pentadecanol

Nous allons aborder les maladies métaboliques comme le diabète où des changements d'odeurs peuvent aussi se manifester.

1.4 Affections métaboliques: exemple du diabète

Une personne diabétique va être soumise à des épisodes d'hypoglycémie pouvant se manifester le plus souvent par des sueurs, des tremblements, des troubles de l'équilibre, des troubles de la vision et des troubles de l'humeur. Ces symptômes peuvent évoluer avec l'avancée de la maladie.

De plus, certains diabétiques présentent des hypoglycémies silencieuses sans signes d'avertissement créant ainsi une source importante d'inquiétude.

Selon ROONEY *et al.* (2013), les chiens semblent répondre à une diminution ou une élévation du taux de glucose dans le sang de leur propriétaire. Des marqueurs olfactifs expliqueraient cette réponse, d'autant plus que les chiens peuvent percevoir ces changements de glycémie lorsque leur maître dort. Les chiens détectent des changements dans la sueur de leur maître (notamment le pH de la peau) ou dans l'air exhalé grâce à leur odorat très précis.

2. Former le chien à la recherche de maladie

2.1 L'apprentissage de la recherche des échantillons positifs

Nous reprendrons ici la méthode utilisée par l'étude de MC CULLOCH *et al.* de 2006. Ils utilisent le conditionnement opérant. Il s'agit d'une méthode d'apprentissage créée par Skinner, un psychologue américain du XXème siècle. Il a posé la loi de l'effet : accroissement ou diminution d'un comportement s'il y a récompense ou sanction. Si le chien accomplit un geste ou une action et reçoit un renforcement positif (nourriture), il le répètera.

La salle d'entraînement

Il s'agit d'une salle équipée d'un dispositif en métal sur lequel sont positionnés les 5 échantillons dans des tubes en plastiques eux même placés dans des récipients en polypropylène transparent afin d'empêcher la truffe du chien d'entrer en contact avec l'échantillon.

La méthode

L'entraînement est constitué de trois phases. Durant la première phase, seul un des tubes contient un échantillon cancéreux et sa position est connue par l'expérimentateur et le conducteur du chien. Les autres tubes ne contiennent rien et n'ont pas été utilisés. Pour encourager le chien à rechercher le bon échantillon, un morceau de nourriture est placé derrière l'échantillon cancéreux mais caché de façon à ce que le chien ne puisse pas le voir. Le chien va marcher devant le dispositif en reniflant chacun des échantillons (figure 14). Lorsqu'il renifle le tube contenant l'échantillon cancéreux, le boîtier « clicker » est activé par l'investigateur indiquant au conducteur de faire assoir le chien qui le récompense verbalement et en lui offrant le morceau de nourriture avant de le faire sortir de la pièce. La deuxième phase commence lorsque le chien initie le mouvement avant qu'il ne lui soit demandé.

Pendant la deuxième phase, seul l'expérimentateur connaît la position de l'échantillon cancéreux. Le signal clicker et la récompense qui suit sont donnés seulement après la reconnaissance de l'échantillon cancéreux par le chien. Quand le chien n'indique pas correctement la bonne position de l'échantillon cancéreux, l'expérimentateur ne donne aucun signal avec le clicker et le conducteur garde le silence, ne donne aucune récompense et réprimande légèrement le chien par un « non ».

La phase trois est identique à la phase deux sauf qu'il n'y a plus de morceau de nourriture placé derrière l'échantillon cancéreux.

L'expérience du « single blinded » augmente le niveau de difficulté pour le chien. A présent, le chien doit reconnaître l'échantillon cancéreux parmi des échantillons sains, et l'indiquer à son conducteur. Celui-ci ne connaît pas la position de l'échantillon positif, et doit donc faire confiance à son chien. En cas d'erreur, l'expérimentateur peut néanmoins

rapidement agir en donnant la réponse au conducteur afin qu'il ne récompense pas le chien au mauvais moment.

L'expérience du « double blinded » est identique à la « single blinded » sauf que l'échantillon d'intérêt provient soit d'un patient malade, soit d'un contrôle, et que ni l'expérimentateur ni le conducteur ne connaissent la position de l'échantillon. Cela permet au chien de renifler de nombreux échantillons de patients différents. Il n'y a pas de clicker, pas de récompense. Lorsque le chien a reconnu l'échantillon, il quitte la salle et est récompensé par un « bon travail ».

Figure 14 : Entraînement devant plusieurs échantillons (In Situ, 2016)



CORNU *et al.* (2011) utilisent également une méthode de conditionnement opérant. Le chien recevait sa balle en récompense lorsqu'il détectait un cancer. Le chien a appris à s'asseoir devant l'échantillon d'urine reconnu cancéreux. La durée de la phase de formation était de 16 mois. Les séances ne se déroulaient pas à l'aveugle.

2.2 Typologie de marquage

Pour indiquer à son conducteur l'échantillon positif, le chien doit lui indiquer par une réponse conditionnée et donc stéréotypée. Le comportement que le chien apprend à exprimer ainsi est appelé réponse opérante. La récompense immédiate et systématique durant la phase de formation permet au chien d'associer une attitude face à une odeur spécifique. La récompense est variable en fonction des méthodes (tableau 6). Il peut s'agir d'une indication passive (par exemple une position statique maintenue devant un échantillon), ou d'une indication active incluant une action non interrompue de la part du chien (aboïement, grattage...).

Les conventions existantes pour les signaux d'alertes permettent seulement au chien de communiquer si une odeur est présente ou pas ; il n'existe pas de conventions permettant au chien d'exprimer des degrés de confiance ou un intérêt pour une odeur détectée, ou différents niveaux relatifs à l'intensité de l'odeur. Cependant lorsqu'une hésitation se produit dans la réponse opérante (chien hésitant à s'asseoir, quittant un échantillon puis revenant devant), les conducteurs doivent essayer de percevoir si ces hésitations ont un sens et ce qu'elles peuvent vouloir dire. L'utilisation d'un second chien pour préciser le travail du premier, avec un conducteur différent ne disposant pas d'information sur l'échantillon douteux peut alors être d'une aide précieuse pour préciser le niveau de doute de l'échantillon testé.

Tableau 6 : Les méthodes d'entrainements et les marquages utilisés dans les études sur les chiens de détection des tumeurs

Publication	Méthode de formation	Type de marquage	Récompense
PICKEL <i>et al.</i> (2004)	Conditionnement opérant	S'asseoir à côté du compartiment et poser la patte sur l'ouverture du compartiment pour le chien A ou mettre dans la bouche l'ouverture du compartiment pour le chien B	Non renseignée
WILLIS <i>et al.</i> (2004)	Clicker Training Method	Se coucher	Jeux
MCCULLOCH <i>et al.</i> (2006)	Clicker Training Method	S'asseoir ou se coucher devant l'échantillon	Alimentaire
EHMANN <i>et al.</i> (2012)	Reward based approach	Se coucher devant le tube avec le museau touchant le tube	Non renseignée
TAVERNA <i>et al.</i> (2015)	Clicker Training Method	S'asseoir	Non renseignée
CORNU <i>et al.</i> (2011)	Clicker Training Method	S'asseoir	Jeux
HORVATH <i>et al.</i> (2008)	Non renseignée	Gratter avec l'antérieur gauche et se coucher	Echantillon d'intérêt enlevé pour éveiller le comportement chasseur du chien
HORVATH <i>et al.</i> (2010)	Non renseignée	Gratter avec l'antérieur gauche	Non renseignée

2.3 Cas particulier du chien d'assistance aux personnes épileptiques

Contrairement au chien de dépistage de maladie dans des situations de laboratoire (par exemple : cancer comme présenté ci-dessus), le chien d'assistance à une personne présentant une maladie telle que l'épilepsie doit prévenir cette personne de façon moins discrète (car le travail du chien se déroule alors toute la journée et non uniquement à des horaires dédiés). En ce qui concerne l'épilepsie, il semble que ce ne soit pas un changement d'odeur qui apparaisse avant une crise mais plutôt un changement de comportement et de mimiques faciales.

