

COMPOSES ORGANIQUES VOLATILS et CANCER BRONCHIQUE

18 ème Rencontre de l'Association Franco Méditerranéenne de Cardio-Pneumologie

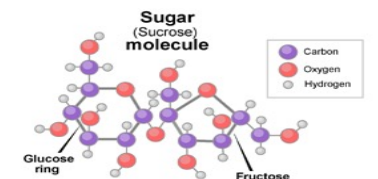
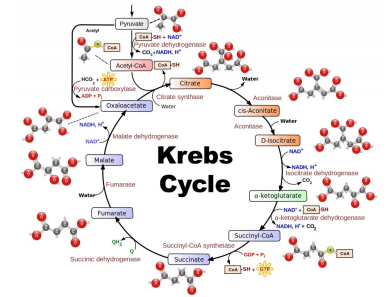
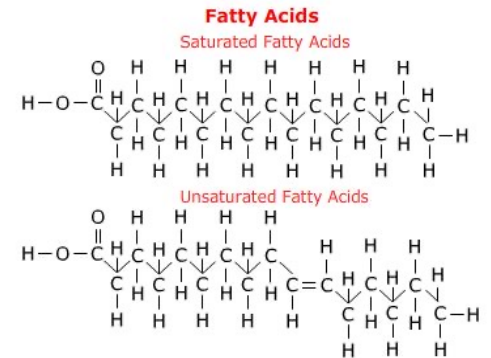
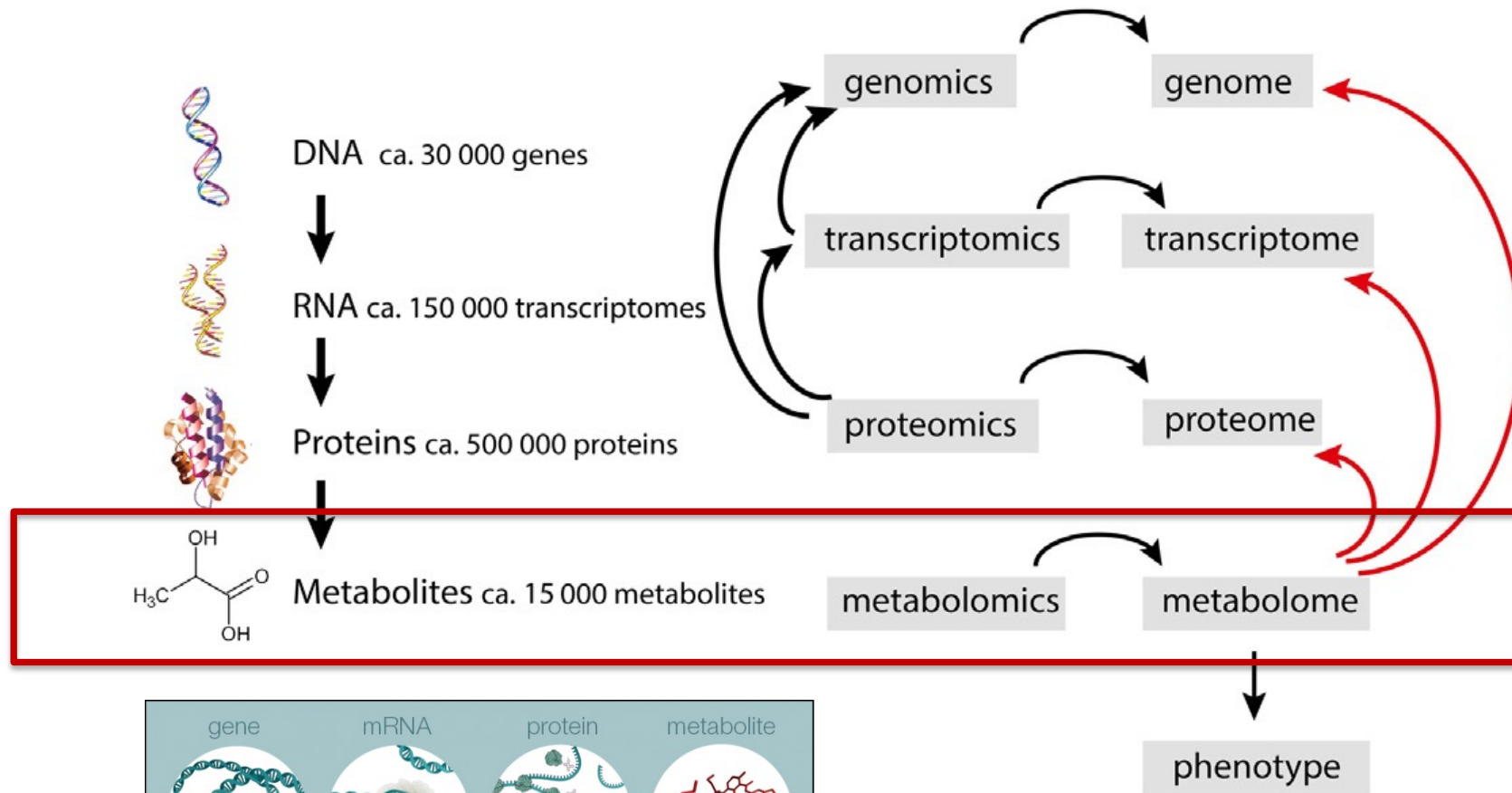
3-7 mai 2023 Séville

