

Comment l'olfaction peut servir au diagnostic médical

D'après la conférence d'Édith Pajot-Augy

Édith Pajot-Augy est diplômée de l'École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la ville de Paris (ESPCI¹). Elle est directrice de recherche à l'INRA² et dirige une unité de recherche en neurobiologie de l'olfaction.

1 Le diagnostic olfactif

1.1. L'historique du diagnostic olfactif

Les odeurs corporelles sont issues de tous nos fluides biologiques : l'haleine, les selles, la sueur, toutes les sécrétions du corps (**Figure 1**). Elles sont étroitement liées à notre alimentation, à notre profil génétique, à l'état physiologique.

Ces odeurs constituent les odeurs primaires et sont aussi dépendantes de l'hygiène.

Hippocrate, déjà, avait émis l'hypothèse que les maladies modifiaient les odeurs corporelles. Elles seraient à l'origine d'odeurs dites secondaires, qui s'ajoutent aux odeurs primaires et pourraient servir au diagnostic de certaines maladies. La pratique médicale se devait donc de sentir ces odeurs : haleine, peau, selles, urine, qui constituaient des indices cliniques.

1. www.espci.fr

2. <http://institut.inra.fr>

Figure 1

Les odeurs primaires
chez l'homme et le bébé.

Source : à gauche :
Fotolia.com – Anatoly Repin.



Figure 2

La souris change de comportement
lorsqu'elle détecte des pathologies
chez ses congénères via l'odorat.

1.2. Le diagnostic par les animaux

Aujourd'hui, on confirme que le diagnostic sensoriel olfactif peut contribuer à la détection et à l'identification de certaines pathologies. Cela a été observé chez des animaux, en particulier sur les rongeurs (Figure 2). Il a été mis en évidence que les souris peuvent détecter chez leurs congénères des pathologies à partir d'indices olfactifs et que cela modifiait leur comportement.

Chez l'homme, il peut exister des réactions analogues. On constate que la maladie

peut provoquer une modification de l'odeur corporelle. Le comportement des gens peut en être affecté par exemple dans une stratégie d'évitement où les personnes saines se protègent des personnes malades. Ces aspects olfactifs sont confirmés par les professionnels de la santé – médecins, aides-soignants – et même les proches des patients.

On a beaucoup décrit et commenté, par exemple en 1989 dans un journal aussi prestigieux que *The Lancet*, le diagnostic spontané de cancers par des chiens (Figure 3), le « dog noseis ».

Figure 3

La possibilité de diagnostic
olfactif s'est développée après
l'observation de la détection
spontanée de cancers par
des chiens.

Source : Fotolia.com - Halfpoint.



Les premiers rapports étaient anecdotiques, puis cela s'est amplifié, il s'agissait de détections de mélanomes³, de cancers du sein, de la thyroïde, de l'ovaire, du poumon. À chaque fois, les chiens avaient un comportement anormalement insistant vis-à-vis de leur maître ; ils essayaient éventuellement de mordre la tumeur comme pour l'arracher. Finalement, le maître allait consulter, et bien lui en prenait. Certains humains semblent aussi être sensibles à certaines pathologies ; on parle par exemple de l'odeur de la maladie de Parkinson⁴.

1.3. La détection de maladies par un diagnostic olfactif

L'implication des odeurs dans la détection de diverses pathologies a été confirmée il y a une vingtaine d'années.

3. Mélanome : cancer de la peau ou des muqueuses.

4. Maladie de Parkinson : maladie neurodégénérative caractérisée par la destruction de neurones impliqués dans le contrôle des mouvements

La détection des odeurs associées à ces pathologies précède de plusieurs années les symptômes du diagnostic médical. On a établi, par exemple dans le cas des cancers, que les cellules tumorales libèrent des métabolites⁵ volatils odorants qui permettent la détection des odeurs dans les fluides corporels.

L'**Encart : « Des odorants marqueurs de cancers dans les fluides biologiques »** liste des odorants détectés dans différents fluides biologiques et qui signalent des cancers. Suivant les cancers, ce ne sont pas les mêmes molécules qui ont été identifiées et les fluides biologiques cités ne sont pas forcément directement en rapport avec la pathologie. Ces odeurs, détectées bien avant l'apparition des symptômes, permettent de conduire des criblages spécifiques des pathologies

5. Métabolite : composé organique intermédiaire ou issu du métabolisme, c'est-à-dire l'ensemble des réactions chimiques qui se produisent au sein d'un être vivant.

DES ODORANTS MARQUEURS DE CANCERS DANS LES FLUIDES BIOLOGIQUES

Vessie/prostate : détection dans l'urine (formaldéhyde) dès 1999 (Spanel *et coll.*, 1999).

Colorectal : détection dans l'haleine ou les selles (Sonoda *et coll.*, 2011).

Poumon : odorants dans le sang (Deng *et coll.*, 1999), et l'haleine (isoprène, benzène et dérivés, Phillips *et coll.*, 2003).

Sein : odorants dans l'haleine (Phillips *et coll.*, 2003).

Lymphome, leucémie (Yazdanpanah *et coll.*, 1997).

Mélanome : odorants dans le sang, l'urine (Pickel *et coll.*, 2004), odeurs identifiées sur la peau (Gallagher *et coll.*, 2008) (carcinome basocellulaire).

Carcinome ovarien : odeur spécifique dans les tissus et le sang, détectée par des chiens entraînés, pour un criblage précoce non-invasif (Horvath *et coll.*, Integrated Cancer Therapeutics 2008, Horvath BMC, Cancer 2010).



Figure 4

Les « rats de Gambie » peuvent être utilisés pour le diagnostic de la tuberculose.

concernées et de façon précise. De plus, évidemment, ces diagnostics sont non invasifs et évitent les biopsies⁶, au moins en première instance.

Une précision : les profils odorants ne consistent pas forcément en l'apparition d'odeurs nouvelles mais plutôt en des modifications des profils odorants par rapport aux profils d'avant pathologie.

