THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE RENNES 1
COMUE UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie Santé
Spécialité : Neurosciences, Ethologie

Par
Amélie CATALA

Caractérisation et modalités d'entrainement de chiens d'assistance pour l'aide aux personnes épileptiques

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 16 décembre 2019
Unité de recherche : UMR 6552

Rapporteurs avant soutenance :

Caroline Gilbert	Professeur, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort
Didier le Gall	Professeur, Université d'Angers

Composition du Jury :

Président :	Catherine Blois-Heulin	Professeur, Université Rennes 1
Examinateurs :	Florence Gaunet	Chargée de recherche, CNRS, Université Aix Marseille
	Caroline Gilbert	Professeur, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort
	Didier le Gall	Professeur, Université d'Angers
Dir. de thèse :	Hugo Cousillas	Professeur, Université Rennes 1
Co-dir. de thèse :	Marine Grandgeorge	Maître de conférences, Université Rennes 1

« Il y a deux réponses à cette question, comme à toutes les questions. Celle du poète et celle du savant. Laquelle veux-tu en premier ? »

Pierre Bottero

REMERCIEMENTS

La finalisation de l'écriture de ce manuscrit de thèse marque la fin d'une folle aventure, commencée trois ans plus tôt. C'est l'aboutissement d'une implication personnelle dans un projet passionnant dont la richesse se trouve dans la science mais aussi dans les relations humaines. A ce titre, je tiens à remercier ici toutes les personnes qui y sont liées.

Mes premiers remerciements sont adressés à Caroline Gilbert et à Didier Le Gall pour avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail. Merci également à Catherine Blois-Heulin et à Florence Gaunet pour avoir montré un intérêt pour ce travail en étant examinatrices. Je tiens à remercier Virginie Dardier, Boris Albrecht et Bertrand Deputte ainsi que Marie-Christine Meunier-Salaün pour avoir accepté de suivre l'avancée de mes travaux en étant présents et impliqués au sein du comité de suivi de thèse. Tout particulièrement, je souhaite adresser mes plus sincères remerciements à Nathalie Théret et Xavier Le Goff, votre écoute, vos conseils et encouragements ont largement contribué à la poursuite de cette thèse.

Je tiens à exprimer ma gratitude envers les différentes sources de financement sans lesquelles cette thèse n'aurait pas pu avoir lieu, particulièrement Handi'Chiens, l'ANRT et la Fondation Adrienne & Pierre Sommer mais aussi à l'Université de Rennes 1 ainsi qu'à la bourse Purina pour avoir rendu possible une partie de mes déplacements à l'étranger.

Ce travail est le fruit de nombreuses interactions, échanges et discussions au sein d'un quatuor dont je pense qu'il faut que nous soyons fiers, car il a su voir quand ça n'allait pas et s'est repris pour continuer à avancer contre vents et marées. Aussi je remercie Hugo Cousillas, Marine Grandgeorge et Martine Hausberger. Un grand merci à Hugo pour avoir bien voulu diriger ce travail de thèse. Ta bienveillance, ton humanité et tes conseils m'ont largement soutenue tout au long de ces trois années. Merci Marine de m'avoir suivie dans mes idées. D'autant que, grâce à toi, et contre toute attente, j'ai développé mes compétences en médiation, en gestion du compromis et ai pu mettre à l'épreuve mon sens de l'humilité. Je retiendrai, si l'opportunité d'encadrer des étudiants se présente à moi, l'importance de maîtriser son égo et de faire preuve de bienveillance comme valeurs inhérentes à la fonction. Merci Martine pour tout ce que tu m'as appris, pour cet infime changement de formulation qui rend magiquement tout un texte parfait, pour ces discussions passionnantes sur les chiens, les chevaux et sur les apprentissages, merci de m'avoir encouragée et aidée à aller toujours plus loin. Merci à vous trois, j'ai vraiment beaucoup appris à vos cotés et je vous en suis reconnaissante.

Plus largement, merci à Alban Lemasson de m'avoir accueillie au sein du laboratoire.