Pr Louis-Jean COUDERC

Laboratoire de Pharmacologie- VIM Suresnes UMR 0892

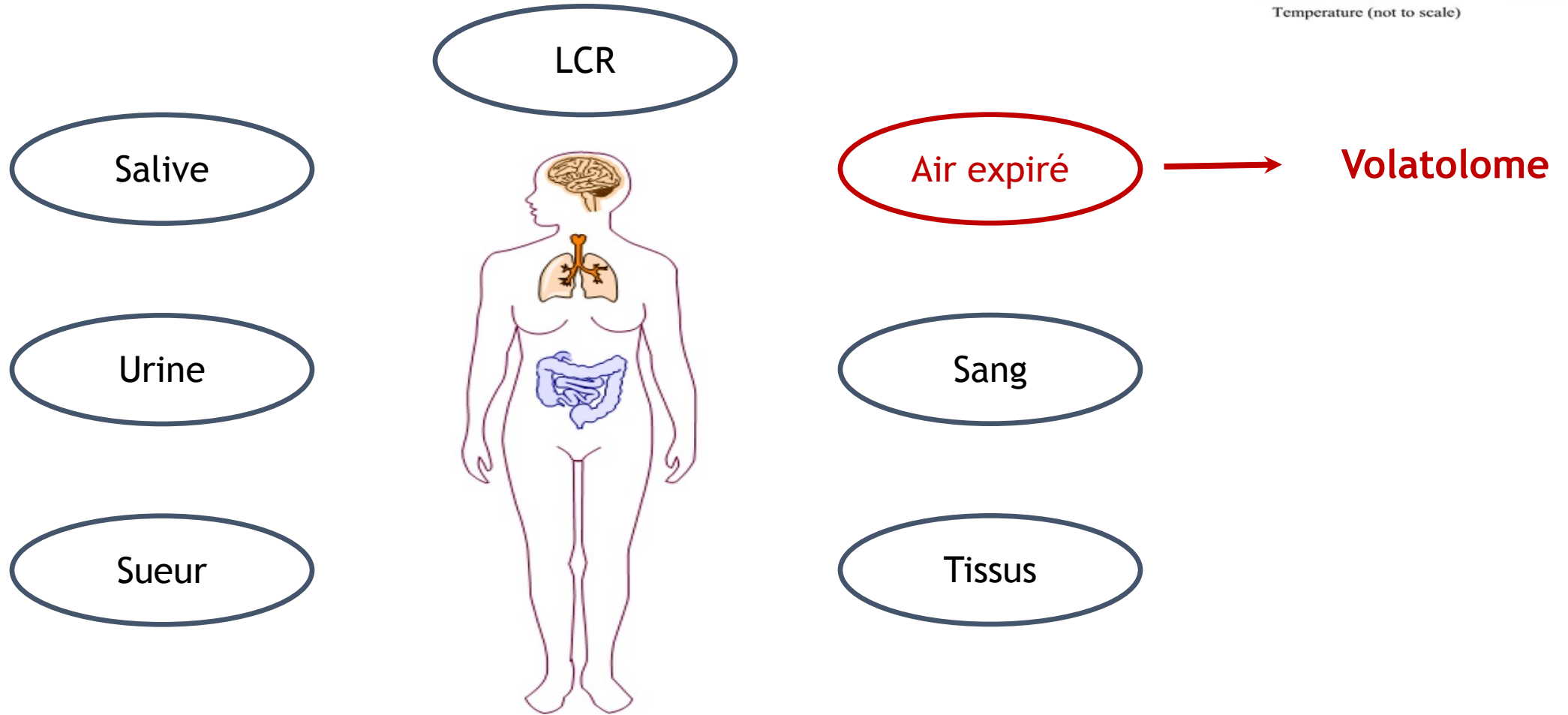
Université Paris- Saclay - Suresnes

Métabolome



Masse moléculaire <1500 Da
42 163 métabolites décrits
Abondance de < 1 nM à >1 µM

Différents métabolomes



La volatilomique : quésaquo ?

- L'air expiré contient environ 1000 molécules issues du métabolisme, libérées par le sang et les voies aériennes (dont microbiome oropharyngé,...)
 - ➔ Ces molécules portent le nom de **COVs** (Composés Organiques Volatils)
- La **volatilomique** = analyse des COVs
- L'analyse des COVs pourrait contribuer au diagnostic et au suivi de nombreuses maladies notamment pulmonaires

Air exhalé

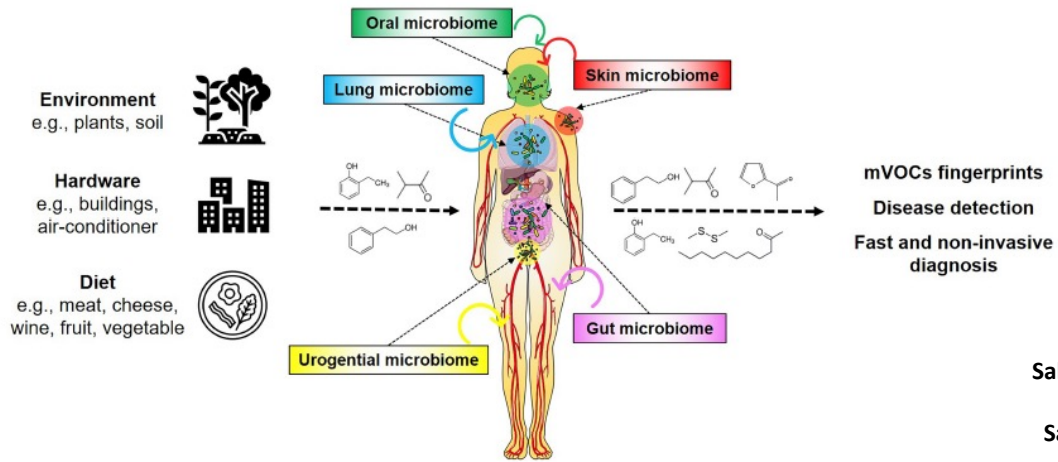
Volatile Organic Compounds (VOCs) / composés organiques volatils (COVs)

= métabolites présents dans l'air exhalé (métabolome)

- composés organiques intermédiaires ou issus du métabolisme, peroxydation lipides, métabolisme cholestérol, inflammation...
- molécules de faible masse moléculaire <1500 Da.
- Volatiles à température ambiante

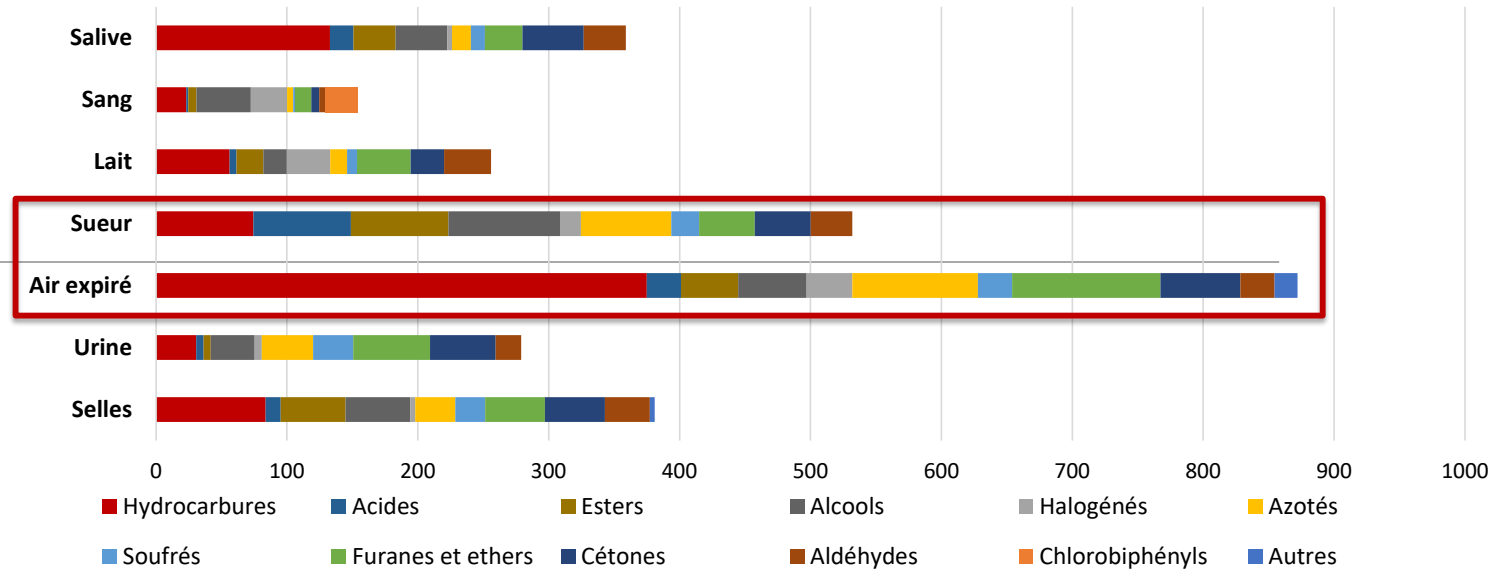
Volatolome

Origine et expression des COVs



Origine :