L'entraînement

D'après KIRTON *et al.* (2008), les chiens d'assistance appartiennent à des races pré-sélectionnées possédant des aptitudes au travail d'assistance. Les chiots sont placés en famille d'accueil pendant 8 semaines pour l'apprentissage des bases et pour se sociabiliser. Entre 12 et 14 mois, les chiens retournent au centre de formation pour déterminer leur aptitude au travail d'assistance. Les critères de sélections incluent la disposition, le contrôle, la distraction, l'instinct de chasse, la sensibilité au dresseur, la concentration prolongée, la confiance, la tolérance des autres animaux et des enfants, l'énergie et l'adaptabilité. Les chiens adaptés initient un programme d'obéissance durant lequel quelques notions d'assistance sont enseignées, telles que l'aboïement sur commande, la récupération d'appareils fonctionnels (téléphone) et l'activation de système de réponse d'urgence. Le comportement du chien est modelé sur la nature et l'expression des crises du patient.

Le chien est dressé pour se concentrer activement sur le visage de la personne. Il s'agit de l'entraînement « regarde moi ». Quand une crise apparaît, le chien est récompensé par le conducteur du chien avec de la nourriture qui sera seulement utilisée pour les crises.

Aucune race ou sexe n'est privilégié. Une formation fructueuse dépend du lien entre la personne et le chien qui est personnel et individuel.

D'après BROWN et STRONG (2001), un chien entraîné peut anticiper une crise et alerter une personne 15 à 45 minutes avant même si l'humain n'a aucun autre signe avant-coureur. Le chien ne sera pas stressé par l'évènement s'il est correctement formé.

Le chien peut aussi être un bon système d'alarme pour les hypoglycémies. Ils expriment un comportement particulier à l'égard de leur maître présentant une concentration en glucose dans le sang diminuée : ils vocalisent, lèchent, mordent, sautent, regardent leur maître avec insistance.

TROISIÈME PARTIE: LES APPLICATIONS AUJOURD'HUI, LEURS AVANTAGES ET LEURS LIMITES

1. Les structures existantes

1.1 Le projet Kdog

Ce projet est né à partir de travaux sur les plaies tumorales malodorantes réalisés par Isabelle Fromantin, première infirmière française à obtenir un doctorat en sciences et ingénierie. Il se fait au sein de l'Institut Curie à Paris et a pour but de former des chiens pour détecter les cancers du sein. Cette équipe souhaite prouver scientifiquement que les chiens sont un outil diagnostique fiable pour le dépistage du cancer. Aujourd'hui il existe seulement des études réalisées sur de petits échantillons sur la détection de maladie par le chien, et il n'existe donc pas d'études avec un échantillon suffisant pour avoir une preuve solide de cette détection. Le projet Kdog souhaite lever ce biais en prenant en compte un nombre plus important d'échantillons.

Il s'agit d'un exercice multidisciplinaire qui associe plusieurs spécialistes :

- des chirurgiens qui vont prélever la tumeur et faire le diagnostic du cancer ;
- des médecins de laboratoire de pathologie qui vont identifier de quel type de tumeur il s'agit ;
- des chimistes spécialistes des odeurs qui sont libérées par la tumeur ;
- un laboratoire de chimie qui va pouvoir optimiser le tissu mis en contact avec la peau des patients atteints. Ce tissu doit être inerte tout en fixant bien les effluves (afin de disposer d'un outil fiable de recueil d'odeur la plus pure possible).

Dans un premier temps, les échantillons seront recueillis par les pathologistes et les cliniciens. Puis les chiens seront formés par les conducteurs cynophiles à repérer l'odeur des cellules cancéreuses. Différentes phases d'apprentissages sont nécessaires pour abaisser le seuil de sensibilité des chiens.

Les tests seront réalisés sur des compresses directement posées sur la peau des patients. Le projet Kdog souhaite simplifier le diagnostic pour l'étendre à toutes les populations concernées et tous les cancers. Cette méthode de détection offrirait un outil de dépistage intéressant, notamment dans les pays émergents où de nombreux cancers ne sont pas détectés faute de moyens.

1.2 Medical dog detection

Il s'agit d'une association caritative qui travaille en partenariat avec des chercheurs et dont le but est l'entraînement de chiens spécialisés dans la détection des maladies humaines par l'odorat telles que le diabète, la maladie d'Addison, la narcolepsie et les

allergies sévères. Les chiens sont entraînés à reconnaître les changements d'odeurs qui sont associés à certains événements médicaux.

Le centre a été cofondé en 2008 par le docteur Claire Guest, qui était la directrice du premier programme de formation des chiens à détecter le cancer en 2003.

Le docteur Guest a expérimenté elle-même cette capacité des chiens à détecter des maladies lorsque son propre chien Daisy lui fit prendre conscience qu'elle était atteinte d'un cancer du sein en 2009.

Le centre propose une formation de chien d'alerte pour les personnes nécessitantes. La formation peut s'effectuer en compagnie du propriétaire avec son propre chien ou sur de jeunes chiots entraînés spécialement pour l'alerte médicale.

1.3 Fondation In Situ

La fondation in Situ est dédiée à l'entraînement des chiens pour détecter les stades précoces de cancer chez les humains depuis 12 ans. Elle fait partie des précurseurs en matière de publications scientifiques sur le sujet.

La fondation a entraîné 50 chiens à détecter les cancers, incluant un groupe de chien détectant E.Coli chez les personnes souffrant d'affections du tractus urinaire.

La fondation collabore avec l'université de Duke pour une étude sur le cancer du sein. Ils entraînent trois chiens à distinguer les cancers des tumeurs bénignes par le plasma et sont en train de se concentrer sur l'entraînement des chiens sur des échantillons d'air exhalé.

In situ a passé des centaines d'heures, durant de nombreuses années, à développer les protocoles scientifiques car 300 échantillons sont nécessaires pour entraîner un chien et l'entraînement dure 6 à 8 mois.

1.4 Les chiens d'alerte

1.4.1 Le diabète

Le diabète est une affection chronique affectant une grande partie de la population. Les crises d'hypoglycémies sont des menaces communes dans la vie des individus recevant de l'insuline et sont d'autant plus difficiles à percevoir chez les diabétiques de longue date qui ont perdu la capacité de reconnaître les signes alarmants. La peur de l'hypoglycémie va diminuer la qualité de vie de ces personnes d'où l'intérêt d'une alerte précoce de la diminution du taux de sucre dans le sang.

Dans une étude réalisée en 2013 par ROONEY *et al.*, et dont les résultats sont résumés dans le tableau 7, les propriétaires de chien d'alerte sont très satisfaits de leur chien, ils déclarent une amélioration de leur qualité de vie, et ont pour la plupart entièrement confiance en leur chien pour dépister les hypoglycémies et/ ou les hyperglycémies).

Ils rapportent notamment une diminution des épisodes d'inconscience, une plus grande indépendance et une confiance totale accordée au chien.