Je tiens à remercier toute la famille Handi'Chiens, et plus particulièrement Alain et Marie-Claude, ainsi que Sophie et Francis, les pros du chien : Maryse, Célia, Jean-Luc, Isabelle et Ulrick, ainsi que les bénéficiaires qui ont bien voulu participer à mes études. Un énorme merci à Carole et Rory, vous m'avez tellement appris sur la vie en compagnie de l'épilepsie, le courage nécessaire au quotidien, et presque plus important encore, la dérision par rapport à tout ça. Vous êtes des guerriers, en plus d'être de belles personnes, je suis fière de vous avoir comme amis.

Une mention toute particulière pour Jennifer, pour toutes les connaissances que tu m'as transmises, toutes ces discussions enrichissantes sur les chiens et la science, la bienveillance et l'expertise que tu diffuse à travers chaque aspect de ta vision du monde. J'ai été très heureuse de monter cette

collaboration avec toi, ça a été pour moi un plaisir et une motivation supplémentaire. La preuve que tu as bien réussi le training !

J'adresse un immense merci à tous les purpanais qui ont bien voulu s'embarquer avec nous dans ce projet un peu fou. Merci à Frédéric, Marielle, Cécile, Valérie, Sébastien et Leticia, travailler avec vous tous a été un vrai bonheur, longue vie à TOAsT !

Merci à Jean-Luc ainsi qu'aux supers équipes de l'OHS Flavigny pour votre aide sur les odeurs. Merci infiniment à tous les patients qui ont accepté de participer à nos études en se prêtant au jeu des compresses de coton.

Je remercie également le Centre Médical de la Teppe, et plus particulièrement les Drs. Patrick Latour et Jérôme Petit pour nous avoir si bien reçus et pour leur enthousiasme sur ce projet, ainsi qu'à Marianne Camus et Julie Lapierre. Je regrette que nous n'ayons pas davantage eu l'occasion d'échanger, mais avec les bases de collaboration qui ont été jetées j'ai bon espoir que ce sera possible dans le futur.

J'adresse mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont donné envie de continuer dans cette voie et de faire de la recherche, Cédric Polesello et Anne Pelissier-Monier pour m'avoir mis le pied à l'étrier au sein de l'incroyable équipe du CBD, Thierry Faivre, Nicolas Juenet & Patrick Lemoine pour la richesse à la fois humaine et scientifique que vous m'avez apporté ainsi qu'Emmanuel Barbeau et Damien Mathéo pour m'avoir montré comment mettre esprit critique et rigueur scientifique au service de sujets de recherches fascinants. Enfin, merci infiniment à Ludwig Huber pour m'avoir accueillie au sein du Clever Dog Lab, ces mois passés à Vienne ont été d'une richesse incroyable, tout ce que j'ai appris, toutes les personnes rencontrées, l'ouverture du laboratoire sur le monde, le soutien que j'ai eu, la liberté d'essayer, de me tromper et parfois de réussir. Toutes ces expériences ont définitivement forgé ma volonté de faire de la recherche et c'est grâce à elles que j'écris ces remerciements aujourd'hui.

Merci à tous ceux qui ont fait partie de mon quotidien, pour leur aide, leur patience et leur bienveillance. Je pense notamment à Caroline, Philippe, Arnaud, Céline et Hélène du coté Paimpont, et à Véronique, Antoine et Géraldine à Rennes.

Merci à Hermès, Happy, Lasso, Pitchoune, Lolly et tous les chiens et à leurs humains ayant bien voulu participer à mes tests. En plus de les rendre possibles, l'enthousiasme de mes participants a été un vrai moteur pour moi.

Au milieu de tous ces remerciements, j'ai une pensée particulière pour les doctorantes du labo, tout d'abord les « déjà docteur », Alice, Vanessa et Serenella pour tous nos échanges, je vous souhaite le meilleur à toutes les trois pour la suite ! Mais aussi Mathilde pour toutes les sessions papotages de bureau, pour tout le soutien que tu m'as apporté, pour tous nos craquages ensemble, tu le sais déjà mais merci ! Je pense aussi aux « bientôt docteurs », Delphine (you can do it !), Marion, Christiane et Geoffrey pour Rennes, et mes *partners in crime* paimpontais : Juliette, Loïc, Noémie et Pablo pour tous les fous rires, votre bonne humeur et pour m'avoir supportée dans le bureau durant toutes ces semaines. Je suis toute avec vous pour la suite, vous vous en sortirez haut la main !