Les cancers ne sont les seules pathologies concernées par les détections olfactives. La détection de la tuberculose⁷ est aussi pratiquée. Des expériences ont été conduites depuis 2003 avec des « rats de Gambie » (rats à bajoues) (**Figure 4**), que l'on peut dresser à détecter la tuberculose à partir de crachats, d'expectorations. Ils peuvent détecter très rapidement si

6. Biopsie : prélèvement d'un fragment d'un tissu ou d'un organe dans le but d'en faire un examen microscopique ou une analyse biochimique.

7. Tuberculose : maladie infectieuse des poumons et de ses membranes.

les échantillons présentés sont porteurs du bacille de la tuberculose. Ces premiers criblages, qui peuvent être suivis de mesures en laboratoire, sont très utiles dans des pays qui n'ont pas d'accès facile à des technologies évoluées.

Certains composés organiques volatils (COV) odorants sont des marqueurs de pathologies. Ainsi, dans le diabète, on retrouve dans l'haleine de l'acétone ou des corps cétoniques. Pour l'acidocétose diabétique⁸, qui peut mener au coma acidocétosique⁹, le corps accumule des espèces cétoniques qui peuvent être relarguées dans l'haleine avec une odeur caractéristique

8. Acidocétose diabétique : complication sévère du diabète qui conduit à une acidification du sang et une accumulation de corps cétoniques dans le sang, c'est-à-dire des molécules contenant la fonction chimique cétone.

9. Coma acidocétosique : perte de conscience induite par l'accumulation de corps cétoniques dans le sang.

DES ODEURS CARACTÉRISTIQUES DE PATHOLOGIES

Asthme (haleine, Dragonieri *et coll.*, *J. Allergy and Clinical Immunol.*, 2007).

Phénylcétonurie (phénylcétones d'odeur caractéristique dans les urines et l'haleine dues à un défaut génétique de dégradation de la phénylalanine, Burke *et coll.*, *Clin Chem*, 1983, Jousserand *et coll.*, *J. Neurology*, 2010).

Triméthylurie (syndrome de l'odeur de poisson, dû à une faible oxydation de la triméthylamine dans les sécrétions corporelles, Mitchell & Smith, *Drug Metab Dispos*, 2001).

Pathologies hépatiques ou rénales (halitose, *Calenic Bioanal*, 2014).

Pathologies pulmonaires (Hattesoehl *Respirology*, 2011, Wilson *Metabolites*, 2015).

Pathologies infectieuses (bactéries, levures) : signatures odorantes spécifiques.

Maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson) (Bach, *PLoS One*, 2015).

Troubles génétiques

Sclérose en plaque (Ionescu, 2011).

ou dans l'urine. Dans le cas d'insuffisance hépatique¹⁰, qui peut mener à la défaillance hépatique, on note une haleine d'œuf pourri, et il y a présence dans l'haleine de substances volatiles non transformées par le foie malade, avec une odeur douceâtre voire fécale que les médecins appellent le « fétor hépatique ».

L'**Encart « Des odeurs caractéristiques de pathologies »** donne une liste de pathologies où la présence d'odeurs particulières a été observée : l'asthme, la phénylcétonurie¹¹, la triméthylurie¹², des pathologies hépatiques ou rénales, des pathologies pulmonaires,

des pathologies infectieuses, mais aussi des pathologies neurodégénératives¹³, des troubles génétiques ou la sclérose en plaque¹⁴.

Dans le cas d'un coma toxique, les odeurs jouent un rôle indiscutable (pour rentrer dans le roman policier : **Encart : « Les odeurs sont essentielles et racontent leur propre histoire »**). C'est ce que les internes détectent dans les services d'urgence à l'arrivée d'un patient dans le coma ; l'odeur de l'haleine fait partie de l'évaluation clinique pour le diagnostic de l'étiologie¹⁵ des comas.

Au-delà des observations ponctuelles, des études scientifiques sont en cours pour une

10. Insuffisance hépatique : dégradation des fonctions assurées pour le foie.

11. Phénylcétonurie : maladie génétique rare liée à l'accumulation progressive de composés dérivés de l'acide phénylpyruvique, nocif pour le cerveau.

12. Triméthylurie : maladie génétique qui provoque chez le malade une odeur de poisson pourri au niveau des sécrétions.

13. Pathologie neurodégénérative : maladie entraînant la dégénérescence du système nerveux.

14. Sclérose en plaque : maladie auto-immune touchant le système nerveux central pouvant conduire à des perturbations motrices, sensitives et cognitives.

15. Étiologie : étude des causes et des facteurs d'une maladie.

LES ODEURS SONT ESSENTIELLES ET RACONTENT LEUR PROPRE HISTOIRE

(Patricia Cornwell, *Une enquête de Kay Scarpetta*)

L'odeur de l'haleine fait partie de l'évaluation clinique pour le diagnostic étiologique des comas.

Éthanol, éther, alcool isopropylique : odeur d'acétone ?, odeur âcre ?, odeur douce d'alcool.

Alcool isoamylique : odeur de bonbon.

Trichloréthylène : odeur « éthérée », odeur rappelant celle du chloroforme.

Pesticides organophosphorés : odeur d'essence.

Arsenic : odeur alliacée.

Cyanure : acide prussique, odeur d'amandes amères.

Hydrogène sulfuré : odeur d'œuf pourri.

Opium et morphine : odeur de moisi.

Hydrate de chloral (ingéré, mais pas par injection) : forte odeur piquante, odeur vive et pénétrante, odeur de poire, rappelant celle du melon...

validation à grande échelle, en particulier sur le cancer de la prostate, du poumon, du sein et de l'ovaire.

Une étude, dénommée KDOG, est actuellement conduite sur le cancer du sein en partenariat entre l'Institut Curie et l'École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de Paris. Deux chiens, des bergers malinois (Figure 5), ont fait l'objet d'un apprentissage pour reconnaître les odeurs issues de patientes qui ont imprégné une compresse de l'odeur de leur sein. Ils effectuent ensuite des tests en aveugle pour savoir s'ils reconnaissent les échantillons provenant des personnes malades ou non. L'objectif est d'établir un diagnostic fiable, un dépistage

beaucoup moins cher que les mammographies – qui au demeurant ne sont pas facilement disponibles dans tous les pays.

