

LA MÉDECINE DU FUTUR

POSER UN DIAGNOSTIC : AVEZ-VOUS DU FLAIR ?

COUCKE PA (1)

RÉSUMÉ : On sait, depuis des siècles, que certaines maladies chez l'homme se caractérisent par l'apparition d'odeurs potentiellement perceptibles par un autre humain. Par ailleurs, les capacités olfactives du chien – le meilleur ami de l'homme – sont largement supérieures et, par ailleurs, déjà exploitées dans certaines études cliniques. Préalablement entraînés, les chiens arrivent à diagnostiquer avec précision certaines maladies. Cette observation est à la base d'un nouveau développement technologique. On construit aujourd'hui des systèmes qui permettent d'analyser les composants volatiles organiques (CVO) présents, par exemple – mais pas uniquement -, dans l'air exhalé. Les profils spécifiques constitués de différents CVO's représentent une signature aisément détectable, tant au niveau du diagnostic qu'au niveau du suivi après traitement (détection d'une rechute précoce).

MOTS-CLÉS : *Odorat - Chien renifleur - Composants volatiles organiques - Moyens digitaux*

ARE YOU ABLE TO SMELL A DIAGNOSIS?

SUMMARY : Since centuries, the human clinical observation skills include our capacity to smell. However, it is well known that this particular capacity is largely outraced by our lovely dogs. Some centers around the world are actively training these dogs in order to provide a correct diagnosis for particular diseases. This clinical observation has given rise to intensive development of digital tools which are able to recognize patterns of volatile organic compounds (VOC's) in the exhaled air, but not only. It is not a single VOC which is important but an association - a specific pattern - which at the end represents the signature of a disease. This opens the door widely to applications both in the diagnostic field, as well as for follow-up of treated patients.

KEYWORDS : *Smell - Sniffing dog - Volatile organic compounds - Digital tools*

INTRODUCTION

Depuis la nuit des temps, on associe des odeurs particulières à certaines maladies. Dans le Sushruta Samhita, un compendium de médecine et de chirurgie rédigé en sanskrit (datant approximativement de 1.000 à 600 ans avant notre ère et considéré comme base de la médecine indienne traditionnelle Ayurveda), on identifie déjà certaines pathologies en reniflant l'odeur de la transpiration du patient. Les médecins grecs et romains ne se contentent pas simplement de humer, mais utilisent également d'autres sens tels que le goût. Les anciens étaient d'ailleurs capables de reconnaître, par exemple, la fièvre typhoïde par «l'odeur de pain cuit», ou la cétose diabétique par «les effluves d'arôme fruité de pommes en décomposition».

Cette capacité de reconnaître un individu malade par l'odorat a, très probablement, joué un rôle dans l'évolution même des espèces. Pour illustrer ce propos, un groupe de chercheurs a conduit un essai avec des volontaires sains, chez qui on a injecté des doses non létales d'endotoxines. Après 4 heures, les individus injectés avec de l'endotoxine ont développé une réaction immunitaire qui a donné naissance à une odeur corporelle aversive (1). Le cerveau humain, capable de détecter ce type d'odeur, programme l'individu sain à un comportement d'évitement vis-à-vis de l'individu malade.

Quels sont les liens possibles entre l'odeur et la maladie ? Il y a, bien entendu, l'importance du régime alimentaire et de l'âge, mais il y a aussi les pathogènes, les gènes et, finalement, le système immunitaire activé (qui pourrait être à l'origine de l'activation de sécrétion d'autres métabolites).