Tableau 7 : Les différents opinions rencontrés chez les propriétaires de chien d'alerte (Nombre de propriétaires pour chaque opinion par proposition réalisé sur 16 propriétaires) (ROONEY *et al.* 2013)

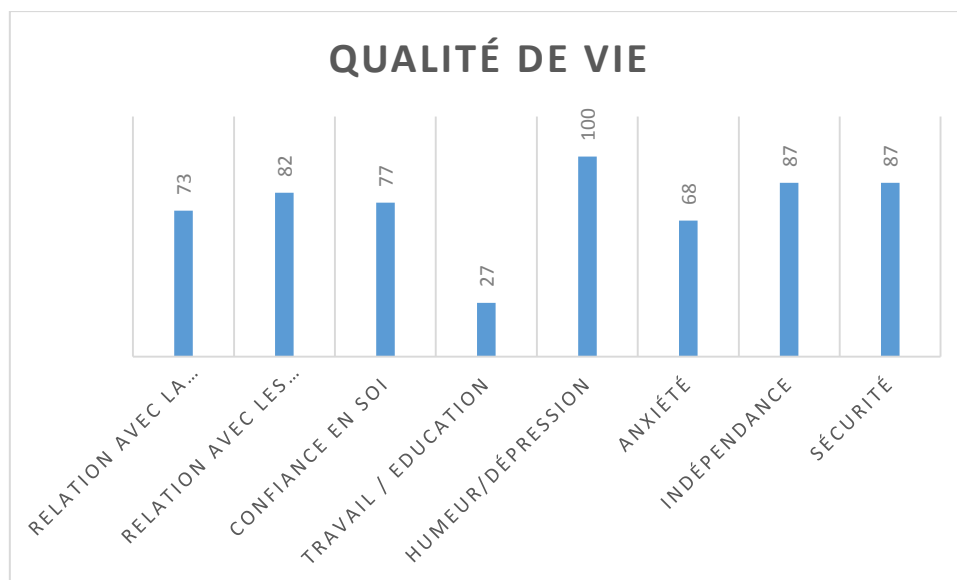
	Accord	Sans avis	Désaccord
Plus d'indépendance depuis l'obtention du chien	14	2	0
Avoir un chien entraîné est un engagement important	11	1	4
Amélioration de la qualité de vie	15	1	0
Il y a des inconvénients à posséder un chien d'alerte	0	4	12
Les conversations engendrées par le manteau du chien sont plaisantes	9	7	0
Confiance accordée au chien pour avertir d'un taux de glucose faible	14	1	1
Satisfaction totale apportée par le chien	15	1	0
Confiance accordée au chien pour avertir d'un taux de glucose élevé	13	0	3

Une étude récente (LOS *et al.*, 2016) a évalué la fiabilité des chiens entraînés pour prévenir des crises d'hypoglycémies en condition de vie réelles. Les chiens alertent souvent leur propriétaires quelque soit. Cependant l'alerte du chien seule ne permet pas de différencier une hyperglycémie d'une hypoglycémie. L'appareil de contrôle continu de la glycémie détecte souvent une hypoglycémie avant le chien entraîné avec une marge cliniquement différente.

1.4.2 L'épilepsie

Le chien d'alerte a permis chez de nombreux patients une réduction de la fréquence des crises ainsi qu'une réduction de l'intensité et de la sévérité.

Figure 15 : Changements remarquables dans la qualité de vie chez des personnes possédant un chien d'alerte. Etude réalisée sur 22 patients atteints d'épilepsie (résultats en pourcentage), d'après KIRTON *et al.* (2008)



Dans une étude réalisée sur un échantillon de 22 patients épileptiques (KIRTON *et al.*, 2008), tous les patients rapportent une amélioration de la qualité de vie qui passe par une amélioration des relations avec leurs proches et avec l'entourage. Le chien est devenu un membre de la famille qui va permettre au patient de se sentir en sécurité et d'avoir moins peur face à ses crises. Le chien va aussi représenter une source de bonheur et de motivation.

2. Le dépistage des affections hors utilisation de l'olfaction canine

Afin de mieux comprendre l'utilité du chien dans la détection de certaines maladies, nous allons faire une synthèse des moyens de diagnostic existants aujourd'hui.

2.1 Le cancer du poumon

Les protocoles de dépistages mis en places

Aujourd'hui un bilan diagnostique est réalisé à l'hôpital. Il comprend un examen clinique qui évalue l'état général du patient, une radiographie thoracique, un scanner thoracique avec coupes abdominales pour préciser la taille et la localisation de la tumeur et une fibroscopie bronchique sous anesthésie au cours de laquelle des biopsies sont réalisées. Si ces biopsies ne permettent pas de poser un diagnostic, d'autres biopsies sont réalisées telles qu'une biopsie à l'aiguille fine sous scanner à travers la peau, des biopsies de métastases ou des biopsies réalisées au cours d'une médiastinoscopie ou thoracoscopie. Le

compte rendu anatomopathologique de ces biopsies va préciser notamment le type histologique de la tumeur dans le cas où le patient est atteint :

- cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPC) ;
- cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC), avec précision du sous-type chaque fois que possible.

Un bilan d'extension va permettre d'indiquer la taille et l'extension locorégionale de la tumeur, la présence de métastases ganglionnaires, de métastases thoraciques ou extrathoraciques. Il se fait par scanner thoracique avec injection d'iode, scanner ou IRM cérébrale et va permettre une classification par stades qui influence la stratégie thérapeutique donnant ainsi l'avantage de soigner le patient de manière ciblée, et la plus efficace possible (figure 16).

Figure 16 : Coupe transversale thoracique d'un patient atteint de cancer du poumon (L'imagerie thoracique pour l'ECN, 2015)



On note la présence d'une masse pulmonaire présente dans le parenchyme pulmonaire.

Les protocoles de dépistages en voie de développement

Aujourd'hui on s'intéresse de plus en plus à la détection des biomarqueurs de l'haleine qui peut être divisée en deux sous-groupes d'après HILL et BINIONS (2012) : les méthodes conventionnelles qui utilisent la chromatographie gazeuse souvent couplée avec la spectroscopie de masse et les analyses électroniques via l'utilisation de senseurs,

utilisés sous la forme de nez électroniques (figure 17). Les nez électroniques sont composés de multiples capteurs, chacun spécifique de certain gaz, dont le but est de mimer l'olfaction biologique, en déterminant la concentration des gaz. Généralement, les nez électroniques sont moins chers, portatifs et plus rapides que les autres techniques et ils peuvent analyser un échantillon en moins de 30 minutes et l'administration du test est facile d'après HOVARTH *et al.* (2009). Mais ils présentent aussi quelques limites comme la diminution de la sensibilité en présence de vapeur d'eau ou d'une forte concentration d'un des composants, une dérivation des capteurs, la courte vie de certains senseurs et le travail considérable exigé pour la mise au point de méthodes d'analyse.

Figure 17 : Prise d'un échantillon d'haleine pour une analyse des COV par nez électronique (HOVARTH *et al.*, 2009)



Quant à la GC-MS, il s'agit d'un outil puissant pour détecter de faibles concentrations de COV, mais il est onéreux, et requiert des ressources humaines spécialement formées, ce qui limite une application quotidienne en clinique.