2 Vers des nez électroniques

Les animaux sont des détecteurs olfactifs très performants, mais en dehors du fait qu'ils doivent être dressés et testés, il est compliqué d'utiliser des chiens dépisteurs dans les hôpitaux. Des « nez électroniques » ont donc été mis au point.

Les nez électroniques sont des dispositifs qui utilisent un réseau de senseurs (capteurs) à large spectre (Figure 6), constitués d'une surface sensible (polymère¹⁶ conducteur, polymère à empreinte moléculaire, oxyde métallique, nanotubes de carbone et hybrides) dont les propriétés changent en présence de certaines odeurs, et d'un transducteur¹⁷. Cet ensemble de

Figure 5

La mammographie est la technique utilisée actuellement pour dépister le cancer du sein. Des bergers malinois sont dressés pour être capables de diagnostiquer ce cancer d'une façon beaucoup moins coûteuse.

Source : www.kdog.fr

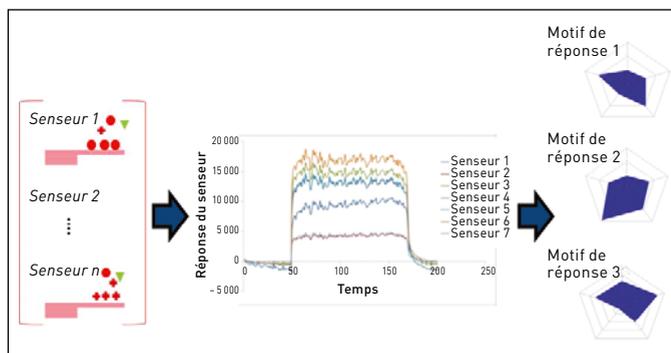


16. Polymère : molécule formée de la répétition de la même structure moléculaire appelée monomère.

17. Transducteur : dispositif convertissant un signal physique en un autre, ici un signal mécanique en signal électrique.

Figure 6

De la liaison des molécules odorantes aux senseurs à la génération d'une signature caractéristique.



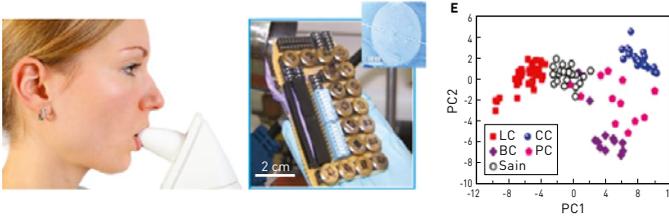


Figure 7

Un nez électronique capable de différencier les quatre types de cancer les plus courants à partir de quatorze nanosenseurs. PC = principal component (composante principale [analyse statistique]); LC = lung cancer (cancer du poumon); CC = colon cancer (cancer du colon); BC = breast cancer (cancer du sein); PC = prostate cancer (cancer de la prostate).

Source : d'après Peng G. et coll. (2010). *Br J Cancer*, 103 : 542-51 (graphe) et Tisch U. ; Haick H. (2010). *Rev Chem Eng*, 26 : 171-179.

senseurs génère une signature caractéristique qu'on appelle une empreinte et que l'on compare à une base de données créée à partir d'odeurs connues.

Les nez électroniques donnent déjà d'excellents résultats. Dans un exemple, schématisé sur la **Figure 7**, un réseau de quatorze senseurs arrive à différencier en analysant les haleines des individus sains et de patients atteints de cancers primaires (c'est-à-dire sans métastases). L'expérience a été réalisée pour les quatre cancers les plus fréquents – poumon, sein, colon, prostate – avec, en contrôle, des individus sains.

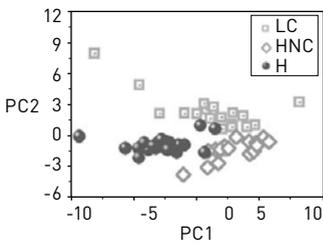


Figure 8

Un réseau de cinq nanosenseurs capable de différencier des individus sains de patients ayant des cancers de la tête et du cou ou du poumon.

PC : principal component (composante principale); HNC = head and neck cancer (cancer de la tête et du cou); LC = lung cancer (cancer du poumon).

Source : d'après Hakim et coll. (2011). *Br J. Cancer*.

Avec un dispositif ne comportant pourtant qu'un réseau de cinq nanosenseurs, le Na-Nose, il a même été possible de détecter et différencier, par l'haleine, des cancers de la tête et du cou par rapport au cancer du poumon, et bien sûr, des individus sains (**Figure 8**).

Un dispositif « miniaturisé » a aussi été développé (**Figure 9**). Il recueille l'haleine, l'analyse et affiche le résultat sur smartphone ; un cancer en phase 1 ou 2 peut ainsi être mis en évidence. Il faut ensuite évidemment l'accompagnement d'un médecin.

Voici quelques exemples de détection de cancers ou d'autres pathologies par des nez électroniques :

- cancer colorectal¹⁸, que l'on a pu ainsi différencier du syndrome de l'intestin irritable¹⁹ ;
- distinction entre nævus bénin et mélanome malin des mélanocytes ;
- odeurs spécifiques du cancer ovarien qui peut être mortel s'il n'est pas détecté très précocement ;
- cancer du tractus urinaire ;

18. Cancer colorectal : cancer du gros intestin ou du rectum.

19. Syndrome de l'intestin irritable : maladie chronique qui associe des douleurs abdominales, des ballonnements et des troubles du transit.



Figure 9

Le sniffphone, combinaison du nez électronique et du smartphone, permet de détecter un cancer à un stade précoce et d'afficher le diagnostic.