Qui connaît encore aujourd'hui le nom de Folling Asbjorn ? Ce professeur était un spécialiste reconnu du métabolisme à l'Université d'Oslo. En 1934, il est consulté par une mère très inquiète car deux de ses enfants présentent successivement des troubles majeurs du développement. Les symptômes ne sont pas présents à la naissance, mais apparaissent progressivement. Au cours du temps, ils s'aggravent pour finalement aboutir à un handicap cérébral majeur. Il observe chez les deux enfants une odeur corporelle particulière. Différents spécialistes consultés préalablement avaient déjà effectué toute une batterie de tests, sans qu'aucune cause particulière n'ait été mise en évidence. Il décide donc, un peu par hasard, d'effectuer le test de Gerhard. Ce test consiste à rajouter du chlorure ferrique acidifié à l'urine du patient. Normalement, si le test est positif, l'urine se colore en bleu. Ceci signe la présence d'acide acétylacétique. Par contre, dans le cas présent, l'urine des deux enfants se colore de façon vert intense. Il finit par découvrir que la substance qui provoque cette transformation de couleur n'est rien d'autre que l'acide phénylpyruvique. Il ne comprend pas initialement pourquoi cette présence d'acide phénylpyruvique est associée à une maladie mentale gravissime. Il fait, assez rapidement, le lien avec la phénylalanine, de par l'analogie structurelle. Cette phénylalanine est

(1) Professeur ULiège, Chef du Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.

un acide aminé quasiment présent dans toute l'alimentation. Il met donc le doigt sur un dysfonctionnement métabolique génétiquement déterminé : la phénylcétonurie.

Une histoire beaucoup plus récente est encore plus interpellante. Des chercheurs d'Edimbourg ont observé qu'une personne avec un nez particulièrement bien développé, en l'occurrence Joy Milne, épouse d'un patient qui souffre de maladie de Parkinson, est capable de détecter des composants volatiles organiques en reniflant des T-shirts imbibés de sueur. Sur un collectif initial de 12 T-shirts, elle a reconnu sans faille les six qui proviennent de patients souffrant de la maladie. Sur un des six T-shirts taxé de «contrôle», elle a toutefois détecté l'odeur caractéristique huit mois avant que le diagnostic ne soit finalement posé (2, 3). Financée par Parkinson's UK et par la Fondation Michael J. Fox, l'équipe de recherche a collecté plus de 800 échantillons de sébum. En travaillant sur un collectif initial de 64 patients (21 contrôles et 43 avec la maladie de Parkinson), l'analyse des CVO's a permis d'identifier un «volatilome» particulier (3). Les éléments organiques sont l'aldéhyde périllique et l'eicosane. Cette observation a été confirmée sur un collectif indépendant constitué d'échantillons de 31 sujets, mais également par le «super-nez» de Joy Milne.

Aujourd'hui, nous faisons le constat que la perte du sens de l'odeur ne semble pas perturber nos contemporains, submergés par un réel tsunami constitué d'images et de sons. Cette réduction de notre capacité olfactive n'est toutefois pas sans danger (4). L'apparition progressive, d'abord de l'hypo-osmie et, par la suite, de l'anosmie, devrait nous alerter car ce signe - par ailleurs commun pour les personnes d'un âge avancé - est précurseur de maladies neurodégénératives (comme, par exemple, la maladie de Parkinson) (5, 6). Certains auteurs ont même émis l'hypothèse que la fonction olfactive permet de prédire la mortalité à 5 ans, car elle signe une régénération cellulaire ralentie comme conséquence d'une accumulation de composants toxiques environnementaux (7).

Heureusement, la réduction des capacités olfactives assez généralisée n'est probablement pas un réel problème pour la majorité d'entre nous, ni en matière de santé en général, ni dans l'exercice de notre métier de diagnosticien en particulier. Ce constat est d'autant plus vrai si on considère quelques observations étonnantes.

LE CHIEN, UN BON DIAGNOSTICIEUR

Sans conteste, les capacités olfactives de la race canine sont largement supérieures aux nôtres. On admet que le chien a une capacité olfactive 10'000 à 100'000 fois supérieure à la nôtre. Ceci n'est pas vraiment étonnant puisque les chiens possèdent 220 millions de récepteurs olfactifs (à titre de comparaison, l'humain en a 5 millions). La proportion du cerveau canin dédiée à cette activité olfactive est 40 fois plus importante. Cette capacité est d'ailleurs exploitée par les services de douanes dans les aéroports pour tracer, par exemple, des substances illicites. L'armée et les forces de police font également appel à ce flair incroyable pour détecter la présence d'explosifs. L'utilité du flair canin dans le domaine médical est, par contre, moins connue.