- Endogène
- Micro-organismes
- Alimentation
- Environnement
- Tabac



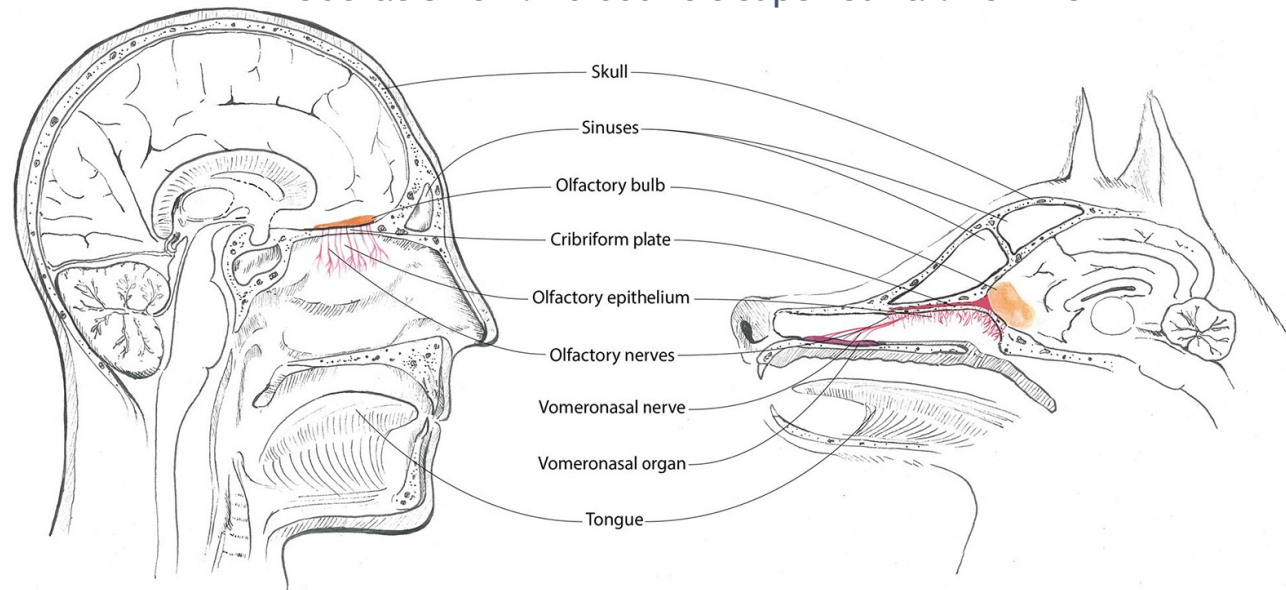
Volatolome : méthodes d'exploration



Méthodes d'étude du volatilome

33 % du cerveau du chien interprète des odeurs
contre seulement 5 % pour le cerveau humain

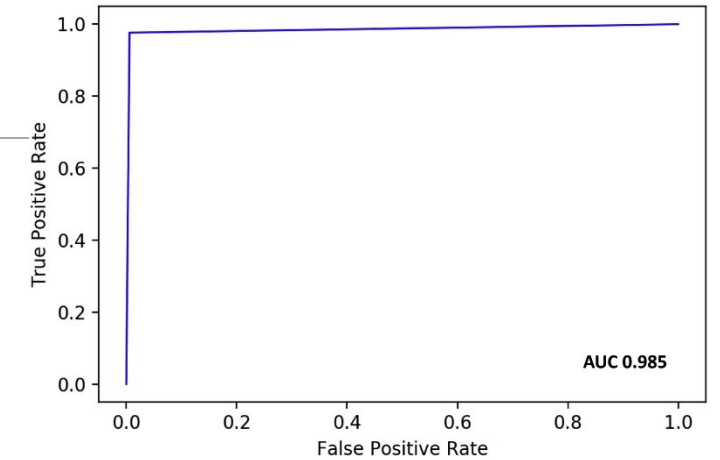
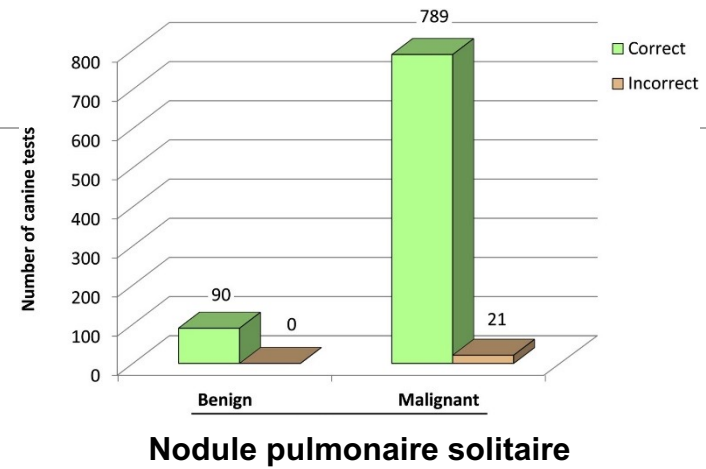
Odorat chien : 10 000 fois supérieur à l'homme



Parameter	Humans	Dogs
Genes encoding for olfactory receptors	~350	>1100
Olfactory epithelium extension	3–4 cm ²	18–150 cm ²
Number of olfactory receptors	5–6 million	150–300 million
Olfactory bulb size	~1 cm	~3 cm