2.2 Le cancer de la prostate

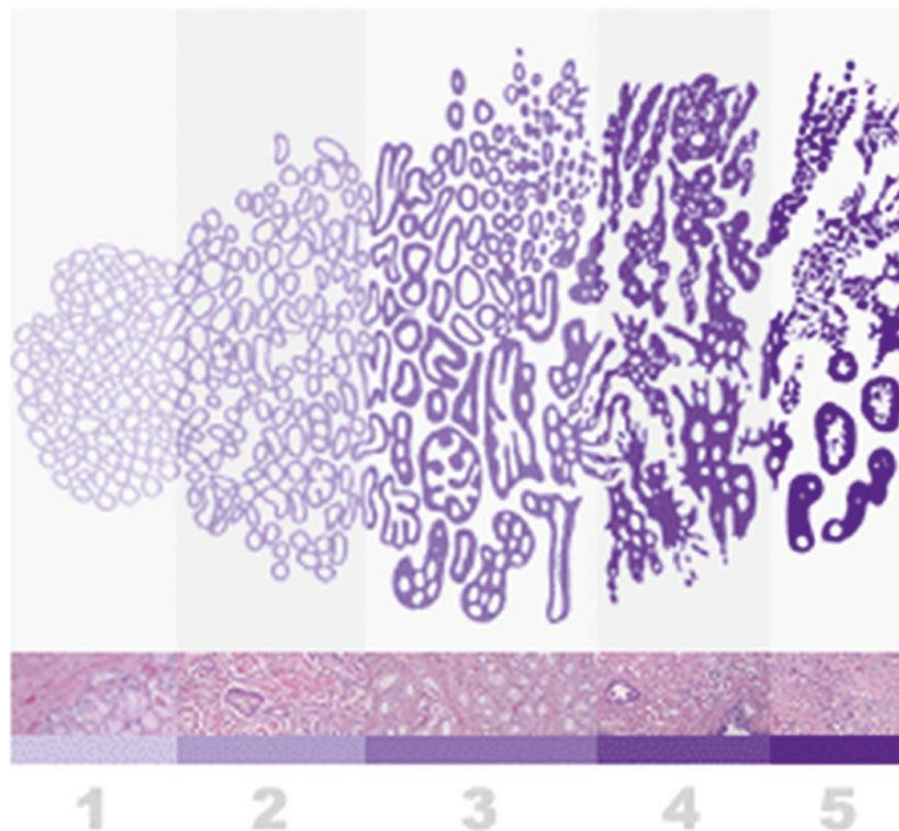
Un bilan initial est effectué par le médecin pour savoir s'il s'agit bien d'un cancer de la prostate. Ce bilan commence par un entretien avec le patient pour connaître ses symptômes et ses antécédents médicaux puis un examen clinique est réalisé : le médecin va pratiquer un toucher rectal pour examiner la prostate et détecter une éventuelle anomalie (par exemple un nodule dur, un envahissement de la capsule ou des vésicules séminales)

Pour obtenir des renseignements sur l'état de santé général du patient le médecin a recours à une Numération-Formule Sanguine (NFS) afin d'évaluer la quantité des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes.

Un test de l'antigène prostatique spécifique (APS) est ensuite réalisé pour mesurer le taux d'APS dans le sang. L'APS est une protéine jouant un rôle dans la liquéfaction du sperme. Dans certaines circonstances, son passage sérique est possible. Cette protéine est spécifique de la prostate mais pas du cancer de la prostate puisque d'autres pathologies comme l'hyperplasie bénigne de la prostate, l'inflammation ou l'infection vont modifier ce taux sérique. Une valeur du PSA supérieure à la normale ($>4\text{ng/mL}$) doit faire discuter la réalisation de biopsies prostatiques échoguidées de même qu'un toucher prostatique anormal.

Plusieurs petits fragments de tissu dans différentes parties de la prostate sont prélevés par voie transrectale. Le rapport d'histopathologie pourra confirmer ou exclure la présence de cellules cancéreuses dans les prélèvements. Si on détecte un cancer de la prostate, on utilise ces mêmes prélèvements pour en établir le score de Gleason qui va déterminer le degré d'agressivité et de probabilité de propagation de la tumeur. Le score de Gleason est obtenu en additionnant les 2 grades histologiques allant de 1 à 5, des cancers les plus représentés (figure 18). Moins le cancer est différencié et plus le pronostic sera sombre (Cours Collège Français des Urologues, 2014).

Figure 18 : Grade histopronostique du cancer de la prostate en fonction de la différenciation glandulaire (Collège Français des Urologues, 2014)



Si la biopsie révèle la présence de cellules cancéreuses, le médecin peut prescrire un bilan d'extension. Le patient devra passer plusieurs examens d'imagerie (IRM, scanner, scintigraphies osseuse) afin de déterminer l'étendue de la tumeur (locale, ganglionnaire ou métastatique)

Le cancer de la prostate est le cinquième cancer plus fréquent dans le monde.

2.3 Le cancer de l'ovaire

Le médecin va réaliser un examen clinique général puis il palpe l'abdomen et les ganglions à la recherche d'une masse à la recherche d'une masse, d'un ballonnement ou de modifications de taille d'organes comme le foie, examine les seins, et il peut faire un examen gynécologique pour palper l'utérus et les ovaires, observer le vagin et le col de l'utérus, les trompes de Fallope, la vessie et le rectum.

Puis l'échographie endovaginale va orienter le diagnostic du cancer de l'ovaire. Elle va permettre de détecter la présence éventuelle de kystes ovariens. Le médecin va pouvoir en apprécier la taille, la forme et le contenu pour en préciser la nature. Une paroi épaissie ou irrégulière des masses kystiques ou un contenu hétérogène font partis des critères échographiques de malignité d'une masse ovarienne. Parfois l'IRM est nécessaire lorsque l'échographie n'a pas permis une bonne appréciation de la nature du kyste.

Des analyses sanguines sont réalisées pour vérifier la présence dans le sang d'un marqueur tumoral, le CA-125. Une élévation du taux de ce marqueur dans le sang oriente vers un cancer de l'ovaire mais ne permet pas de conclure de façon certaine à un cancer. Le dosage du marqueur CA 19-9 n'est réalisé qu'en cas d'orientation clinique ou radiologique vers une tumeur mucineuse de l'ovaire ou pour orienter le diagnostic différentiel vers une tumeur digestive.

Si l'on suspecte une tumeur non épithéliale, un dosage de plusieurs marqueurs (HCG, alpha FP et inhibine) est demandé.

Le diagnostic de certitude de cancer est anatomopathologique et nécessite un prélèvement histologique. L'examen cytologique seul est insuffisant pour établir le grade et le type histologique du cancer. Les prélèvements se font par biopsie sous anesthésie générale par laparotomie et sont expédiés ensuite au laboratoire (Guide médecin ALD 30, 2010).

2.4 Le cancer du sein

La découverte d'une lésion peut être faite par le patient qui sent une tuméfaction non douloureuse d'un sein. La mammographie systématique peut aussi déceler de petites lésions dans le cadre d'une campagne de dépistage ou à cause de la présence d'un facteur de risque chez la patiente (figure 19).

L'examen systématique d'un médecin peut aussi permettre la découverte, il va évaluer la taille de la tumeur, sa mobilité, sa localisation, l'aspect de la peau, la forme du mamelon et de l'aréole, il va rechercher des ganglions voisins anormaux.

Figure 19 : Mammographie mettant en évidence une tumeur (flèche) (CHU Besançon, 2009)



Lorsqu'une personne présente des symptômes ou qu'une anomalie est décelée lors d'un examen de dépistage, un certain nombre d'examens doivent être réalisés afin d'établir un diagnostic de certitude :

- L'échographie des deux seins et des ganglions est réalisée et va donner des arguments en faveur du cancer devant certaines images mammographiques ambiguës. Elle permet néanmoins de repérer les kystes liquidiens.

- L'IRM n'est pas utilisée en routine pour le diagnostic de de cancer du sein. Elle permet de particulièrement bien définir la tumeur et ses contours.