Et pourtant, il y a de très belles histoires «médicales» comme celle rapportée en 2001. Il s'agit d'un chien qui renifle systématiquement un grain de beauté situé sur la jambe de sa maîtresse. Il essaie même de la mordre à cet endroit, comme s'il voulait arracher cette lésion cutanée. Elle finit par consulter un dermatologue qui pose le diagnostic d'un mélanome malin (8). Il y a aussi l'histoire de ce patient de 66 ans qui acquiert un labrador. Son chien renifle systématiquement et avec insistance à travers le pantalon une lésion eczématiforme. Cette lésion est présente depuis 18 ans sur la face externe de la cuisse gauche de son maître. Elle a été traitée à maintes reprises par des agents topiques, y compris à base de cortisone ou de médicaments antifongiques, mais elle persiste dans le temps. Le propriétaire du chien finit par consulter, et la lésion est finalement excisée. A l'analyse anatomopathologique, il s'avère qu'il s'agit d'un carcinome baso-cellulaire. Depuis l'excision, le chien ne s'intéresse plus du tout à la cuisse gauche de son maître (9).

Plusieurs études menées dans un environnement clinique ont déjà été rapportées dans la littérature médicale, en particulier dans le domaine de la cancérologie. Les chiens renifleurs sont capables de détecter et d'identifier un profil de CVO dans l'air exhalé qui signe la présence de certains cancers. La précision rapportée dans le domaine du cancer pulmonaire est impressionnante. On atteint des taux de sensibilité au test de 99 % (10).

Une équipe norvégienne fait état d'une étude - première en la matière - sur une population non sélectionnée de patients suspectés d'avoir un cancer pulmonaire (10). L'étude prospective concerne un collectif de 93 patients consécutifs,

admis à l'hôpital avec une suspicion de cancer. Pour ces patients, on a récolté l'air exhalé et l'urine. Pour l'échantillon d'air exhalé, la sensibilité (capacité d'identifier les vrais positifs) et la spécificité (capacité d'identifier les vrais négatifs), en matière de détection d'un cancer pulmonaire non à petites cellules (NSCLC), sont de 60 et 33,3 % respectivement. Les valeurs correspondantes pour un cancer pulmonaire à petites cellules (SCLC) sont de 100 % et 33 %. Pour les échantillons d'urine, on obtient des valeurs de 60 % et 29,2 % (NSCLC) et de 80 % et 29,2 % (SCLC), respectivement.

Ces résultats corroborent une autre étude (sur un échantillon de 220 volontaires dont 110 personnes saines, 60 patients avec un cancer pulmonaire confirmé, et 50 patients avec une bronchopneumopathie chronique obstructive BPCO). Les auteurs obtiennent une sensibilité de 71 % et une spécificité de 93 %, avec des valeurs prédictives positives de 72 % et des valeurs prédictives négatives de 92 % (11). Pour rappel, la valeur prédictive positive est la probabilité que la condition soit présente lorsque le test est positif, tandis que la valeur prédictive négative est la probabilité que la condition ne soit pas présente lorsque le test est négatif.

Le chien est donc très efficace quand il s'agit de différencier une personne saine d'un patient porteur de cancer du poumon. Les choses semblent moins claires quand il s'agit de distinguer BPCO et cancer. L'explication est assez simple : le cancer pulmonaire se développe plus chez un patient fumeur qui, par ailleurs, souffre souvent de BPCO. La différence en « volatilome » entre BPCO et cancer (sur fond de BPCO) doit donc être assez subtile (12).