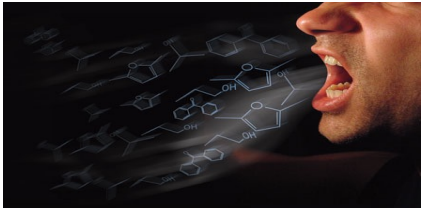
Méthodes d'étude du volatolome

Olfaction

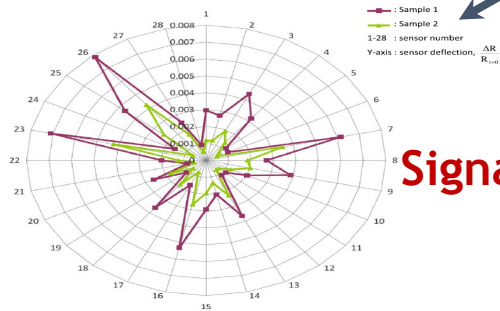


Méthodes d'étude du volatolome

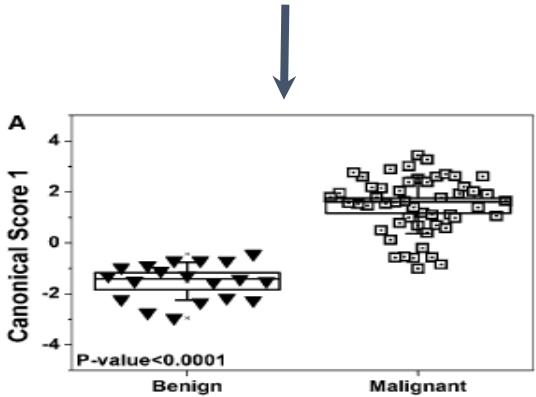
Nez électronique
« eNose »



VOCs



Signal composite



Catégorisation des patients

Méthodes d'étude du volatilome

Nez électroniques :

ensemble de capteurs de «spécificités » différentes réunis dans un boîtier

- Différents de type de capteurs :
 - CMOS (semi-conducteur à oxyde de métal complémentaire)
 - MBQ (microbalance à quartz)

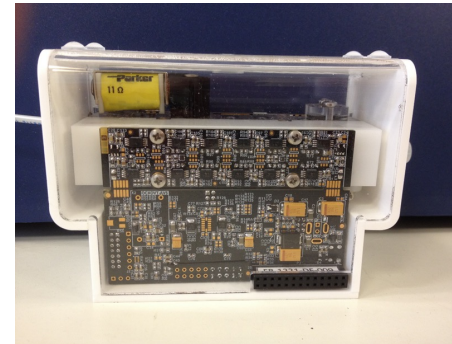


Cyranoose



Na nose

*A Phone So Smart,
It Sniffs out Disease*



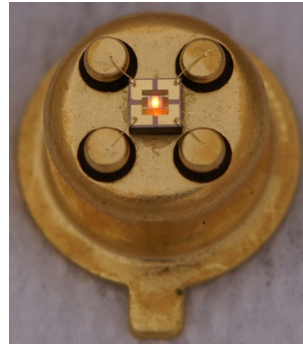
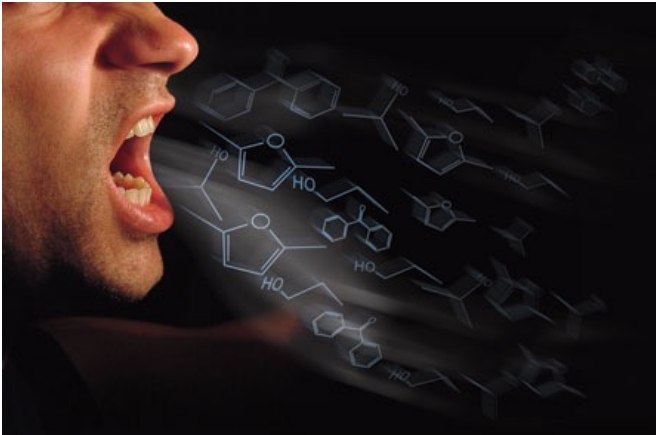
Libranose



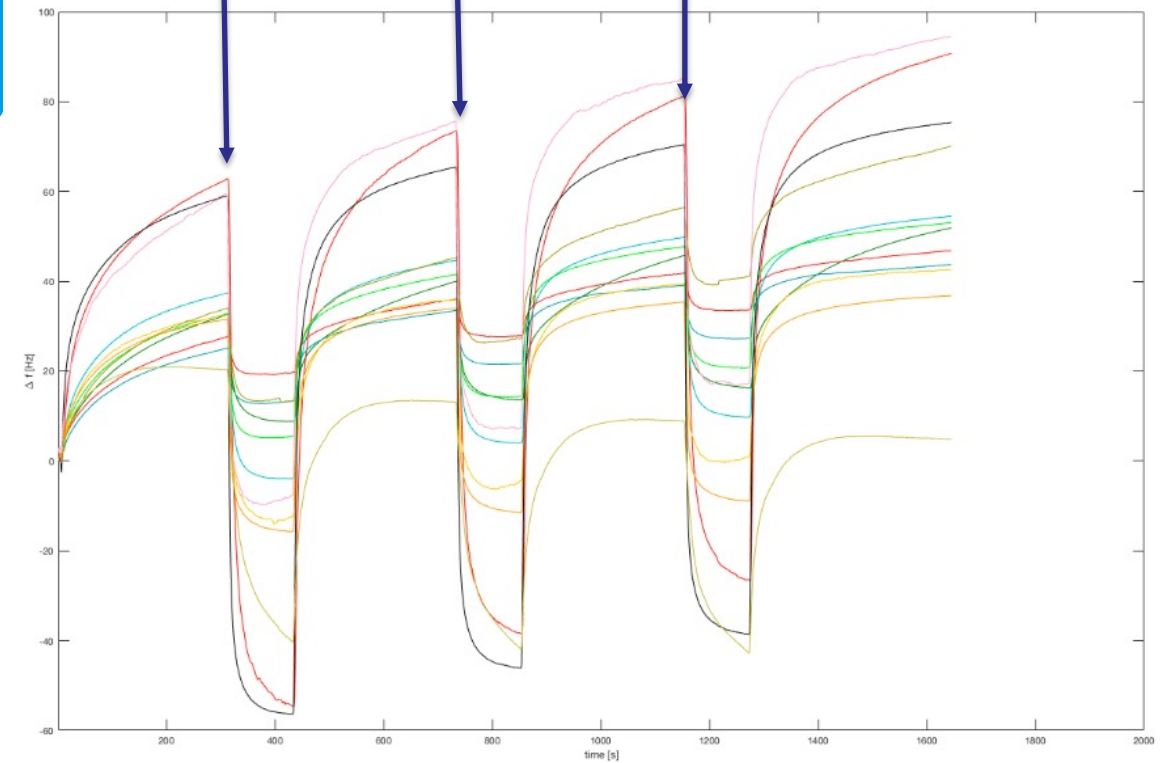
Spiro nose

Méthodes d'étude du volatilome

Capteur électronique
« eNose »