Pour tous nos échanges, et pour le soutien dans nos écritures en parallèle, je pense également à Danaé, Laurie (bravo les filles !) ainsi qu'à Nancy (tu y es presque) et en particulier à Lucie. Tu as géré jusqu'au bout et ça m'a beaucoup aidé de traverser toutes ces aventures en sachant que je n'étais pas seule à

les vivre. Merci pour tous ces mails ou sms, toujours plus fous à chaque fois, pour ta sincérité et l'exemple de volonté que tu es.

Je souhaite aussi remercier Marianne, pour son aide et son implication dans cette thèse, merci de m'avoir aidé à envisager et à réaliser de nouveaux projets. Merci aussi à toute la famille de Lyon pour son support. En particulier j'adresse toute ma reconnaissance à Irène. Merci pour ton aide, tes conseils et ton soutien !

Merci à tous mes amis, et en particulier à Marion & Vincent, Caroline, Florian, Charlotte, Maëlle, Yann et tout le groupe de danse pour tout ce que vous m'avez amené, et les bulles rafraichissantes et nécessaires hors de la thèse que vous m'avez apportée !

Merci à ma famille de m'avoir soutenue dans mes études et pour votre bienveillance et votre amour de tous les instants. Je suis tellement chanceuse de vous avoir.

Merci à Freyja, Argos et Jabb pour leur soutien inconditionnel ou presque.

Enfin, merci Ugo, pour la lumière et le sens dont tu pares ma vie.

L'Amour est une clef qui ouvre la voie à tous les possibles.

Merwyn Ril' Avalon

Table des matières

REMERCIEMENTS 1

LISTE DES ABREVATIONS 7

I. CHAPITRE 1 – INTRODUCTION GENERALE 9

1. LA RELATION HUMAIN - ANIMAL 10

2. L'EPILEPSIE 21

ARTICLE 1 : Revue de littérature ; le chien d'alerte et/ou de réponse de crises d'épilepsie 28

3. OJECTIFS DE LA THESE 49

II. CHAPITRE 2 – METHODOLOGIES ABORDEES 51

1. L'ESPECE CHIEN 53

2. METHODES 55

III. CHAPITRE 3 – PROFILS COMPORTEMENTAUX DES CHIENS D'ALERTE 65

1. INTRODUCTION 66

2. SYNTHESE DE L'ARTICLE 2 68

ARTICLE 2 : Y a-t-il un profil du chien d'alerte spontané? Enquête auprès de français épileptiques. 69

3. DISCUSSION 87

IV. CHAPITRE 4 – L'ODORAT : UNE DES MODALITES D'INTERET 89

1. INTRODUCTION 90

2. SYNTHESE ARTICLE 3 93

ARTICLE 3 : Démonstration de l'existence d'une odeur associée à la crise d'épilepsie par des chiens entraînés 94

3. SYNTHESE ARTICLE 4 103

ARTICLE 4 : Exploration olfactive d'odeurs associées à l'épilepsie par des chiens de compagnie 104

4. SYNTHESE ARTICLE 5 117

ARTICLE 5 : L'odeur de l'épilepsie, prédiction et détection de crises d'épilepsie humaines via des données chimiométriques de SIFT-MS 118

5. DISCUSSION 133

V. CHAPITRE 5 – IMPACT DE L'ARRIVEE D'UN CHIEN D'ASSISTANCE POUR LA PERSONNE AVEC EPILEPSIE 135
1. INTRODUCTION 136
2. SYNTHESE ARTICLE 6 137
ARTICLE 6 : Effets de chiens d'alerte entrainé sur la qualité de vie, l'intensité et la fréquence des crises ; une étude préliminaire 138
3. DISCUSSION 150
VI. CHAPITRE 6 – PERSPECTIVES : VERS DES DEVELOPPEMENTS METHODOLOGIQUES 151
1. INTRODUCTION 152
2. SYNTHESE ARTICLE 7 154
ARTICLE 7 : Les comportements d'alerte de chiens d'assistance et de compagnie ; une étude pilote en enregistrement EEG couplé à de la vidéo à domicile 155
3. DISCUSSION 166
VII. CHAPITRE 7 – DISCUSSION GENERALE 170
1. LE CHIEN POUR AIDE AUX PERSONNES EPILEPTIQUES 173
2. L'EPILEPSIE, DE NOUVELLES PERSPECTIVES 179
VIII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES 188
IX. REFERENCES 191
X. ANNEXES 210
1. Matériel supplémentaire ARTICLE 1 210
2. Figure Prisma Checkist 215
3. Autorisation du Comité de Protection des Personnes 217
4. Questionnaire ARTICLE 2 219
5. Matériel supplémentaire ARTICLE 3 228
6. Liste de publications et communications 231