Par contre, cette capacité de diagnostic est moindre pour les stades avancés de cancer pulmonaire. En effet, la précision est de 100 % dans les stades I (selon la classification UICC = Union for International Cancer Control), et elle se réduit progressivement pour atteindre 63 % pour les stades IV. Pour expliquer ce constat, de prime abord contre-intuitif, les auteurs avancent l'hypothèse que la réaction du tissu pulmonaire secondaire à la présence tumorale (en particulier l'inflammation ou la nécrose) – réaction plus importante pour des cancers pulmonaires de stades plus avancés – rend le « volatilome » moins identifiable par un chien renifleur (11).

Trois revues ont été publiées sur l'utilisation du chien en clinique. Dans la plus ancienne, il y a une dizaine d'études reprises dans l'analyse (13). Dans celle de 2015, les auteurs ont dénombré 73 études dont deux tiers concernent la recherche d'un cancer pulmonaire (14). Dans

la plus récente écrite en 2017, les auteurs sélectionnent 17 études prospectives dans différents domaines d'application en cancérologie. Ils font le point sur la capacité canine de mettre en évidence la présence d'un cancer de la prostate ou d'un cancer de la vessie (sur base d'un échantillon urinaire), d'un cancer du sein (sur base d'air exhalé ou d'un échantillon urinaire), d'un cancer de l'ovaire (sur base d'un échantillon sanguin ou tissulaire) et d'un cancer pulmonaire (sur base d'un échantillon d'air exhalé ou urinaire) (15). Toutes ces revues mettent collectivement le doigt sur l'hétérogénéité assez prononcée en matière de méthodologie (en particulier en ce qui concerne le stockage des échantillons, ce qui peut amener des artefacts qui affectent la capacité de détection du chien), la qualité générale des différentes études publiées et la multitude de facteurs confondants potentiels (13-15).

Plus récemment, une équipe en Floride a démontré que trois chiens renifleurs (de la race des beagles), sont capables d'identifier, sur un échantillon sanguin, la présence de cancer pulmonaire avec une sensibilité de 96,7 % et une spécificité de 97,5 %. Les valeurs prédictives positive et négative sont, respectivement, de 90,6 % et de 99,2 % (16). L'étude a été conduite en double aveugle. Au départ, il y avait 4 beagles sélectionnés, mais une chienne a été exclue car elle était particulièrement peu motivée par l'entraînement. Il s'agit d'une étude taxée de pilote (collectif restreint constitué de 30 échantillons positifs et 120 négatifs), et les auteurs concèdent qu'une étude plus large doit être menée pour déterminer quel est le seuil minimal de biomarqueurs détectable.

Si, intuitivement, nous sommes à même d'imaginer et de comprendre le bien-fondé de l'identification d'un « volatilome » caractéristique pour un patient porteur d'un cancer pulmonaire, les choses se compliquent quand on lit les articles qui relatent la capacité de l'animal à détecter un cancer de l'ovaire ou un cancer du sein dans l'air exhalé. Ceci implique que des CVO's, caractéristiques pour ces maladies non localisées dans les voies aéro-digestives supérieures, sont présents dans l'air exhalé.

Ces CVO's, comme nous l'indiquions dans le cas de la maladie de Parkinson, sont également présents dans la sueur. C'est aussi le cas pour des patientes qui souffrent d'un cancer du sein. Des patientes porteuses de cancer du sein ont simplement passé une lingette sur la peau du sein atteint. Le chien a été capable d'identifier les lingettes marquées par des CVO's, probablement présents dans la sueur. L'Institut Curie en France a, d'ailleurs, lancé un projet pilote Kdog. Deux chiens malinois entraînés

obtiennent 100 % de réussite pour distinguer les patientes atteintes de cancer du sein sur un collectif de 130 volontaires. La même équipe se lance maintenant dans une étude clinique prospective qui vise à inclure 1.000 patientes sur une période 3 ans (2018 à 2021) (17). La femme porte un morceau de tissu quelques heures sur un sein et l'envoi ensuite au laboratoire pour analyse. Il est très intéressant de noter que ce projet a vu le jour grâce à des dons du grand public récoltés sur une plateforme de financement participatif.