Source : www.youtube.com/watch?v=b47phYuNVf4

- détection de pathologies infectieuses par bactéries ou levures ;
- détection de différentes souches bactériennes dans les pansements sur des blessures ;
- détection de la bactérie impliquée dans la mucoviscidose²⁰ ;
- infections urinaires ;
- diagnostics rapides et non invasifs dans le domaine ORL. Cela est très demandé par les médecins pour avoir accès à des dispositifs aux chevets des patients ;
- détections de la tuberculose.

Le NeOse (**Figure 10**) est un dispositif présenté par une start-up grenobloise. Il ne traite pas de maladies mais de dangers, et se tourne vers des applications domestiques de la détection de fumées, détection d'aliments avariés pour des personnes qui ont perdu leur odorat (qui sont anosmiques), etc.

Un laboratoire israélien vient de publier les résultats d'une étude portant sur 1 400 sujets dans cinq pays, pour dix-sept pathologies et treize composés volatils odorants (**Figure 11**). L'étude a montré qu'il était possible de détecter et de discriminer entre ces dix-sept pathologies avec les senseurs sur les treize odeurs considérées (**Figure 12**).

20. Mucoviscidose : maladie génétique rare qui touche les voies respiratoires et le système digestif.

Figure 10

Des senseurs contrôlés par des objets connectés peuvent être utilisés pour des applications domestiques.

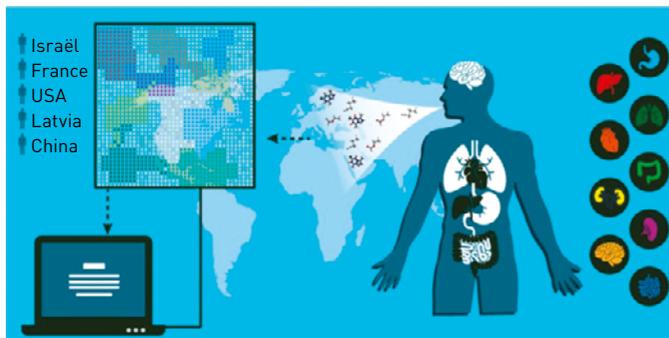
Source : <http://aryballe-technologies.com>.



Figure 11

Un programme international d'envergure, EuroNanoMed, discrimine dix-sept pathologies grâce à treize composés volatils odorants.

Source : Nakhleh et coll. (2017). *ACS Nano*, 11 : 112-125.



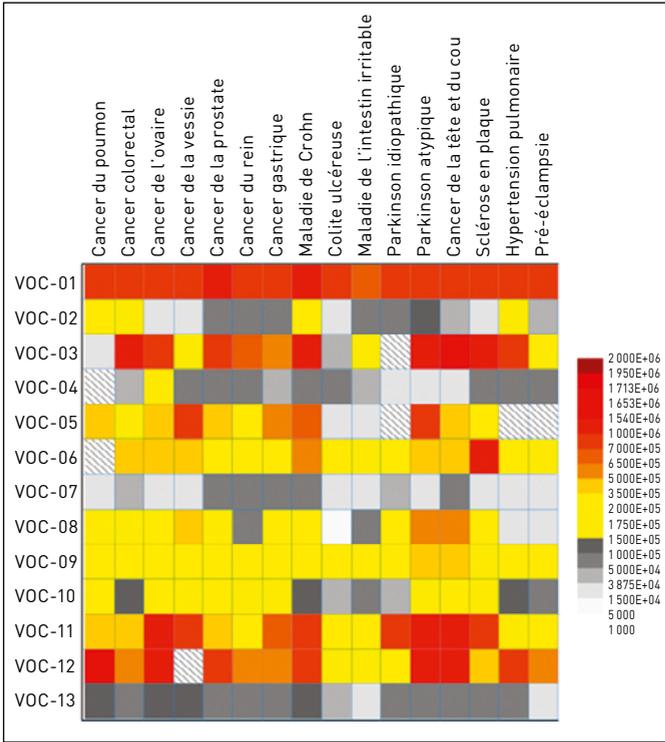


Figure 12

Cartographie de différentes maladies selon les treize composés organiques volatils odorants sélectionnés.

Source : Nakhleh et coll. (2017). ACS Nano, 11 : 112-125.

3 Les nez bioélectroniques

3.1. Le fonctionnement du système olfactif animal

Les nez bioélectroniques remplacent sur les transducteurs les éléments sensibles physiques des nez électroniques par des éléments sensibles biologiques : les récepteurs olfactifs qui sont présents dans le nez des animaux. Ce sont donc des dispositifs hybrides.

Rappelons que la détection olfactive animale débute dans l'épithélium olfactif²¹ qui se situe au fond des fosses

21. Épithélium olfactif : muqueuse située au fond de la cavité nasale qui a pour fonction la détection des molécules odorantes.

nasales et qui comprend des neurones sensoriels olfactifs terminés par des cils olfactifs²², portant les récepteurs olfactifs, récepteurs transmembranaires²³ permettant la détection des molécules odorantes (voir le **Chapitre de P.-M. Lledo** dans cet ouvrage *La chimie et les sens*, EDP Sciences, 2018). Le traitement du message olfactif s'effectue dans les structures cérébrales à partir du bulbe olfactif²⁴

22. Cils olfactifs : prolongements dans la cavité nasale des neurones sensoriels olfactifs, portant les récepteurs olfactifs.

23. Récepteurs transmembranaires : récepteurs insérés dans la membrane cellulaire.

24. Bulbe olfactif : zone du système nerveux central qui assure le traitement des informations olfactives.

Figure 13

Détection olfactive animale. Le système animal de détection, traitement et de mémorisation des odorants met en jeu l'épithélium olfactif et différentes régions du cerveau.

Sources : Adam C. Puche (épithélium olfactif de rat) ; Edward E. Morrison, Richard M. Costanzo (1990). *J Comp Neurol*, 297 : 1-13 (bouton et cils olfactifs) ; INRA MalAGE-NBO, Jouy-en-Josas (modélisation de récepteur olfactif).