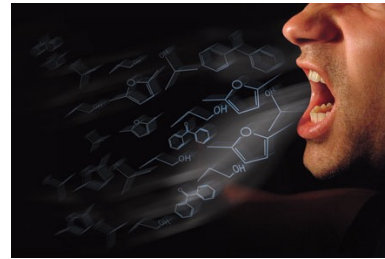


Réponses des capteurs à l'air expiré



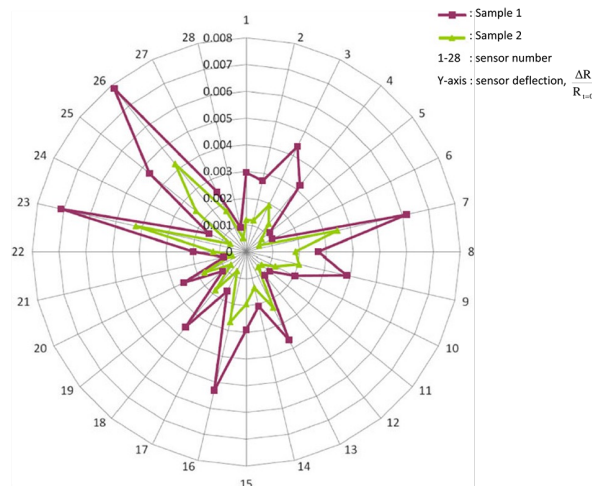
Méthodes d'étude du volatilome : prélèvements non invasifs et rapides

Nez électronique
« eNose »

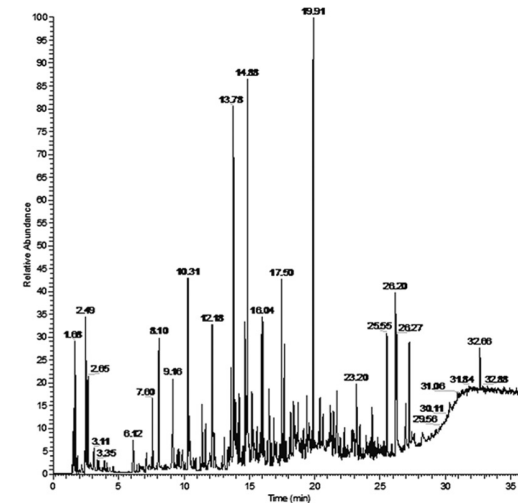


Spectrométrie
de masse

COVs



Signal composite
« empreinte globale
des COVs »



1 pic = 1 molécule
Spectre de masse

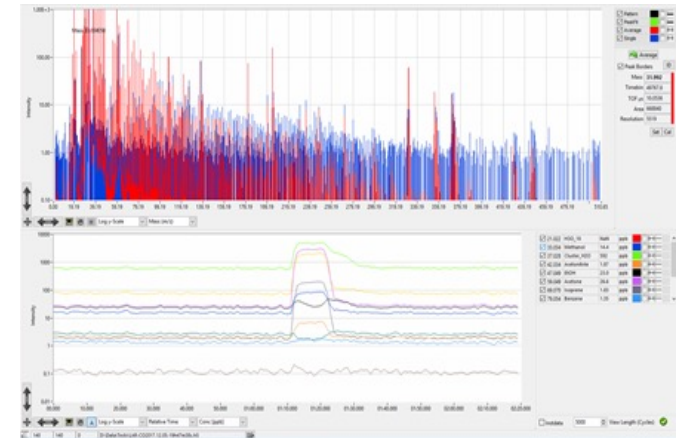
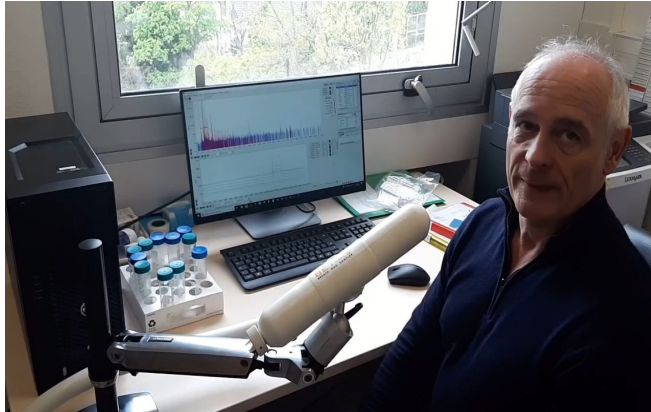
Approches complémentaires
Traitement mathématique et statistique des signaux +++



Laboratory for Data Analysis
and Systems' Intelligence (LIST)

Méthodes d'étude du volatilome

Spectromètre de masse



Analyse en temps réel,
« au lit du patient »

PTR-Qi-TOF MS

real-time Proton Transfer Reaction Time of flight mass spectrometer

Appareil dédié à l'analyse de l'air (NASA, recherche environnementale...)

Haute sensibilité, haute spécificité

Méthodes d'étude du volatolome

Méthodes directes



Nez électroniques



Spectrométrie de masse
en temps réel



Méthodes Indirectes



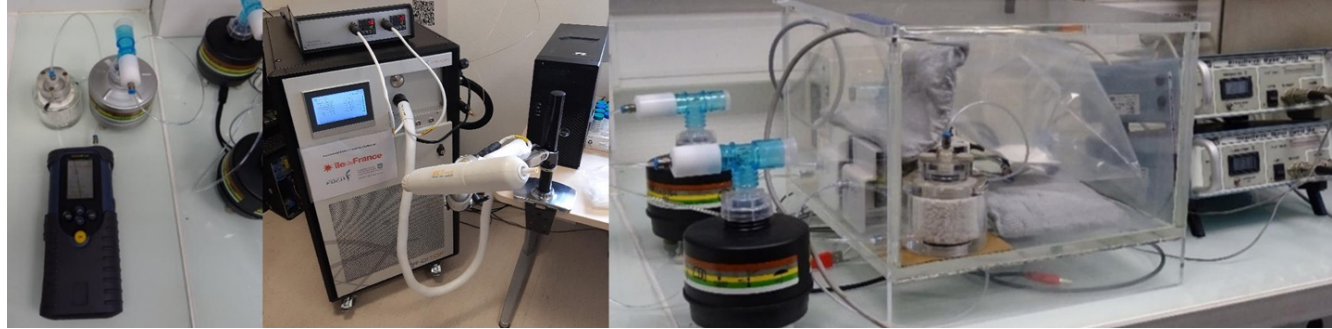
Masque Reciva : tubes Tenax (air exhalé)



Tubes polymères PowerSorb
Compresse, masques chirurgicaux
(sueur, air exhalé)



GC-MS



PTR-MS

Enoses

Libranose©

Cyranose ©

Spironose ©



UFR Simone Veil - Santé
CAMPUS DE SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES



GCxGC-MS

**AP-HP
IRCGN
École vétérinaire
Air Liquide
U. Rome
U. Manchester**

The diagram illustrates the architecture of the ExplorAiR e-infrastructure, showing the flow of data from various sources to a central processing and storage infrastructure.

Data Sources (Left Side):

- Clinical Data:** Represented by an image of a doctor and patient.
- Mass Spectrometry:** Represented by an image of a PTR-TOF-MS instrument.
- eNose:** A group of four images showing different eNose devices: LibraNose [Technobiochip], Cyranose [Sensigent], and Spironose [Breathomix].