Le domaine de la cancérologie n'est visiblement pas le seul domaine dans lequel on tente d'exploiter la capacité olfactive canine pour détecter ou anticiper certains problèmes de santé. On évoque d'autres possibilités d'application diagnostique comme la narcolepsie, la migraine, l'épilepsie, l'hypoglycémie, l'anxiété et le stress (18). Certains centres universitaires comme le Penn Vet Working Dog Center du Pennsylvania's School of Veterinary Medicine ont établi, depuis 2007, une unité de recherche nationale en matière de chiens renifleurs de maladie (19).

DU NEZ DU CHIEN AU NEZ ÉLECTRONIQUE

Dès le moment où l'on suspecte que la maladie est signée par la présence de CVO's dans l'air exhalé, il «suffit» de développer un système électronique capable de les identifier et, surtout, de reconnaître un profil bien particulier.

Ce pas technologique a été franchi par Hosam Haick, chercheur au Technion à l'Université de Tel-Aviv et lanceur du projet international «sniff-phone». Ce consortium est soutenu financièrement par la communauté européenne dans son programme Horizon 2020. Il a obtenu, en 2018 à Lisbonne, à l'occasion de l'EF ECS (European Forum for Electronic Components and Systems), le prix européen pour le projet le plus innovateur (20). Ce qui rend ce projet particulièrement intéressant, c'est son but ultime : implémenter cette technologie sur un «smartphone». L'équipe responsable du développement imagine, non seulement de détecter et d'analyser les CVO's, mais aussi d'identifier, grâce à de l'intelligence artificielle (IA) embarquée, les différents profils spécifiques. La résolution doit être telle que le dispositif soit capable de poser le diagnostic, mais également qu'il permette de traquer une récurrence extrêmement précoce. Ceci changerait totalement la donne en matière de suivi, en particulier pour des patients atteints d'affections chroniques. Il faut bien entendu - comme pour tout autre moyen

diagnostique - définir la sensibilité et la spécificité du système. Fin 2016, l'équipe du Technion déclare qu'elle est capable de détecter 17 profils différents (20). Sur un collectif de 1.404 patients, l'intelligence artificielle a été capable d'identifier avec précision (86 %) des profils de CVO's aussi disparates que ceux qui accompagnent la maladie inflammatoire du côlon, la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques, l'hypertension artérielle pulmonaire, plusieurs formes de cancers (estomac, ovaire, tête et cou, colo-rectal, poumon, vessie, rein et prostate) et la pré-éclampsie (20).

Dans une méta-analyse récente publiée dans JAMA Oncology, l'efficacité d'un nez électronique a été évaluée sur base de 63 études récoltées dans la littérature. La sensibilité globale est de 79 % (intervalle de confiance : 77 à 81 %) et la spécificité globale est de 89 % (intervalle de confiance : 88 à 90 %) (21). L'aire moyenne sous la courbe (ROC = Receiving Operating Curve) est de 0.94. Ce chiffre indique la performance du classificateur binaire utilisé. Cette performance, en l'occurrence, est excellente puisqu'elle est considérée comme maximale à une valeur de 1.0.

Les différents groupes de recherche aujourd'hui se concentrent maintenant sur la simplification, la miniaturisation de la technologie et la réduction du coût de fabrication afin de la rendre disponible au plus grand nombre de patients (22-28).

CONCLUSIONS

Le développement technologique va, sans conteste, modifier profondément l'organisation des soins (29). Les différents sens humains ont des limites, aisément surpassés par les moyens technologiques déjà à disposition. On observe que l'IA remplace progressivement la vision humaine (analyse automatique des images médicales). C'est aussi le cas pour l'ouïe avec le développement de dispositifs qui - mieux que l'oreille humaine - distinguent des bruits et les interprètent (30).