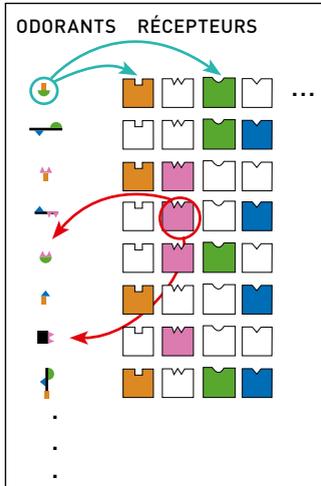
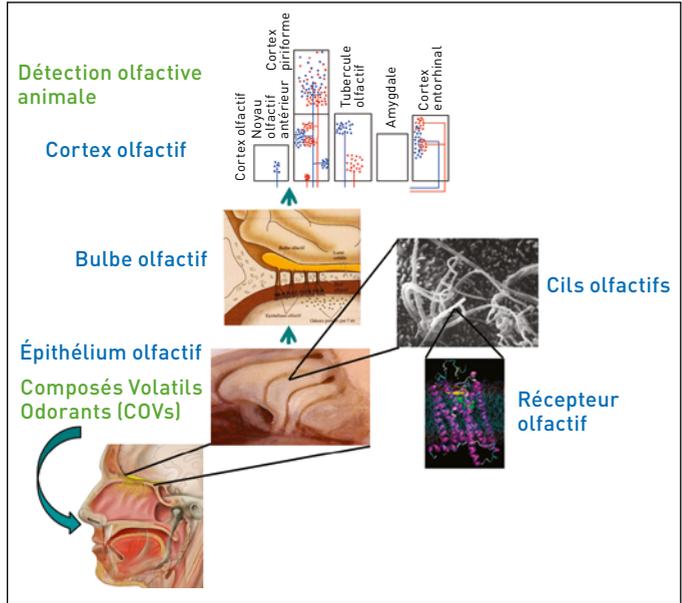


Figure 14

Il existe entre odorants et récepteurs olfactifs un code combinatoire : un odorant peut stimuler différents récepteurs olfactifs, et un récepteur olfactif peut être activé par divers odorants.

et dans le cortex²⁵ olfactif (Figure 13).

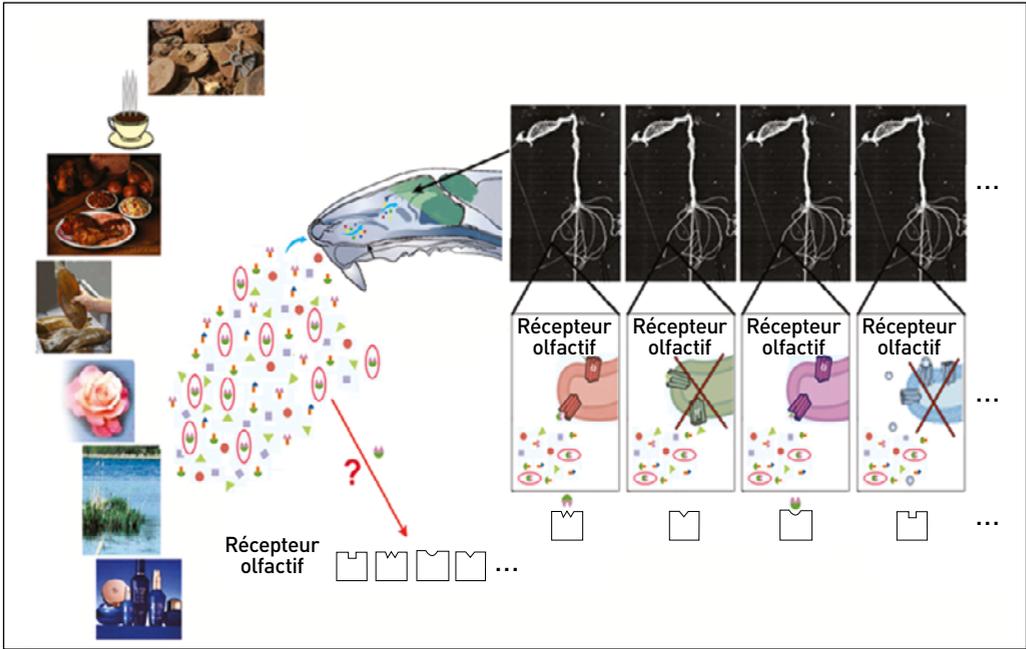
Chaque espèce animale possède plusieurs centaines (pour l'homme) à quelques milliers de gènes de récepteurs olfactifs différents (rongeurs, éléphant...), tous n'étant pas fonctionnels. Il existe un codage combinatoire entre les récepteurs et les odorants qui permet (voir le **Chapitre de P.-M. Lledo** dans *La chimie et les sens*) de sentir des dizaines ou des centaines de milliers d'odorants. Un odorant peut en effet stimuler différents récepteurs et un récepteur peut être activé par des odorants variés (Figure 14). Pour utiliser ces récepteurs olfactifs dans des dispositifs de détection, il faut avant tout identifier lequel ou lesquels sont pertinents pour détecter

l'odorant cible (Figure 15). En pratique, comme chaque neurone olfactif n'exprime majoritairement qu'un seul type de récepteur olfactif et que les neurones correspondant à un même type de récepteur olfactif sont disséminés dans l'épithélium olfactif, il faut dissocier la muqueuse, stimuler les cellules par l'odorant cible, prélever individuellement celles qui répondent et identifier le récepteur olfactif présent dans ce neurone. Les récepteurs sont ensuite produits dans un système approprié avant d'être greffés dans le dispositif de détection.

3.2. Des exemples de nez bioélectroniques

La fabrication d'un nez bioélectronique implique le greffage de récepteurs olfactifs pertinents pour l'odorant à détecter. Les récepteurs olfactifs identifiés sont d'abord produits dans divers

25. Cortex olfactif : zone du système nerveux central où sont mémorisées les informations olfactives.



systèmes cellulaires. Pour la première technique présentée, il s'agit de la levure.

