

# HYPERTENSION PULMONAIRE

## Un nez électronique qui a du flair !

Par le biais du laboratoire international associé (LIA) Inserm-Technion, la collaboration entre Hossam Haick, en Israël, et Sylvia Cohen-Kaminsky, directrice de recherche dans une unité Inserm à Paris, a contribué à la mise au point d'un nez électronique. Son rôle ? Diagnostiquer rapidement 17 maladies, dont l'hypertension artérielle pulmonaire.



**Remplacera-t-on un jour les prises de sang, biopsies, poses de cathéter et autres batteries d'examens plus ou moins invasifs par le simple recueil de l'haleine pour diagnostiquer une maladie ?** C'est en tout cas sur cette voie que s'est engagée **Sylvia Cohen-Kaminsky**, directrice de recherche CNRS dans l'unité de recherche Inserm/université Paris-Sud Hypertension artérielle pulmonaire : physiopathologie et innovation thérapeutique, dirigée par **Marc Humbert**, à l'Hôpital Marie Lannelongue (Le Plessis-Robinson). « *Tout a commencé sur une plage*, raconte la chercheuse. *Je lisais un article dans Le Monde, sur des chiens renifleurs capables de détecter des maladies par l'odorat. Il se terminait, sans plus de précisions, sur la mention d'un laboratoire qui travaillait sur un nez électronique.* » La chercheuse, engagée dans la recherche sur l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), une maladie rare due à l'occlusion progressive des petites artères des poumons, enquête et se rapproche de Hossam Haick, à l'Institut israélien de technologie Technion, à Haïfa. C'est en effet ce spécialiste des nanomatériaux qui œuvre à l'élaboration de nano-

capteurs innovants, capables de faire le lien entre les molécules volatiles présentes dans l'haleine et telle ou telle maladie.

### Un diagnostic précoce et non invasif

« *Un système de détection aussi peu invasif serait une réelle avancée pour la qualité de vie des patients atteints d'HTAP* », s'enthousiasme Sylvia Cohen-Kaminsky. Car les patients mettent en moyenne presque 3 ans avant d'être diagnostiqués et la maladie est mortelle dans les 3 à 5 ans suivant le diagnostic. « *Plus le diagnostic est précoce, meilleurs sont le pronostic et la survie des malades* », indique Marc Humbert, également directeur du Centre de référence de l'hypertension pulmonaire, à l'hôpital Bicêtre (AP-HP).

La cause de ce retard de diagnostic ? Des symptômes peu caractéristiques, comme l'essoufflement à l'effort, auquel, de plus, les patients s'adaptent. Et, lorsque la maladie est identifiée, elle est déjà à un stade avancé. « *Au fur et à mesure que les artères des poumons se bouchent, le cœur droit doit compenser pour que les organes continuent à être oxygénés : il s'hypertrophie et finit par défaillir* », précise Sylvia Cohen-Kaminsky. Or, actuellement, le diagnostic nécessite l'introduction d'un cathéter, vers les cavités droites du cœur et l'artère pulmonaire où la pression artérielle est mesurée. Un geste invasif réalisé sous anesthésie locale. Si l'on pouvait repérer l'HTAP plus facilement, et très rapidement, les patients auraient davantage de chances d'être traités assez tôt. « *Car si des vasodila-*



← Ceci est un nez. Cette petite boîte renferme des composés qui réagissent aux composés volatiles de l'haleine et envoient des signaux électriques différents en fonction de leur nature.

**Marc Humbert** : unité 999 Inserm/Université Paris-Sud 11 – Centre chirurgical Marie Lannelongue

**Sylvia Cohen-Kaminsky** : unité 999 Inserm/Université Paris-Sud 11 – Centre chirurgical Marie Lannelongue et unité 31 Inserm/CNRS/Université Paris-Sud 11, Institut Paris-Saclay d'innovation thérapeutique

tateurs permettent en général d'atténuer les symptômes et d'améliorer la survie, la transplantation pulmonaire est souvent nécessaire chez les patients réfractaires aux traitements médicaux », insiste Marc Humbert, qui dirige aussi le département hospitalo-universitaire Thorax innovation.