L'analyse de l'air exhalé, de l'urine et de la sueur a comme avantage fondamental d'avoir une approche totalement non invasive. Les différentes études, qui font état de l'utilisation de chiens renifleurs entraînés ou de nez électroniques, mettent l'accent sur le potentiel énorme en matière de détection, d'analyse et d'identification de profils de CVO's.

Même si les résultats publiés à ce jour semblent plus que prometteurs, il n'en reste pas moins qu'il est impératif de standardiser la méthodologie de la collecte et de l'analyse des

échantillons avant d'envisager une utilisation à large échelle (21). Il serait surtout utile de tirer les leçons de la mesure du NO (monoxyde d'azote) dans l'air exhalé. Ceci est utilisé largement comme marqueur de maladies inflammatoires chroniques pulmonaires. Pour ce classificateur, les sociétés savantes (American Thoracic Society et European Respiratory Society), conscientes de la possibilité de présence de multiples facteurs confondants, ont publié des directives pour la standardisation de la mesure (31). Les groupes impliqués dans le développement des nez électroniques vont certainement devoir effectuer une démarche analogue, mais cette approche non invasive contient un énorme potentiel. Elle pourrait changer la donne, tant au niveau du diagnostic qu'au niveau du suivi des affections chroniques.

BIBLIOGRAPHIE

- Olsson MJ, Lundström JN, Kimball BA, et al.— The scent of disease : human body odor contains an early chemosensory cue of sickness. *Psychol Sci*, 2014, **25**, 817-823.
- Engelhaupt E (2018).— You can smell when someone's sick – Here's how. National Geographic <https://news.nationalgeographic.com/2018/01/smell-sickness-parkinsons-disease-health-science.html> - Dernière consultation en ligne le 16 juillet 2019.
- Trivedi DK, Sinclair E, Xu Y, et al.— Discovery of volatile biomarkers of Parkinson's disease from sebum. *ACS Cent Sc*, 2019, **5**, 599-606.
- Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM.— Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, **130**, 317-319.
- Tarakad A, Jankovic J.— Anosmia and ageusia in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*, 2017, **133**, 541-556.
- Hüutenbrink KB, Hummel T, Berg D, et al.— Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Dtsch Arztebl Int*, 2013, **110**, 1-7.
- Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, et al.— Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS One*, 2014, **9**, e107541.
- Williams H, Pembroke A.— Sniffer dogs in the melanoma clinic ? *The Lancet*, 1989, **333**, 734.
- Church J, Williams H.— Another sniffer dog for the clinic ? *The Lancet*, 2001, **358**, 930.
- Amundsen T, Sundstrøm S, Buvik T et al.— Can dogs smell lung cancer ? First study using exhaled breath and urine screening in unselected patients with suspected lung cancer. *Acta Oncologica*, 2014, **53**, 307-315.
- Ehmann R, Boedeker E, Friedrich U et al.— Canine scent detection in the diagnosis of lung cancer: revisiting a puzzling phenomenon. *Eur Resp J*, 2012, **39**, 669-676.
- Horvath I, Lázár Z, Gyulai N, et al.— Exhaled biomarkers in lung cancer. *Eur Resp J*, 2009, **34**, 261-275.
- Boedeker E, Friedel B, Walles T.— Sniffer dogs as part of a bimodal bionic research approach to develop a lung cancer screening. *Interactive Cardiovasc and Thorac Surg*, 2012, **14**, 511-515.
- Krılaviciute A, Heiss AJ, Leja M, et al.— Detection of cancer through exhaled breath: a systematic review. *Oncotarget*, 2015, **6**, 38643-38657.
- Pirrone F, Albertini M.— Olfactory detection of cancer by trained sniffer dogs: a systematic review of the literature. *J Veterinary Behaviour*, 2017, **19**, 105-117.