Central Processing and Storage (Right Side):

- PTAiR module:** Receives data from the Mass Spectrometry source.
- eNAiR module:** Receives data from the eNose sources.
- AiRIA module:** Interacts with the ExhaloBase knowledge database.
- ExhaloBase knowledge database:** Stores and manages the data.

Infrastructure and Partners (Bottom):

- Exhalomics platform:** The overarching platform for the eNose data.
- ExplorAiR e-infrastructure:** The central infrastructure for data processing and storage.
- Partners:** Logos for HOPITAL FOCH, UNIVERSITÉ DE VERSAILLES ST-QUENTIN-EN-YVELINES, ANR (Agence Nationale de la Recherche), and CEA (Commissariat à l'Énergie Atomique).

Pourquoi une méthode supplémentaire de diagnostic du cancer bronchique est-elle nécessaire?

- Le cancer bronchique est grave: première cause de mortalité par cancer , car diagnostic tardif à un stade étendu localement ou métastatique (1)
- Intérêt du dépistage par TDM thoracique chez des fumeurs de plus de 50 ans (2,3)
 - mais : -onéreux
 - expose aux radiations ionisantes
 - utilise du temps médical
 - pourcentage élevé de faux positifs (4)
 - pas évalué chez les non-fumeurs, proportion croissante chez les femmes atteintes

⇒ intérêt de nouvelles méthodes diagnostiques sensibles, non invasives

1 –Global Burden of Diseases 2019, JAMA Oncol 2019

2 –NLSTRT N Engl. J. Med. 2011

3 – De Koning H.J. et al. N. Engl. J. Med.2020

4 –Liu Y. et al. J. Thorac. Oncol. 2021

Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study

Michael Phillips, Kevin Gleeson, J Michael B Hughes, Joel Greenberg, Renee N Cataneo, Leigh Baker, W Patrick McVay

LANCET. 1999

108 patients avec imagerie suspecte
60 cancers confirmés histologiquement

GC-MS
Combinaison de 22 VOC discrimine
correctement les patients avec cancer

Quelque soit le stade

Sn 100%. Sp 81%

Styrene (ethenylbenzene)
Heptane, 2,2,4,6,6-pentamethyl
Heptane, 2-methyl
Decane
Benzene, propyl-
Undecane
Cyclopentane, methyl-
Cyclopropane, 1-methyl-2-pentyl-
Methane, trichlorofluoro-
Benzene
Benzene, 1,2,4-trimethyl-
1,3-butadiene, 2-methyl- (isoprene)
Octane, 3-methyl-
1-hexene
Nonane, 3-methyl-
1-heptene
Benzene, 1,4-dimethyl
Heptane, 2,4-dimethyl
Hexanal
Cyclohexane
Benzene, 1-methylethenyl-
Hepatanal

*Chemical identification was tentative. Listed in descending order of contribution to model.

Table 2: **22 breath VOC picked out by discriminant analysis ***

Identification des VOCs exhalés avant et après chirurgie d'exérèse du cancer bronchique

- Etude prospective chinoise monocentrique
- Analyse des VOCs par spectrométrie de masse, avant et 1 mois après chirurgie
- N= 84 avec NSCLC vs 368 sujets sains
- 28 VOCS présélectionnés ; 16 sont augmentés lors du NSCLC après ajustement sur les facteurs confondants , dont 8 principalement :

isoprène

hexanal

pentanal, nonanal, heptanal, decanal, propylcyclohexane, 2-diméthyldecanal

Pas de corrélation avec le type histologique et le stade du NSCLC

⇒ intérêt pour le dépistage d'une récurrence ?

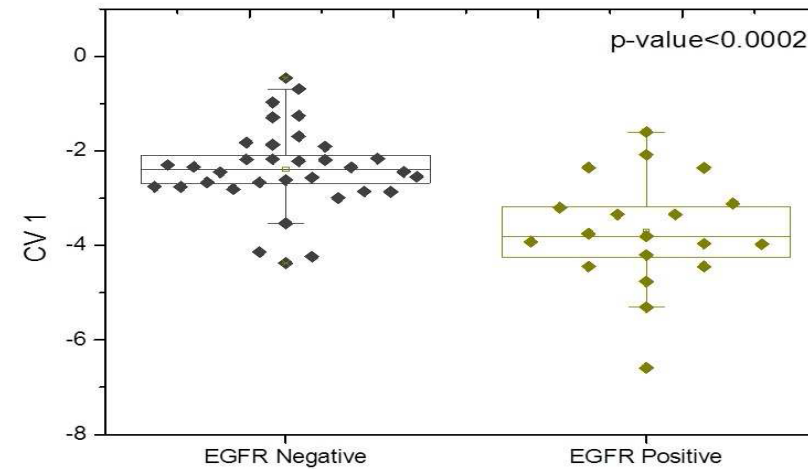
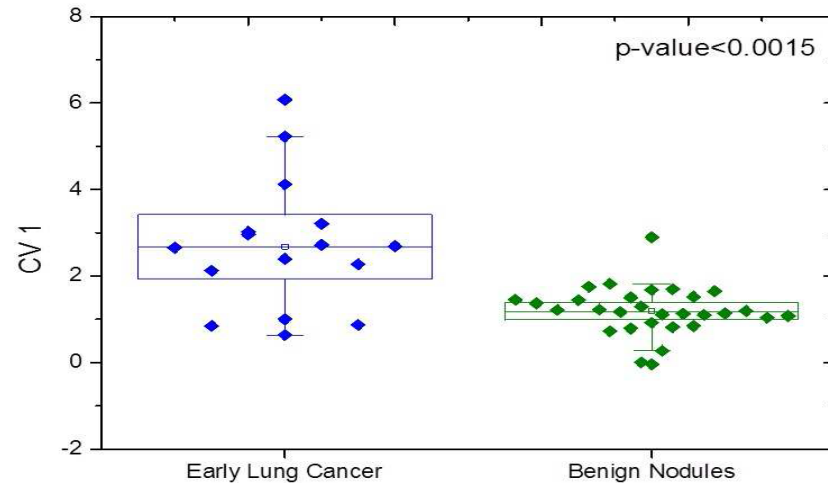
Des anomalies de répartition des VOC sont-elles spécifiques au cancer bronchique ?

- Des anomalies similaires des VOC exhalés ont été observées chez des malades atteints de
 - cancer œsophagien (1)
 - cancer gastrique (2)
 - cancer colorectal (3)
 - cancer du sein (4)
- ⇒ la répartition des VOC exhalés pourrait être « cancer spécifique » et non « cancer bronchique spécifique », des anomalies voisines du métabolisme lipidique cellulaire et du métabolisme oxydatif étant observées dans ces différents cancers
- ⇒ intérêt pour un dépistage large des certains cancers ?? (5)

Oncologie

In vivo : diagnostic

119 patients présentant des nodules pulmonaires (89 malins/30 bénins)
Essai prospectif NaNose.