Dans une deuxième phase, on fragmente la préparation pour ne garder que la membrane puisque c'est là que les récepteurs se trouvent. Suite à une sonication, des nanoliposomes²⁶ (nanosomes) se forment, qui sont de petites vésicules lipidiques nanométriques (1 nanomètre = 10⁻⁹ mètre) (Figure 16). Les récepteurs olfactifs sont localisés à la membrane de ces liposomes.

Par une méthode de détection électrochimique, basée sur la différence de signal avec ou sans ligand odorant du récepteur, on vérifie que les récepteurs olfactifs portés par les nanosomes répondent bien à

leur odorant ligand et qu'il n'y a par contre pas de réponse à un autre odorant (Figure 17). On parvient à une bonne discrimination et à une bonne sensibilité puisqu'on est en phase liquide à 10⁻¹⁰ molaires (mol/L) d'odorant.

Le fonctionnement du détecteur peut être illustré par une vidéo représentant les odeurs

Figure 15

Identification des récepteurs olfactifs répondant à un odorant cible. Les neurones dissociés répondant à la stimulation odorante sont ceux qui portent un récepteur olfactif pertinent pour la détection de cet odorant.

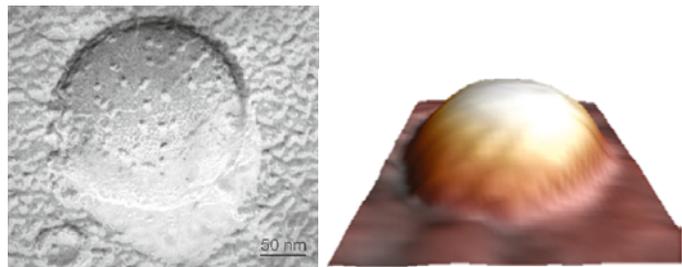


Figure 16

Images de liposomes porteurs de récepteurs olfactifs obtenues par microscopie à balayage (à gauche) et microscopie à force atomique (à droite).

Source : Casuso I et coll. (2008). *Materials Science and Engineering*, C28 : 686-691 ; Akimov V et coll. (2008). *Analog Integrated Circuits and Signal Processing*, 57 : 197-203.

26. Liposome : vésicule formée de deux couches de lipides, comme la membrane cellulaire.

Figure 17

La réponse fonctionnelle de récepteurs olfactifs portés par des nanosomes sur des électrodes d'or peut être détectée par des mesures électrochimiques.

Source : d'après Benilova, IV et coll. (2008). *Material Science and Engineering C*, 28 : 633-639.

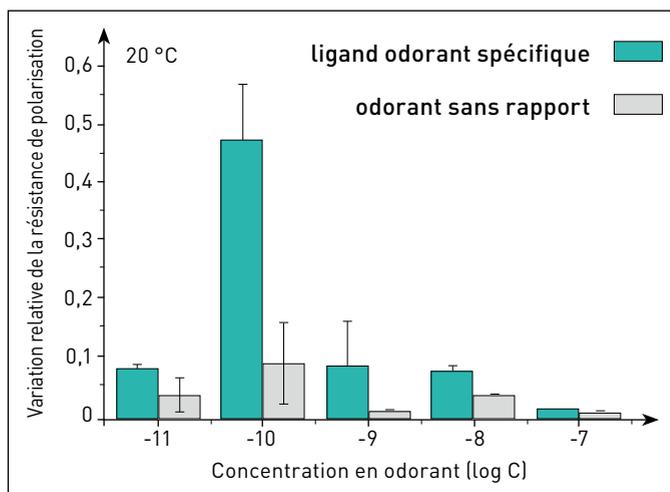


Figure 18

Représentation du détecteur d'odeur.

bondproject.org
Source : projet européen BOND
bondproject.org.



entrant dans le dispositif, rencontrant les nanosomes porteurs des récepteurs olfactifs (Figure 18). Le ligand odorant se fixe sur le récepteur en entraînant son changement de conformation²⁷, que l'on peut détecter de façon électrochimique. Le traitement ultérieur de l'information indique si oui ou non, l'odorant recherché est présent.

Dans une deuxième technique, on peut solubiliser les mêmes récepteurs puis les greffer sur

des micro-leviers en diamant, pour former d'autres dispositifs bioélectroniques hybrides (Figure 19).

Le micro-levier sur lequel sont greffés les récepteurs olfactifs (Figure 20) voit par effet mécanique sa fréquence de résonance²⁸ modifiée quand les odorants se lient aux récepteurs olfactifs (Figure 20E). L'odorant

28. Fréquence de résonance : fréquence caractéristique d'un système physique pour laquelle celui-ci va osciller avec une grande amplitude et en absorbant une grande quantité d'énergie de l'extérieur.

27. Conformation : structure géométrique dans l'espace.

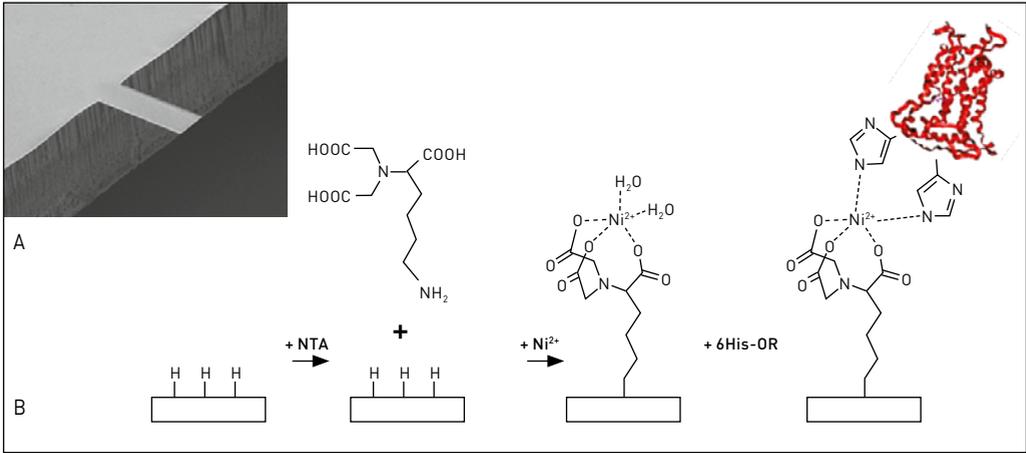


Figure 19

Les récepteurs olfactifs étiquetés sont greffés à la surface d'électrodes ou de micro-leviers en diamant (A) par voie chimique par des interactions NTA-Ni (acide nitriloacétique - nickel) (B).