## À chaque maladie sa signature olfactive

Comment le nez électronique intervient-il ? Au cœur du dispositif : les composés olfactifs volatils (COV), ceux-là mêmes qui composent les odeurs. « Celle du café, par exemple, est due à la présence de plus de 800 composés volatils odorants, dont une vingtaine sont majoritaires », relate la chercheuse. Quand nous humons un robusta ou un arabica, nous n'identifions pas chacune des molécules odorantes : c'est leur ensemble qui signale à notre cerveau que ça sent le café ! Le nez électronique est bioinspiré du sens de l'odorat et repose sur ce même principe de reconnaissance d'une signature, propre à une maladie. De fait, le dysfonctionnement lié à la maladie signifie que certaines voies métaboliques et de signalisation  $\ddagger$  cellulaire sont altérées : elles produisent alors un bouquet de composés volatils – résultant des échanges alvéolaires pulmonaires – différent de celui des conditions physiologiques. Et c'est ce changement que la machine identifie dans l'haleine des patients, grâce à des processus d'apprentissage et à la mise au point d'algorithmes avancés de reconnaissance des odeurs.

## L'alliance des nanomatériaux et de l'intelligence artificielle

Techniquement, les composés volatils présents dans l'haleine modifient les propriétés de conducteurs électriques, tels que

➔ Après une simple expiration dans le nez électronique, relié à un ordinateur, l'haleine est analysée et un logiciel couplé à des nanomatériaux permet de diagnostiquer 17 maladies.



© Hossam Haick/Technion

des réseaux de nanotubes de carbone, de nanofils de silicium, ou de nanoparticules d'or, revêtus d'une matrice organique. Chaque nanodétecteur reconnaît un sous-ensemble de COV, et non un seul en particulier, et envoie un signal électrique en retour. L'ingéniosité du système développé tient à ces réactions semi-sélectives et à l'intervention d'une analyse intégrée de type intelligence artificielle. « Il n'est pas nécessaire de détecter des COV pré-identifiés. Le nez électronique reconnaît un ensemble de COV, dont la nature et la quantité sont caractéristiques de la maladie », souligne Sylvia Cohen-Kaminsky. Après avoir fait la preuve de concept  $\ddagger$  que le nez électronique pouvait effectivement repérer l'HTAP, et même distinguer différentes formes de la maladie ainsi que leur degré de sévérité, dans un essai sur 22 patients et 23 sujets sains, l'équipe envisage un essai clinique de plus grande envergure.

Pour aller plus loin encore, dans le contexte du LIA Inserm-Technion créé fin 2013 – et qui va être reconduit pour 4 ans –, les chercheurs de l'unité, partenaire du Laboratoire d'excellence en recherche sur le médicament et l'innovation thérapeutique (LabEx Lermite) de l'université Paris-Sud, recueillent les composés volatils émis directement par les cellules pulmonaires microvasculaires isolées des poumons explantés des patients et les identifient par des analyses qualitatives et quantitatives. Le but ? Les comparer aux composés volatils présents dans l'haleine et tenter de les relier aux voies métaboliques altérées dans lesquelles ils sont produits dans le contexte de l'HTAP. La connaissance des composés volatils plus particulièrement impliqués dans la maladie permettra de mieux personnaliser les nanodétecteurs, pour la mise au point d'un nez dédié à la détection de l'HTAP.

Julie Coquart

## 17 maladies diagnostiquées

Fin 2016, Morad K. Nakhleh, qui a fait sa thèse au laboratoire de Hossam Haick et travaille maintenant dans l'équipe de Sylvia Cohen-Kaminsky, dans le cadre du laboratoire international associé Inserm-Technion, a publié la liste des maladies qu'il était possible d'identifier à partir de l'haleine, grâce au nez électronique. Résultat : 17, dont la sclérose en plaques, la maladie de Crohn et de nombreux cancers, avec une précision de 86 %. « Surtout, note Sylvia Cohen-Kaminsky, le dispositif permet de distinguer aussi les différents stades de la maladie, ainsi que des pathologies très voisines, comme une maladie de Parkinson classique et un syndrome parkinsonien atypique, dont les mécanismes en cause sont différents. » En parallèle, les échantillons d'haleine étaient analysés de manière qualitative et quantitative. Les chercheurs se sont ainsi rendus compte que, sur 150 COV détectables, 13 suffisaient à identifier une maladie.

$\ddagger$  **Voies de signalisation.** Ensemble des mécanismes de communication qui régissent le fonctionnement et l'activité des cellules.

$\ddagger$  **Preuve de concept.** Démonstration de l'intérêt d'une invention ou d'une technologie

🔗 S. Cohen-Kaminsky et al. *Am J Respir Crit Care Med.*, 15 septembre 2013 ; doi : 10.1164/rccm.201303-0467LE

🔗 M. K. Nakhleh et al. *ACS Nano*, 21 décembre 2016 doi : 10.1021/acsnano.6b04930

🔗 M. K. Nakhleh et al. *Eur Resp J.*, 23 février 2017 doi : 10.1183/13993003.01897-2016