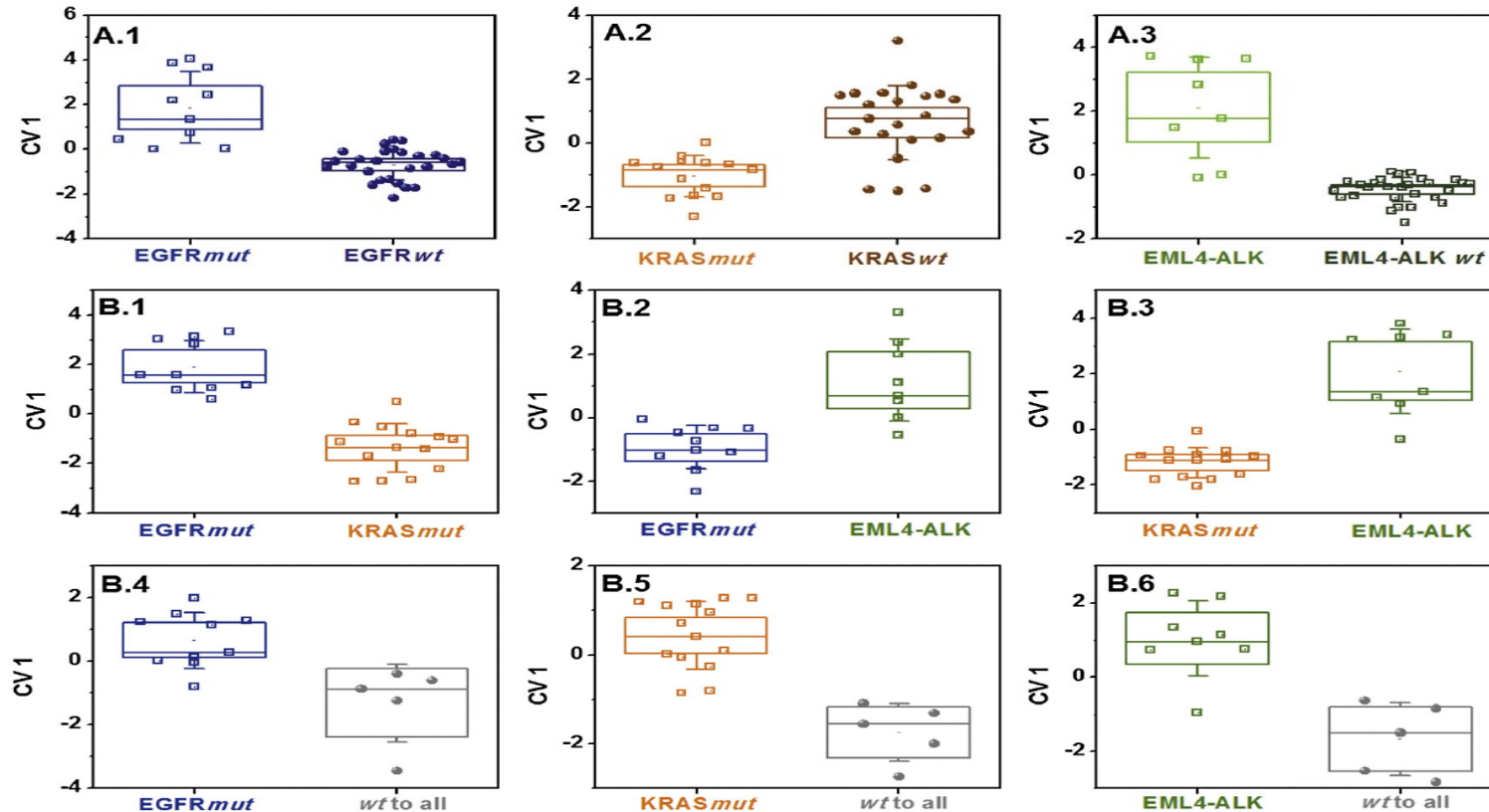
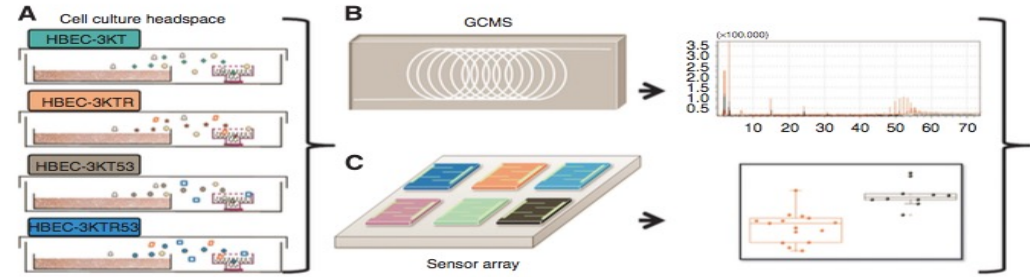


A positive breath print for the *EGFR* mutation may be used in treatment decisions if [tissue sampling](#) does not provide adequate material for definitive mutation analysis.

Cancer pulmonaire et génétique

Données *in vitro*

Lignées cellulaires



Spectres de VOC différents en fonction de la mutation oncogénique

Peled *et al.*, *Nanomedicine*, 2013

Détection des mutations EGFR par nez électronique chez les malades ayant un NSCLC

Etude monocentrique israélienne

2 étapes :

⇒ distinguer nodules bénins (n=30) vs cancer bronchique (n= 89)

sensibilité = 75% spécificité =93%

VPP = 87% VPN=88%

⇒ distinguer cancer bronchique avec mutation EGFR (n= 19) vs sans (n= 34)

sensibilité =79% spécificité=85%

VPP=75% VPN= 88%

Intérêt si pas de matériel tumoral disponible

Cancer pulmonaire et suivi thérapeutique

Etude clinique

Analyse en composantes principales des VOCs avant et après six semaines de traitement par nivolumab (anti-PD1)

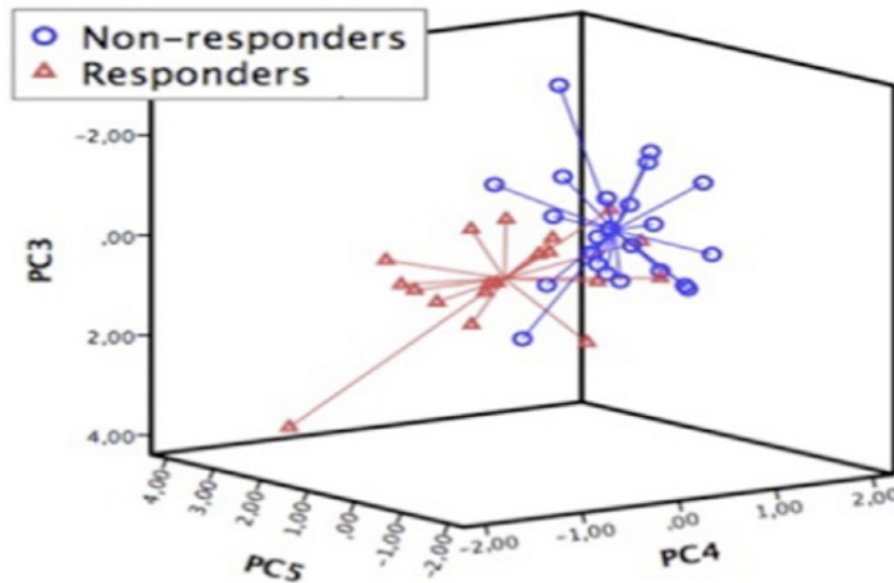


Figure A. Baseline: Three-dimensional PCA plot showing the discrimination of breathprints between responders (PR and SD) and non-responder (PD) along discriminative principal components.