Après l'imagerie, la confirmation du diagnostic se fait grâce à l'examen anatomo-pathologique d'un fragment du tissu mammaire.

Le prélèvement au niveau de l'anomalie est le plus souvent réalisé par micro ou macrobiopsies à travers la peau (biopsie percutanée). Si ce prélèvement n'est pas possible, l'exérèse chirurgicale d'une partie ou de la totalité de l'anomalie est nécessaire.

Le cancer du sein est à la fois le plus fréquent et le plus meurtrier chez la femme en France. Pourtant, s'il est détecté tôt, il peut être guéri dans 9 cas sur 10 (Cancérologie Polycopié Institut Pierre et Marie Curie, 2015).

Les moyens diagnostics utilisés aujourd'hui pour la détection ayant été rappelé, nous pouvons aborder les avantages puis les limites de la détection canine.

3. Les avantages

3.1 Le coût

L'entraînement des chiens est relativement simple et peu onéreux comparativement aux équipements d'analyses (chromatographe et spectrophotomètre). De plus, la sensibilité et la spécificité sont hautes (respectivement 72% et 93% d'après MCCULLOCH *et al.* (2012)) et facilement interprétables. Dans certains pays où les patients n'ont pas accès aux outils diagnostiques (scanner, mammographie), la détection par les chiens apparaît comme un outil de dépistage à perspectives humanitaires.

3.2 La rapidité

Le chien est présenté directement au contact des échantillons prélevés sur les patients (urine, air exhalé, lingette mise au contact du sein). S'il détecte des effluves cancéreux, il adoptera le comportement qu'il a appris. Le diagnostic serait ainsi obtenu en quelques minutes diminuant ainsi l'attente anxiogène de l'interprétation des scanners, radiographies, échographies ou des résultats d'anatomo-pathologie.

3.3 L'innocuité et la non invasivité

Pour le cancer de la prostate, même si les tests des antigènes spécifiques de la prostate (APS) ont augmenté la détection de cancer de la prostate, le principal inconvénient est son manque de spécificité et de précision. En effet, de fortes valeurs d'APS peuvent être détectées chez des hommes présentant des lésions bénignes. De ce fait, de nombreux hommes doivent subir des biopsies, procédures invasives, de précisions assez faibles et engendrant des complications telles que des douleurs, des hématuries, des rétentions urinaires, un dysfonctionnement érectile, des saignements rectaux, des hémospémies et des complications plus sévères telles que des fistules rectales ou urétrales, des gangrènes ou des sepsis (TAVERNA *et al.* 2015).

Une quantité minimale de composé volatile spécifique du cancer de la prostate peut être détectée, indépendamment de la taille de la tumeur.

Pour le cancer du poumon et du sein, les patients doivent subir une batterie d'examen qui peuvent être anxiogènes : radiographies, mammographies, scanner, fibroscopies avec biopsies ou biopsies per cutanées.

4. Les limites

4.1 Limites légales

Pour monter une étude, on se trouve face à la difficulté de convaincre les patients de participer à l'étude. Les patients sont sous haute protection. Les autorisations en France requièrent un protocole drastique. Depuis le 20 décembre 1988, (loi n° 88-1138, dite Huriet-Sérusclat) la France bénéficie d'une loi qui régit les recherches biomédicales. Les principaux points de ce cadre légal sont : la protection des personnes, l'appréciation du rapport bénéfice/risque de la recherche, la nécessité de l'information et du consentement libre et éclairé des personnes. La loi de santé publique du 9 août 2004 et le décret d'application du 26 avril 2006 régissent maintenant la recherche biomédicale.

L'AfSSAPS est l'autorité compétente pour les recherches biomédicales sur les produits de santé : médicaments, biomatériaux et dispositifs médicaux. Elle délivre l'autorisation préalable pour chaque recherche biomédicale.

Les patients sont sous haute protection assurée par les Comités de Protections des Personnes (CPP) qui sont des structures régionales. Les CPP s'assurent également que la recherche est pertinente, que l'évaluation du rapport bénéfice/risque est satisfaisante, que la méthodologie est adaptée.

Avant d'accepter ou de refuser de participer à une étude, la personne est informée par le médecin qui dirige l'étude de façon objective, loyale et compréhensive.

Le patient doit signer un consentement éclairé qui reprend toutes les explications fournies par le médecin. Il est difficile de convaincre les patients de participer à une étude. Le recrutement des patients est long.

Enfin l'acceptation des chiens dans un projet académique est difficile à obtenir. Ce projet demande une mobilisation à de nombreuses échelles : les patients, le service d'imagerie qui doit confirmer le diagnostic, les chirurgiens qui vont enlever la tumeur.

4.2 Limites de sélection et de formation du chien

Les premières études réalisées par Gordon et Cornu n'ont pas été très fructueuses. Nous ne savons pas si les chiens reconnaissent une seule odeur ou un mélange de composés volatiles.

Chaque animal aura besoin d'un entraînement spécifique avec des experts durant plusieurs mois avant d'être prêt pour la pratique.

La capacité des chiens à reconnaître correctement un échantillon cancéreux dépend pour beaucoup de leur entraînement. Les résultats de GORDON *et al.* (2008) n'ont pas été fructueux à cause d'un entraînement inconstant des chiens qui ont eu des conducteurs différents utilisant des méthodes différentes, et durant des périodes différentes.

D'autre part, la race de l'animal a aussi son importance. La capacité olfactive du chien est dépendante de sa génétique et du polymorphisme des récepteurs. De même, la méthode d'entraînement va influencer par sa durée, le contact avec le maître, le mode de récompense, la répétition des examens, l'entretien de la mémoire du chien.

Enfin, le dressage de l'animal est long, astreignant et il ne peut exercer que pendant 5 ans.

4.3 Limites scientifiques

Cancer du poumon

Artefact lors du prélèvement

La collecte de l'échantillon d'haleine est simple mais il faut prendre en compte certains problèmes méthodologiques. Selon HORVATH *et al.* (2009), l'air ambiant de la pièce peut créer des artefacts. En effet, certains COV peuvent se trouver dans la pièce et être ainsi perçus dans l'échantillon du patient.

La concentration de certains COV dans l'échantillon peut être assez faible et difficile à détecter.

D'après MIEKISH *et al.* (2008), la procédure pour collecter l'échantillon d'haleine peut avoir un impact sur l'interprétation. S'il s'agit d'air alvéolaire représentant la dernière fraction d'air expiré (lorsque le patient a expiré tout l'air présent dans ses poumons) ou d'air expiré lors d'une respiration normale, la concentration de certains composés sera différente. L'isoprène et l'acétone présentent une concentration plus importante dans l'air alvéolaire. Les échantillons d'air alvéolaire montrent des concentrations plus fortes de substances endogènes et des concentrations plus faibles de substances exogènes.

Biais existant pour les fumeurs

Un lien univoque entre la fumée de tabac et la carcinogénèse pulmonaire a été établi par des observations moléculaires ainsi que par des données expérimentales précliniques et épidémiologiques sur les animaux. Chez l'homme et la femme, respectivement 90% et 78% des cancers du poumon seraient respectivement dus au tabac. La fumée contient de nombreux COV présents aussi dans l'haleine. Selon HORVATH *et al.* (2009), fumer est associé à l'altération des COV exhalés, car la fumée de tabac contient une quantité importante de COV, et modifie le processus cellulaire relatif à la production de COV en augmentant le stress oxydatif et la peroxydation des lipides. On pourrait s'attendre ainsi à un facteur de confusion lorsque l'on utilise le profil COV pour la détection du cancer du poumon mais PHILLIPS *et al.* (2007) ont montré que fumer ne modifiait pas le pouvoir discriminant des tests de COV d'haleine.