LISTE DES ABREVATIONS

Les abréviations ont été explicitées dans leur langue d'origine

ARNt : Acide ribonucléique de transfert

C-BARQ : *Canine behavioral assessment and research questionnaire*

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CHRU : Centre régional hospitalo-universitaire

COV : Composés organiques volatils

CPNE : Crises psychogènes non épileptiques

CPP : Comité de protection des personnes

EEG : Electroencéphalogramme

GABA : Acide gamma-amino butyrique

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

LICE : Ligue internationale contre l'épilepsie

MCPQ-R : *Monash canine personality questionnaire-Revised*

MDORS : *Monash dog-owner relationship scale*

MSIE : Mort subite et inexpliquée en épilepsie

OMS : Organisation mondiale de la santé

PPT : *Part per trillion*

PRISMA : *Preferred reporting items for systematic review and meta-analyses*

sEMG : Electromyographie de surface

SF-36 : *Short form health survey*

SIFT-MS : *Selected ion flow tube mass spectrometry*

SSQ : *Seizure severity questionnaire*

SSPT : Syndrome de stress post-traumatique

SUDEP : Sudden unexpected death in epilepsy

I. CHAPITRE 1 – INTRODUCTION GENERALE

Ce travail de doctorat, intitulé « Caractérisation et modalités d'entrainement des chiens d'aide pour personnes épileptiques » s'inscrit dans le contexte global de la relation humain-animal, appliqué à l'épilepsie. Aussi, dans cette introduction, nous détaillerons tout d'abord différents aspects de la relation humain-animal en ouvrant sur les chiens d'assistance, avant de présenter la pathologie qu'est l'épilepsie. Une revue de littérature alliant ces deux derniers concepts permettra ensuite de préciser les questions et objectifs de cette thèse.

1. LA RELATION HUMAIN - ANIMAL

a. La relation humain – animal : les concepts fondamentaux

i. De l'interaction à la relation

Afin d'envisager les relations entre l'humain et l'animal, des concepts fondamentaux doivent être pris en compte. En premier lieu, le concept de complexité sociale (Hinde, 1979) renvoie vers différentes notions. On peut tout d'abord décrire les **interactions**, qui sont des éléments basiques entre deux ou plusieurs individus qui vont impliquer un ou plusieurs comportements et être limités dans le temps. A minima, cela comprend qu'un individu montre un comportement à un autre individu, qui va pouvoir y répondre par un autre comportement, identique ou non (ou une absence de modification de comportement). On peut décrire une interaction par son contenu (par exemple, le type de comportement), son nombre et sa valence (par exemple, valence positive comme une récompense alimentaire). Les interactions peuvent faire appel à une ou à plusieurs modalités sensorielles (par exemple chez les chevaux avec l'utilisation de signaux visuels, olfactifs, auditifs et tactiles (Hausberger et al., 2016).

Lorsqu'il y a succession d'interactions entre deux individus au cours du temps, chaque individu va émettre des attentes sur la base des interactions précédentes. Ainsi, ce qui survient dans chacune des interactions peut affecter ce qui arrive dans les suivantes. On peut alors dire qu'il y a une **relation** entre les deux individus (Hinde, 1979). Cette relation peut être décrite en termes de contenu (ce qu'ils font lors de leurs interactions), la façon dont ils les réalisent ainsi que la fréquence et la structuration de ces interactions dans le temps. Les attentes vis-à-vis des réponses de l'autre individu peuvent être modulées par les expériences antérieures ainsi que par le contexte de l'interaction. Ainsi, en fonction de la perception des interactions (valence, familiarité, prévisibilité, contrôlabilité…), les relations peuvent varier dans leur qualité.