Source : Manai R et coll. (2017). Sensors and Actuators B 238 : 1199–1206

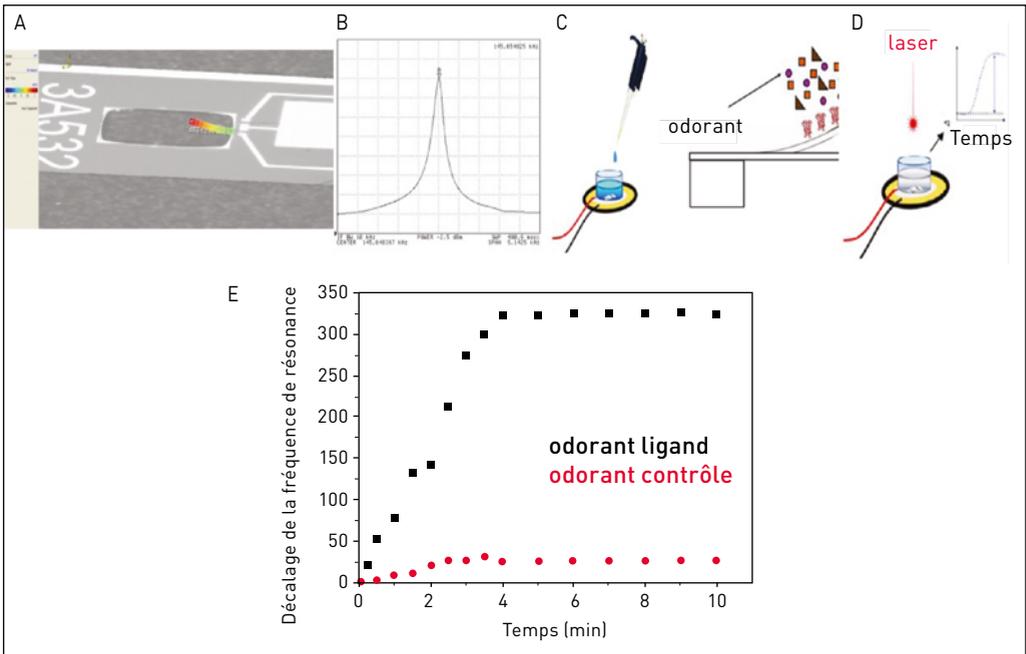


Figure 20

Détection des odorants (C) par mesure de la fréquence de résonance (B) des micro-leviers (A) activés par piezo-transducteur (D). La liaison sur son récepteur d'un odorant ligand provoque la modification de la fréquence de résonance du micro-levier (E).

Source : adaptée de Manai et coll. (2017). Sensors & Actuators B Chemical.

ligand²⁹ du récepteur cause une forte augmentation de la fréquence de résonance alors que, pour un odorant qui ne représente rien pour le récepteur, celle-ci n'est pas modifiée. On parvient actuellement à détecter l'odorant au micromolaire (10⁻⁶ molaire). Le travail ultérieur de développement d'un tel dispositif consistera à combiner ces éléments en réseaux pour parvenir à des détections spécifiques d'odorants à faible concentration.

Pour obtenir de grandes sensibilités, une équipe a greffé des nanovésicules, issues de cellules exprimant des récepteurs olfactifs, sur

29. Odorant ligand : odorant susceptible de se lier aux récepteurs.

des nanotubes de carbone³⁰ portés par des transistors à effet de champ³¹ (Figure 21). On observe que des molécules chimiquement très proches peuvent être discriminées. Seul l'amylbutyrate³² parmi les odorants testés induit une réponse fonctionnelle dans les nanovésicules, avec un influx de calcium par les canaux

30. Nanotube de carbone : tube de dimensions nanométriques (10⁻⁹ m) formé à partir d'atomes de carbones selon un motif hexagonal.

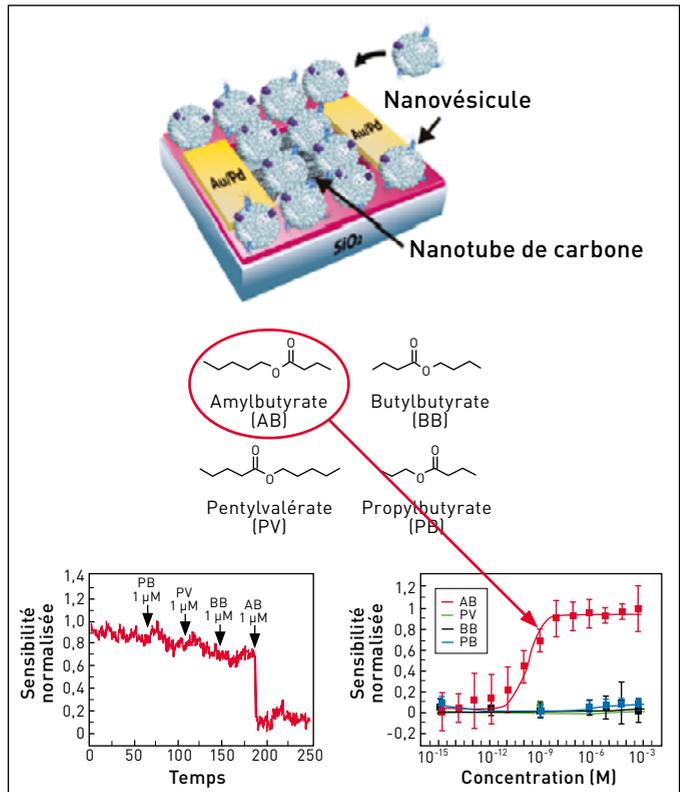
31. Transistor à effet de champ : interrupteur électronique dont la propriété « ouverte » ou « fermée » est contrôlée par un champ électrique.