Les nez électroniques existent et peuvent fournir un diagnostic précoce mais les patients ne doivent pas fumer, une collecte d'échantillon optimale est nécessaire, l'instrument est très sensible (HORVATH *et al.*, 2009).

Cancer de la prostate

Il existe plusieurs biais qui font intervenir plusieurs paramètres.

Tout d'abord, les urines peuvent être odorantes en raison de la présence d'autres composés organiques volatiles présents qui peuvent ainsi être des facteurs confondants. Ceux-ci sont liés à l'alimentation, aux antécédents médicaux, aux parfums, aux paramètres physicochimiques des urines (tels que le pH), aux médicaments, à l'inflammation, à la présence d'autres cancers. L'existence de ces différents facteurs nous amène à nous interroger sur la standardisation du recueil des urines (boisson préalable, régime particulier pour les patients et sur la capacité du chien à reconnaître une odeur parmi d'autres (la discrimination des odeurs par le chien reste une certitude).

Ensuite, le conditionnement des urines semble avoir son importance. WILLIS *et al.* (2004) ont utilisé des urines sèches sur papier buvard et des urines congelées conditionnées en fioles pour échantillonnage ; les secondes donnaient un meilleur résultat. . Cela pourrait s'expliquer par la perte d'une partie des composés volatiles organiques durant le processus de séchage indiquant ainsi l'importance des composés volatiles dans la signature odorante du cancer.

Le stockage des échantillons prélevés chez les patients en vue d'un diagnostic est à prendre en considération pour ne pas altérer les performances du chien. La durée de stockage, le récipient de stockage ainsi que la température sont des éléments qui peuvent modifier l'échantillon.

Cependant il reste difficile de savoir d'après TAVERNA *et al.* (2015) si le chien reconnaît une odeur unique ou un mixe de COV spécifiques du cancer de la prostate.

Cancer de l'ovaire

HORVATH *et al.* (2010) ont montré que des chiens entraînés à reconnaître l'odeur spécifique du cancer de l'ovaire ne peuvent pas reconnaître l'odeur d'autres affections gynécologiques malignes. De plus, les chiens ne sont pas capables de distinguer parmi les différents sous-groupes histopathologiques et les différents stades ou grades de carcinomes ovariens. Cela suggère l'existence d'odeurs caractéristiques différentes en fonction des cancers qui empêche de faire le diagnostic différentiel.

Cancer du sein

La récolte des échantillons peut être contraignante : après une douche en utilisant un savon sans odeur et sans mettre de parfum, les lingettes sont placées sur les seins de la patiente pendant une nuit puis conservées dans un pot.

Il est difficile d'extraire des COV ; car le tissu mammaire est composé essentiellement de graisse. Lorsque l'échantillon va être fondu pour en extraire les effluves, la graisse présente va modifier en fondant les composés volatiles. C'est un fantasme de vouloir extraire les composés volatiles d'une tumeur.

La chimie analytique essaie depuis 15 ans d'obtenir des composés volatiles caractéristiques d'une tumeur. Mais chaque tumeur est différente, car les tissus sont différents d'un individu à un autre. Des groupes de composés ont ainsi pu être mis en évidence mais ils ne sont pas suffisants pour émettre un diagnostic.

CONCLUSION

Les chiens, par leur qualité d'assistance et de dévotion, sont déjà utilisés dans le milieu médical pour assister les personnes handicapées. Leurs qualités olfactives remarquables en ont fait des auxiliaires de choix pour la détection médicale.

Les études bibliographiques que nous avons traitées apportent des résultats encourageants quant à la faculté du chien à détecter des cancers.

Les données de la littérature sur la détection d'affections médicales sont encore très pauvres et manquent de preuves fiables, mais constituent une base motivante pour la réalisation d'études plus poussées. En France, le projet Kdog, constitué d'une équipe pluridisciplinaire, se mobilise pour la mise en place d'une détection précoce du cancer du sein donnant ainsi l'espoir d'un bel avenir pour le chien dans la détection médicale et permettant d'apporter une preuve solide de cette détection.

Les chiens constitueraient ainsi une méthode de diagnostic plus précoce, moins invasive et fiable.

Cependant, un problème de fond existe : la lutte contre les lobbies médicaux déjà existant (analyses histopathologiques, imagerie médicale) qui voient le chien comme un moyen qui peut les priver de rentrer financières.

La détection par les chiens, qui est peu onéreuse, pourrait être reproduite dans les pays sous-développés et en voie de développement où elle serait parfaitement adaptée car certains cancers restent non diagnostiqués par manque de moyen.

Il ne reste plus qu'à souhaiter une belle réussite à toutes les structures existantes ou naissantes mettant l'odorat exceptionnel du chien au service de l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

- ABAFFY T, DUNCAN R, RIEMER DD, TIETJE O, ELGART G, MILIKOWSKI C, *et al.* (2010). Differential Volatile Signatures from Skin, Naevi and Melanoma: A Novel Approach to Detect a Pathological Process. *PLOS ONE*, **5**(11), 1-12
- ACHE BW, YOUNG JM. (2005). Olfaction : Diverse species, conserved principles. *Neuron*, **48** (3), 417-430.
- AIME P, DUCHAMP-VIRET P, CHAPUT MA, SAVIGNER A, MAHFOUZ M, JULLIARD AK. (2007). Fasting increases and satiation decreases olfactory detection for a neutral odor in rats. *Behav. Brain Res.*, **179**(2), 258-264.
- ALTOM EK, DAVENPORT GM, MYERS LJ, CUMMINS KA. (2003). Effect of dietary fat source and exercise on odorant-detecting ability of canine athletes. *Res. Vet. Sci.*, **75**(2), 149- 155.
- BAHNSON RR. (2015). Detection of Prostate Cancer in Urine by Dogs. *J. Uro.*, **193**, 1083.
- BAILLET Pr. (2002-2003). *Cancérologie*. Polycopié. Université Pierre et Marie Curie. Niveau DCEM3, 298 p.
- BARONE R. (1997). Cavités nasales. In : *Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 3. Splanchnologie I. Appareil digestif, appareil respiratoire*. 3rd ed., Paris, Editions Vigot, 597-645.
- BARONE R. (2004). Rhinencéphale. In : *Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome 6. Neurologie I. Système nerveux central*. Paris, Editions Vigot, 433-477.
- BIJLAND LR, BOMERS MK, SMULDERS YM. (2013). Smelling the diagnosis: a review on the use of scent in diagnosing disease. *Neth J Med*, **71**(6),300-307.
- BOUDAROUA. (2006). *Pour garder votre animal en pleine santé*, Paris, Odile Jacob, 256 p.
- BROWN SW , STRONG V. (2001). The use of seizure-alert dogs. *Seizure*, **10**(1), 39-41.
- BUSZEWSKI B, LIGOR T, JEZIERSKI T, WENDA-PIESIK A, WALESAK M, RUDNICKA J. (2012). Identification of volatile lung cancer markers by gas chromatography-mass spectrometry: comparison with discrimination by canines. *Anal. Bioanal. Chem.*, **404**, 141-146.
- CHATELAIN E. (2005). Documents pédagogiques de l'ENVL, Lyon.
- CHEN M, DALY M, WILLIAMS N, WILLIAMS S, WILLIAMS C *et al.* (2002). Non invasive detection of hypoglycaemia using a novel, fully biocompatible and patient friendly alarm system. *BMJ*, **321**, 1565-1566.
- CONSTANTINESCU G M. (2005). *Guide pratique d'anatomie du chien et du chat*. Paris, Medcom, 380p.