Ces deux niveaux, interactions et relations, définis scientifiquement dans un contexte intraspécifique, peuvent aussi s'appliquer dans un contexte interspécifique (Hausberger et al., 2008). La relation peut s'inscrire dans un continuum allant d'une relation négative, où l'être humain est perçu comme effrayant et où des émotions désagréables sont impliquées dans les interactions, à une relation

positive ou de qualité, dans laquelle l'être humain est perçu comme un partenaire pseudo social et où l'interaction avec lui est souvent agréable. La force relative des émotions agréables ou désagréables dans la perception de l'humain constitue la relation de l'animal avec l'humain et vice versa (Waiblinger et al., 2006).

La relation humain-animal fait appel à des concepts liés à la communication, décrits par la suite.

ii. De l'information à la communication lors des interactions : l'indice et le signal

En communication, on utilise le terme d'**indice** pour désigner une manifestation de la présence d'un individu, ou un aspect de son apparence ou de ses comportements habituels, sans qu'il soit émis de façon volontaire. Par exemple le bruit des pas d'un animal lorsqu'il se déplace ou son odeur corporelle globale sont des indices émis involontairement par l'animal qui peuvent être utilisés par des individus récepteurs. Ces informations ne sont pas destinées à signaler explicitement l'individu. Au contraire, le terme de **signal** est utilisé pour un type de stimulus dont le rôle est d'établir une communication (pour revue sur le sujet : (Darmaillacq and Lévy, 2019)). Différentes informations peuvent être portées par des signaux, notamment des signaux traduisant un état émotionnel (par exemple l'ébrouement chez le cheval (Stomp et al., 2018), l'état physiologique, l'environnement (présence de nourriture, de prédateurs), ou même l'identité (groupe, sexe de l'individu, âge etc.). Ainsi, quand l'information est codée et qu'il y a un partage du même code entre l'émetteur et le receveur, nous pouvons parler de communication au sens strict.

Ces notions d'indice et de signal se sont majoritairement construites sur des études s'intéressant à de la communication intra espèce. Aussi, il est légitime de s'interroger sur la possibilité de les utiliser dans un contexte interspécifique et la partie suivante permettra d'en discuter.

iii. L'Umwelt, de l'intraspécifique à l'interspécifique

« La meilleure façon de découvrir qu'il n'y a pas deux Umwelt humains identiques, c'est de se faire conduire en territoire inconnu par quelqu'un qui le connaît. Votre guide suit infailliblement un chemin que vous ne pouvez pas voir. » Von Uexküll, 1992

L'Umwelt désigne l'environnement sensoriel propre à une espèce ou un individu. Ce concept possède deux sphères. Le Merkwelt, ou monde perceptuel, fait référence à tout ce qu'un individu perçoit (somme des stimuli possibles). Le Wirkwelt ou monde actif, fait référence à tout ce que fait un sujet (somme des réponses possibles). Dans le cas d'interaction inter-espèce, par définition, sur l'ensemble des signaux émis par un individu seule une fraction sera reçue et sélectionnée comme porteuse de

sens pour un individu d'une autre espèce. Pour qu'une communication s'établisse, il faut donc que leurs organes sensoriels leur permettent de se percevoir mutuellement et que les signaux émis puissent être interprétés (Grandgeorge & MIAC, 2013). De fait, les limites de la communication et des interactions inter espèce reposent sur la réception et la reconnaissance des signaux émis. Par exemple, Von Uexküll (1920/2014, p. 92–93), écrivait « De façon incompréhensible, nous interprétons le monde physique comme étant le seul réel simplement parce qu'il est construit sur la base de nos sens et de nos actions. Cependant, (...) le monde pour une huître jacobine, par exemple, n'est que mouvement. Et le monde pour une méduse brillante, est juste de l'électricité. » Il faut donc garder en mémoire que l'Umwelt nous permet de mieux comprendre que chaque animal a son univers propre et que par conséquent la représentation du monde est différente selon les espèces animales.