32. Amylbutyrate ou butanoate de pentyle : une molécule utilisée comme arôme dans l'industrie agroalimentaire.

Figure 21

Schéma des transistors à effet de champ basés sur des vésicules portant des récepteurs olfactifs greffées sur des nanotubes de carbone. L'amylbutyrate se distingue de molécules de structures proches grâce à une réponse sélective de ce nez bioélectronique particulièrement performant.

Source : adaptée de Jin HJ et coll. (2012). *Biosensors and Bioelectronics.*, 35 : 335-341.



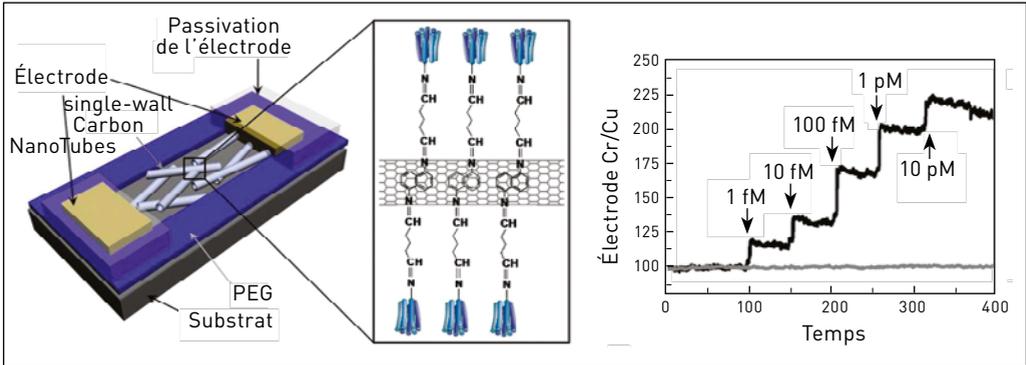


Figure 22

Schéma structurel de transistors à effet de champ basés sur des récepteurs olfactifs couplés à des nanotubes de carbone. L'augmentation des concentrations en composés odorants induit une augmentation du signal.

Source : Lee et coll. (2012), *J. Biotechnology*.

« Cr/cu electrode » = Électrode Cr/Cu ; « attached OR » = OR attaché ; « NT » = Nanotubes.

ioniques, un effet de champ et une augmentation de la conductance. Cette réponse est dépendante de la dose, et décelable dès le femtomolaire (10^{-15} molaire), donc ce dispositif est extrêmement sensible, avec une bonne sélectivité entre différents odorants proches.

D'autres dispositifs utilisent ces transistors à effet de champ avec des récepteurs greffés sur nanotubes de carbone (Figure 22) ou encore sur nanotubes de polymères (Figure 23). Des sensibilités très élevées de 1 à 10 femtomoles ont été obtenues. Par contre, la sélectivité de ces détecteurs laisse encore à désirer.

Le dernier exemple est un clin d'œil vers le futur puisqu'il est basé sur des transistors à effet de champ construits sur des couches de graphène flexible (Figure 24) conjugué à des récepteurs olfactifs. Ces dispositifs seraient ultrasensibles, au niveau des femtomoles d'odorants, et de très haute sélectivité. Leur

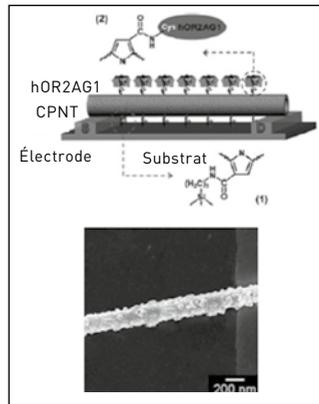


Figure 23

Schéma structurel de transistors à effet de champ basés sur des récepteurs olfactifs couplés à des nanotubes de polymère conducteur. CPNT = Carboxylated Polypyrrole NanoTubes.

Source : Yoon et coll. (2009), Lee et coll. (2012). *Biomaterials*.

flexibilité, solidité et durabilité en permettraient l'insertion dans des textiles en contact avec la sueur pour détecter directement des pathologies. Il s'agirait vraiment de super-nez bioélectroniques multiplexés.

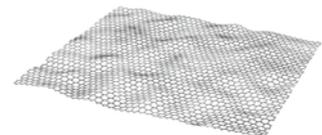


Figure 24

Un film de graphène. Il s'agit d'un plan d'atomes de carbone d'épaisseur monoatomique, formant des hexagones analogues à ceux du graphite. On sait depuis quelques années fabriquer de tels plans et cela ouvre la voie à de multiples applications... qu'il faut confirmer.

Les nez bioélectroniques : une technique improbable devient réelle !

Quel projet, que celui de la détection des maladies par les odeurs émises par les malades ! Il paraît au départ complètement magique et irrationnel. L'allusion aux capacités des animaux, *a priori*, pourrait ne faire que renforcer cette impression.

Cependant, il devient réalité et porteur de progrès appréciables pour la santé publique dans la détection précoce des maladies, et donc porteur de grandes améliorations. C'est ainsi que les nez électroniques ou bioélectroniques ont été conçus grâce à de remarquables efforts de recherche scientifique, puis que des dispositifs expérimentaux ont été réalisés.

Ces travaux ont été rendus possibles par la découverte, fin du xx^e siècle par Richard Axel et Linda Buck (prix Nobel de physiologie ou de médecine 2004), de la famille des récepteurs olfactifs et leur description de l'organisation du système olfactif, sans oublier les progrès de la technologie électronique.

Le travail nécessite encore beaucoup d'effort dans le domaine de l'instrumentation pour arriver au chevet du patient, et d'innovation technologique pour réduire les coûts et permettre l'utilisation à plus grande échelle. Mais cette méthode a de l'avenir...