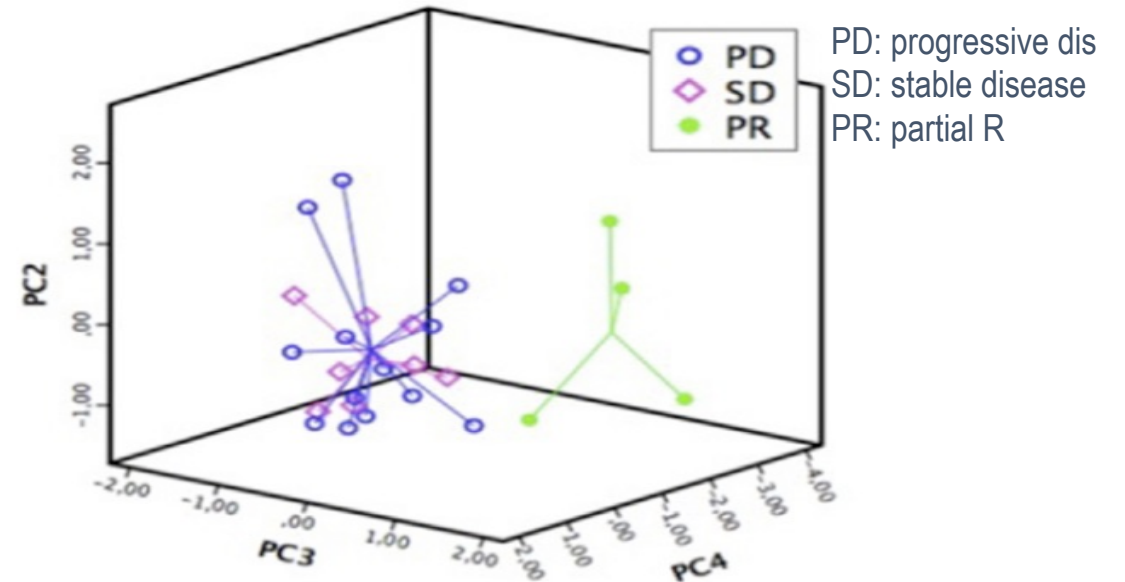


Figure B: 6 weeks Follow-up: Three-dimensional PCA plot showing the discrimination of breathprints between patients with a PR, SD and PD along discriminative principal components.

Utilité de l'analyse des VOCs exhalés pour la prédiction de réponse à l'immunothérapie du NSCLC ?

Etudes prospectives uni centriques, néerlandaises

VOCs analysés par nez électronique Spironose®

Immunothérapie par pembrolizumab ou nivolumab

Comparaison avec les critères RECIST

1^{ère} étude n=143 : 92 malades détermination du cut-off , puis 51 malades pour validation

But= identification des non-répondeurs : analyse avant tt , 3^{ème} mois

VPP= 100% : tous les 12 non -répondeurs/52

2^{ème} étude n=94 :62 détermination ,puis 32 validation

But= évaluer la réponse précocement : analyse avant tt, 3^{ème} semaine, 6^{ème} semaine

spécificité=68%, sensibilité 100%

⇒ utilité du nez électronique pour évaluer la résistance au Nivo/Pembro et monitorer la réponse thérapeutique

Quel avenir pour l'analyse des VOCs dans la prise en charge du cancer bronchique ?

Points forts :

- simplicité d'usage du nez électronique
- pour le dépistage moins onéreux que le scanner
 - non irradiant
 - bonne VPN
- pour la thérapeutique: prédiction des rechutes post opératoires
 - prédiction de la réponse à l'immunothérapie

Points faibles

- Études avec de faibles effectifs
 - le plus souvent monocentriques
- Méthodes de recueil non standardisées
- Comparaison avec les autres biomarqueurs

L'avenir = matériel à usage individuel

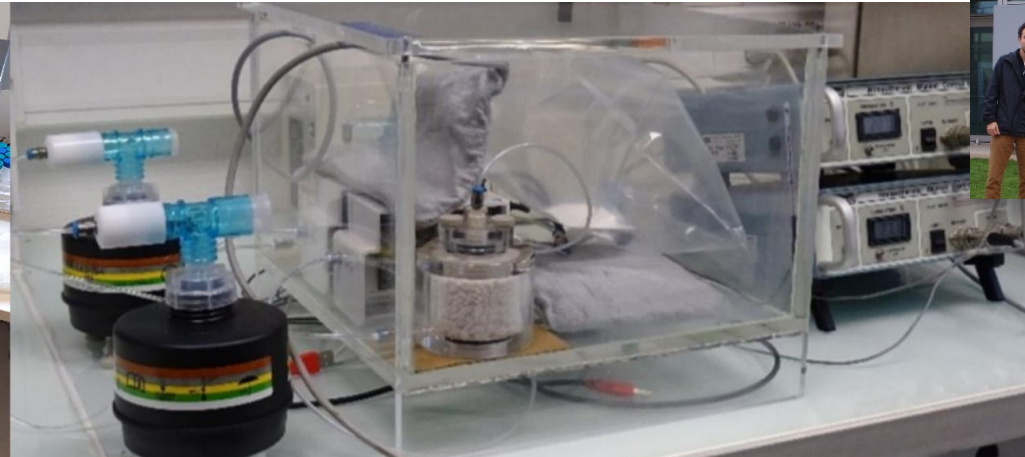
Smartphone-Based Platforms for Clinical Detections in Lung-Cancer-Related Exhaled Breath Biomarkers.

⇒ développement industriel

Merci



Département des
maladies des voies
respiratoires



Sciences des Données
pour le Phénotypage
Moléculaire et la
Médecine de Précision
CEA

Pr L-J. COUDERC

Pr P. DEVILLIER

Pr S. GRASSIN DELYLE

Pr A. MAGNAN

Dr E. NALINE

Dr C. ROQUENCOURT

Dr H. SALVATOR



UFR Simone Veil - Santé
CAMPUS DE SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES

Pr S. GRASSIN DELYLE

E. LAMY

E. BARDIN

N. HUNZINGER



université
PARIS-SACLAY

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS

Dr K. BILETSKA

P. ROGER

Dr E. THEVENOT

Sci^ophenIA