CORNU JN, CANCEL-TASSIN G, ONDET V, GIRARDET C, CUSSENOT O. (2011). Olfactory Detection of Prostate Cancer by Dogs Sniffing Urine: A Step Forward in Early Diagnosis. *Eur. Urol.*, **59**, 197-201.

COSTE M. (2015). De l'utilité du chien dans la recherche de noyés. Thèse Méd. Vét, Créteil.

EHMANN R, BOEDEKER E, FRIEDRICH U, SAGERT J, DIPPON J, FRIEDEL G *et al.* (2012). Canine scent detection in the diagnosis of lung cancer: revisiting a puzzling phenomenon. *Eur. Respir. J.*, **39** (3), 669-676.

EVANS H E, DE LAHUNTA A. (2012). *Miller's Anatomy of the dog*. 4th ed. St Louis, Saunders-Elsevier, 850 p.

Fédération Française des Diabétiques. [en ligne]. (Mise à jour le 15/09/2015). [<http://www.afd.asso.fr/diabétique/glycemie/hypo>] (consulté le 02/12/2015).

Fondation Arc. *Fondation Arc pour la recherche sur le cancer*. [en ligne]. (Mise à jour le 27/05/2014). [<http://www.fondation-arc.org/Les-cancers-de-lovaire/le-diagnostic-du-cancer-de-lovaire.html#>] (consulté le 16/10/2015).

GAZIT I, TERKEL J. (2003). Explosives detection by sniffer dogs following strenuous physical activity. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, **81** (2), 149-161.

Guide médecin ALD 30 « Cancer de l'ovaire ». [en ligne]. (Mise à jour janvier 2010). [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald30_gm_k_ovaire_vd_2010-02-11_15-00-56_15.pdf] (consulté le 17/10/2015).

HAICK H, BROZA YY, MOCHALSKI P, RUZSANYI V, AMMAN A. (2014). Assessment, origin, and implementation of breath volatile cancer markers. *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 1423-1449.

HARDIN D S, ANDERSON W and CATTET J. (2015). Dogs Can Be Successfully Trained to Alert to Hypoglycemia Samples from Patients with Type 1 Diabetes. *Diabet Ther.*, **6**(4), 1-9.

HAVERBEKE A, LAPORTE B, DEPIEREUX E, GIFFROY JM, DIEDERICH C. (2008). Training methods of military dog handlers and their effects on the team's performances. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, **113**(1), 110-122.

Haute Autorité de Santé. *Le webzine de la HAS* [en ligne] (mise en ligne le 01/10/2015) [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1651595/fr/cancer-broncho-pulmonaire-le-parcours-de-soins-doit-preserver-en-priorite-une-qualite-de-vie] (Consulté le 14/10/2015).

HILL D, BINIONS R. (2012). Breath Analysis for Medical Diagnosis. *Int. J. Smart Sens. Intell. Syst.*, **5**(2), 401-440.

HOLLEY A. (1975). La perception des odeurs. *Recherche*, **6** (58), 629-639.

HOLLEY A., SICARD G. (1994). Les récepteurs olfactifs et le codage neuronal de l'odeur. *Médecine et sciences*, **10**, 1091-1098.

HOLLEY A., MAC LEOD P. (1977). Transduction et codages des informations olfactives chez les vertébrés. *Journal de Physiologie*, **73**, 725-828.

HONHON J. (1967). L'olfaction chez le chien : son rôle dans le pistage et la localisation d'une source odorante. Thèse Méd. Vét., Alfort, 94 p.

HORVATH G, ANDERSSON H, NEMES S. (2013). Cancer odor in the blood of ovarian cancer patients: a retrospective study of detection by dogs during treatment, 3 and 6 months. *BMC Cancer*, **13**, 396-403.

HORVATH G, ANDERSSON H, PAULSSON G. (2010). Characteristic odour in the blood reveals ovarian carcinoma. *BMC Cancer*, **10**, 643-649.

HORVATH G, JARVERUD GAK, JARVERUD S, HORVATH I. (2008). Human Ovarian Carcinomas Detected by Specific Odor. *Int. Cancer Therapies*, **7**(2), 76-80.

HORVATH I, LAZAR Z, GYULAI N, KOLLAI M, LOSONCZY G. (2009). Exhaled biomarkers in lung cancer. *Eur. Respir J.*, **34**(1), 261-275.

In Situ Fondation. [en ligne]. (Mise à jour en 2016). [<http://dogsdetectcancer.org/>] (Consulté le 09/09/2016).

Institut Nationale du Cancer. *Cancer du poumon*. [en ligne]. (Mise à jour le 22/06/2015). [<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Diagnostic>] (Consulté le 14/10/2015).

Institut Nationale du Cancer. *Cancer de la prostate*. [en ligne]. (Mise à jour le 22/06/2015). [<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-la-prostate/Diagnostic>] (Consulté le 14/10/2015).

JOHNEN D, HEUWIESER W, FISHER-TENHAGEN C. (2015). How to train a dog to detect cows in heat—Training and success. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, **171**, 39-46.

JULLIARD AK, CHAPUT MA, APELBAUM A, AIME P, MAHFOUZ M, DUCHAMP-VIRET P. (2007). Changes in rat olfactory detection performance induced by orexin and leptin mimicking fasting and satiation. *Behav. Brain Res.*, **183** (2), 123-129.

KIRTON A, WINTER A, WIRREL E, SNEAD O.C. (2008). Seizure response dogs: Evaluation of a formal training program. *Epilepsy Behav.*, **13** (3), 499-504.

KROELY A. (2011). L'olfaction chez le chien de sauvetage : conséquences pratiques chez les chiens de recherche en décombres et en avalanches. Thèse Méd. Vét., Université Claude-Bernard, Lyon.

Le cancer du sein pdf. [en ligne]. (Mise à jour février 2009). [https://www.chu-besancon.fr/3c/Ksein_4fev09.pdf] (consulté le 05/09/2016).

LE MAGNEN J. (1976). Olfaction. In *Kayser : Physiologie du système nerveux et des muscles, Tome II*. 3rd ed., Edition Flammarion, Paris, 933-977.

Les entreprises du médicament. *LES ETUDES CLINIQUES EN 20 QUESTIONS*. [en ligne]. (Mise à jour Mai 2011).

[<http://www.leem.org/sites/default/files/Etudes%20Cliniques20questionsmai200%5B1%5D.pdf>] (consulté le 07/09/2016).

LIU CY, WANG CH, CHEN TC, LIN H-C, YU' C-T, KUO H-P. (1998). Increased level of exhaled nitric oxide and up-regulation of inducible nitric oxide synthase in patients with primary lung cancer. *Br. J. Cancer.*, **78**, 534–541.

LOS EA, RAMSEY KL, GUTTMANN-BAUMAN I, AHMANN AJ. (2016). Reliability of Trained Dogs to Alert to Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.*

L'imagerie thoracique pour l'ECN. Université Nice Sophia Antipolis. [en ligne]. (Mise à jour en 2015). [<http://slideplayer.fr/slide/8943931/>] (Consulté le 14/10/2015)

MASRI FA, COMHAIR SA, KOECK T, WEILING X, JANOSHA A, GHOSH S *et al.* (2005). Abnormalities in nitric oxide and its derivatives in lung cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **172**, 597–605.