- Junqueira H, Quinn TA, Bringer R, et al.— Accuracy of canine scent detection of Non-Small Cell Lung Cancer in blood serum. *J Amer Osteopathic Ass*, 2019, **119**, 413-418.
- Tassart AS (2017).— Détection du cancer du sein par des chiens: 100 % d'efficacité après 6 mois de test. Sciences et Avenir https://www.sciencesetavenir.fr/animaux/chiens/6-mois-de-tests-plus-tard-les-chiens-montrent-100-d-efficacite-pour-detecter-le-cancer-du-sein_111021 - Dernière consultation en ligne le 16 juillet 2019.
- Heimbuch J (2019).— 6 medical conditions that dogs can sniff out. From cancer to migraines and even seizures, dogs can give us heads up about a range of human diseases. Mother Nature Network. <https://www.mnn.com/family/pets/stories/6-medical-conditions-that-dogs-can-sniff> Dernière consultation en ligne le 16 juillet 2019.
- SniffPhone Consortium (2018).— SniffPhone wins 2018 Innovation award. <https://www.sniffphone.eu/> Dernière consultation en ligne le 16 juillet 2019.
- Nakhleh M, Amal H, Jeries R, et al.— Diagnosis and classification of 17 diseases from 1404 subjects via pattern analysis of exhaled molecules. *ACS Nano*, 2017, **11**, 112-125.
- Hanna GB, Boshier PR, Markar SR, Romano A.— Accuracy and methodologic challenges of volatile organic compound-based exhaled breath tests for cancer diagnosis. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology*, 2018, **5**, e182815.
- Medgadget Editors (2016).— Printed sensors evaluated for glucose measurement in exhaled breath. Medgadget. <https://www.medgadget.com/2016/01/printed-sensors-evaluated-glucose-measurement-exhaled-breath.html> - Dernière consultation en ligne le 16 juillet 2019.
- Medgadget Editors (2016).— Breath sensor may help bring about early diagnosis of variety of diseases. Medgadget <https://www.medgadget.com/2016/03/breath-sensor-may-help-bring-early-diagnosis-variety-diseases.html> - Dernière consultation en ligne le 16 juillet 2019.
- Jacquith T (2016).— This nanofiber sensor sniffs disease markers in your breath. Futurism <https://futurism.com/nanofiber-sensors-sniff-disease-markers-in-your-breath> - Dernière consultation en ligne le 16 juillet 2019.
- Caughill P (2017).— New tech uses your breath to see if you have the flu. Futurism <https://futurism.com/flu-breathalyzer-will-help-fight-the-virus-earlier-than-ever-before> - Dernière consultation en ligne le 16 juillet 2019.
- Medgadget Editors (2017).— Small, cheap, disposable sensors for detecting organic volatile compounds in breath. <https://www.medgadget.com/2017/05/small-cheap-disposable-sensors-detecting-organic-volatile-compounds-breath.html> - Dernière consultation en ligne le 16 juillet 2019.
- Medgadget editors (2017).— New exhaled breath sensor to spot diseases, monitor health. Medgadget. <https://www.medgadget.com/2017/07/new-exhaled-breath-sensor-spot-diseases-monitor-health.html> - Dernière consultation en ligne le 16 juillet 2019.
- Editors Genetic Engineering & Biotechnology News (2019).— Lung cancer may be sniffed out earlier with graphene e-Nose. Genetic Engineering & Biotechnology News. <https://www.genengnews.com/news/lung-cancer-may-be-sniffed-out-earlier-with-graphene-e-nose/> - Dernière consultation en ligne le 16 juillet 2019.
- Coucke PA.— La convergence technologique provoquera rapidement des changements disruptifs en oncologie. *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 291-297.
- Coucke PA.— La médecine du futur. Laennec contre Forbes : match nul ! *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 10, 543-551.
- American thoracic Society; European Respiratory Society.— ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Resp Crit Care Med*, 2005, **17**, 912-930.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr PA Coucke, Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.
Email : pcoucke@chuliege.be