MAZZONE, PETER J. MD, MPH, FRCPC, FCCP. (2008). Analysis of Volatile Organic Compounds in the Exhaled Breath for the Diagnosis of Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.*, **3** (7), 774-780.

MCCONNELL P.B. (1990). Acoustic structure and receiver response in domestic dogs *Canis familiaris*. *Anim. Behav.*, **39**, 897–904.

MCCULLOCH M, JEZIERSKI T, BROFFMAN M, HUBBARD A, TURNER K, JANECKI T. (2006). Diagnostic accuracy of canine scent detection in early- and late-stage lung and breast cancers. *Integr. Cancer Ther.*, **5** (1), 30-39.

Medical Dog Detection. [en ligne]. (Mise à jour 2016) .[<https://www.medicaldetectiondogs.org.uk/>] (consulté le 02/09/2016).

MIEKISH W, KISCHKEL S, SAWACKI A, LIEBAU T, MIETH M, SCHUBERT JK . (2008). Impact of sampling procedures on the results of breath analysis. *J. Breath. Res.*, **2**, 1–7.

MOSER E, MCCULLOCH M. (2010) .Canine scent detection of human cancers: A review of methods and accuracy. *J. Vet. Behav.*, **5** (3) 145-152.

MYERS LJ. (1991) .Use of innate behaviors to evaluate sensory function in the dog .*Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **21** (2), 389-399.

PAULING L, ROBINSON AB, TERANISHI R, CARY P. (1971). Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. *Proc .Natl. Acad. Sci.*, **68**, 2374–2376.

PHILLIPS M, ALTORKI N, AUSTIN J H.M, CAMERON R.B, CATANEO RN, GREENBERG J *et al.* (2007). Prediction of lung cancer using volatile biomarkers in breath. *Cancer Biomark.*, **3**(2), 95-109.

PICKEL D, MANUCY G.P, WALKER D.B, HALL S.B, WALKER J.C. (2004) . Evidence for canine olfactory detection of melanoma. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, **89**, 107-116.

Projet KDog. [en ligne]. (mise à jour Avril 2015). [<http://www.kdog.fr/>] (consulté le 2/09/2016).

ROONEY N J, MORANT S, GUEST CM *et al.* (2013). Investigation into the value of trained glycaemia alert dogs to clients with Type I diabetes. *PLOS ONE*, **8** (8), 1-12.

ROQUEPLO C. (2003). Influence du port d'un collier antiparasitaire contenant de la deltaméthrine sur les performances olfactives du chien. Thèse Méd. Vét., Créteil.

SCHODER H et GONEN M. (2007). Screening for Cancer with PET and PET/CT: Potential and Limitations. *J. Nucl. Med.*, **48**, 4-18.

Société canadienne du cancer. *Cancer de la prostate*. [en ligne]. (Mise à jour en Août 2013). [<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/prostate/diagnosis/?region=qc>] (Consulté le 14 /10/2015).

Société canadienne du cancer. *Cancer de l'ovaire*. [en ligne] . (Mise à jour en Août 2013). [<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/ovarian/diagnosis/?region=qc>] (consulté le 16/10/2015).

SREEKUMAR A, POISSON LM, RAJENDIRAN TM, KHAN AP, CAO Q, YU J *et al.* (2009). Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature*, **457** (7231), 910-914.

TAVERNA G, TIDU L, GRIZZI F, TORRI V, MANDRESSI A, SARDELLI A *et al.* (2014) Olfactory System of Highly Trained Dogs Detects Prostate Cancer in Urine Samples, *J. Urol.*, **193**(4), 1382-1387.

UMVF. *Collège français des Urologues*. [en ligne]. (Mise à jour 01/03/2014). [http://campus.cerimes.fr/urologie/enseignement/urologie_9/site/html/cours.pdf] (Consulté le 17/10/2015).

VADUREL A. (1995). Physiologie et pathologie de l'odorat du chien. Thèse Méd. Vét., Université Paul Sabatier, Toulouse.

VADUREL A, GOGNY M. (1997). L'odorat du chien : aspects physiologiques et facteurs de variation. *Point Vét.*, **28** (181), 9-16.

VAS J., TOPAL J, PECH E., MIKLOSI A. (2006) .Measuring attention deficit and activity in dogs: a new application and validation of a human ADHD questionnaire. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, **103** (1-2), 105-117.

WILLIAMS H., PEMBROKE A. (1989). Sniffer dogs in the melanoma clinic? *Lancet*, **1**, 734.

WILLIS CM, CHURCH SM, GUEST CM, COOK WA, MCCARTHY N, BRANSBURY AJ *et al.* (2004). Olfactory detection of human bladder cancer by dogs: proof of principle study. *BMJ*, **329**, 712-714.

LES CHIENS POUR LA DÉTECTION D'AFFECTIONS MÉDICALES

NOM et Prénom : ZOGRAPHOS Mathilde

Pour de nombreuses affections médicales, les capacités limitées des méthodes de diagnostics existantes peuvent contribuer à un nombre élevé de décès. Par exemple, les personnes présentant des symptômes laissant suspecter un cancer doivent réaliser une batterie d'examens longs et anxiogènes qui échouent parfois à détecter un stade précoce de la maladie. Dans ce contexte, l'utilisation du chien peut constituer une alternative de détection précoce, fiable et peu coûteuse ainsi qu'un moyen d'améliorer la qualité de vie des personnes souffrant de maladies à crise. Aujourd'hui, en France, l'utilisation de chiens dans le domaine médicale est en progression.

Dans une première partie, des notions seront rappelées sur l'olfaction canine, puis ses caractéristiques seront abordées ainsi que ses facteurs de variations.

Dans une deuxième partie, sont présentées les modifications d'odeurs induites par les différentes affections ainsi que la formation du chien pour la détection

Enfin, l'auteur analyse les applications actuelles de cette détection avec les avantages et les inconvénients qu'il en découle.

Le but de cette thèse est ainsi de faire découvrir l'utilisation des chiens dans le domaine médicale et en particulier dans la détection de cancer, qui n'en est encore qu'à ses débuts en France, mais aussi de recueillir toutes les données existantes dans ce domaine afin de promouvoir cette utilisation.

Mots clés : DETECTION/ MALADIE/ALERTE / FORMATION/ SELECTION/ OLFACTION/
ODEUR/ CARNIVORE/ CHIEN DE DETECTION

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Pr. GRANDJEAN Dominique

Assesseur : Dr. REYES GOMEZ Edouard

DOGS FOR MEDICAL DETECTION

NAME and first name: ZOGRAPHOS Mathilde

For many medical conditions, limitations of the existing diagnostic methods can contribute to a high number of deaths. People showing symptoms of cancer are often submitted to a battery of tests that can be a source of anxiety and that sometimes fail to detect early stages of cancer.

In this setting, the use of dogs would offer a more reliable and cheaper alternative, as well as the detection of earlier stages of cancer and a better quality of life for people suffering from these diseases.

Today in France, the use of dogs in the medical field is in progress.

The first part of this work will offer a review of canine olfaction with its characteristics and variable factors, whilst the second part will deal with the modifications of smell induced by different medical conditions and the training of dogs for detection. Then, the author analyses the benefits and drawbacks of the use of these detection methods in medical practice.

This thesis aims to raise awareness of the use of dogs in the medical field and mainly for cancer detection, which has just begun in France, but also to collect all the existing data in this field to promote its use.

Key words : DETECTION / DISEASE / ALERT /FORMATION / SELECTION / OLFACTION / SMELL / CARNIVORE / DETECTION DOG

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Pr. GRANDJEAN Dominique

Assesseur : Dr. REYES GOMEZ Edouard