Découlant directement de ces implications, une attention particulière peut être portée sur les modalités d'interaction entre l'humain et l'animal.

iv. Les modalités d'interaction

Du fait que différents umwelt soient impliqués, la communication entre espèces comporte un risque accru de mauvaise perception et interprétation des signaux. Cependant, différentes espèces peuvent apprendre à interagir et à se comprendre, en utilisant différentes modalités, ou même du multimodal. On peut par exemple citer le rôle de la perception visuelle avec l'observation de mouvements, de postures ou encore d'expressions faciales (e.g. chez le cheval (Smith et al., 2016) ou chez la brebis (Tate et al., 2006)), ces paramètres pouvant avoir une valeur communicative. De même, la perception auditive est concernée, notamment dans le cas de vocalisations, mais on peut aussi noter l'utilisation des modalités olfactive ou tactiles dans le cadre de ces interactions. Globalement, la majorité des interactions entre l'humain et l'animal semble être multimodale (e.g. chez le cochon (Tallet et al., 2018)). Pour autant, chaque modalité est fréquemment étudiée à part (par exemple : visuel, vocal, tactile (Grandgeorge et al., 2015; d'Ingeo et al., 2019; Turner and Rieger, 2001; Wedl et al., 2011)

Selon l'espèce, le canal utilisé lors des interactions avec un être humain diffère de celui utilisé avec un conspéficique. C'est par exemple le cas des interactions humain-chien, dans lesquelles la modalité majoritaire est visuelle voire auditive. Nnotamment les humains combinent spontanément les signes gestuels et verbaux (Miklósi and Topál, 2013), alors que les interactions chien-chien reposent principalement sur le canal olfactif (Lakatos et al., 2012). Les signaux peuvent être adaptés en des formes spécifiques facilitant les interactions (par exemple le *pet-directed-speech* ou discours adressé à l'animal de compagnie (Jeannin et al., 2017)). La modalité utilisée lors de l'interaction dépend alors de différents facteurs ; par exemple de l'espèce (les animaux à fourrure comme les lapins élicitent davantage de contact tactile, tandis que l'observation visuelle sera privilégiée pour l'araignée ou une

perruche (Nielsen and Delude, 1989)) ou encore l'âge avec le cas des enfants dont la plupart des interactions inclut la modalité tactile, qui s'associe ensuite avec la modalité vocale au fur et à mesure qu'ils grandissent (Mertens and Turner, 1988). On peut aussi citer le handicap avec l'exemple des chiens guides d'aveugles qui utilisent davantage des signaux sonores que des chiens de compagnie de personnes typiques quand ils sont confrontés à une source de nourriture devenue inatteignable (Gaunet, 2008).

Nous allons nous concentrer par la suite sur les animaux de compagnie qui, du fait de l'implication de l'humain tout au long de leur vie ainsi que dans leur histoire évolutive, représentent des sujets particulièrement intéressants pour l'étude des interactions et de la relation entre l'humain et l'animal.

b. Le cas particulier des animaux de compagnie

i. Historique de la relation entre l'humain et l'animal de compagnie

S'intéresser à l'histoire de la relation humain-animal de compagnie implique de s'intéresser à la domestication. Domestique est un terme familier appliqué à de nombreux animaux habituellement utilisés par les humains ou habitués aux lieux humains. La domestication, en revanche, est un processus biologique qui conduit au développement de relations uniques entre l'homme et l'animal, dont la qualité et l'intensité varient considérablement (vonHoldt and Driscoll, 2016). La domestication est fondamentalement différente de l'apprivoisement, qui est l'habituation d'un animal individuel à la présence humaine, l'animal pouvant alors accepter son contact et sa proximité de façon non permanente et idiosyncrasique. La domestication modifie les caractéristiques génétiques (et morphologiques) d'une population reproductrice et, contrairement à l'apprivoisement, ces changements sont héritables (Coppinger et al., 2009). Ensuite, le processus de domestication est lié avec un certain degré d'isolement génétique de l'espèce mère qui entraine une séparation des allèles contrôlant l'ensemble des comportements et la morphologie.

L'analyse de plusieurs marqueurs génétiques et l'évaluation de vestiges archéologiques ont montré que le chien est la première espèce à avoir été domestiquée il y a 15 000 à 35 000 ans (Frantz et al., 2016; Thalmann et al., 2013). Ensuite viennent les ruminants et les porcins (vers – 11 000 ans) (Bruford et al., 2003; Groenen, 2016) et enfin le chat (selon le lieu, entre – 10 000 et – 5 000 ans) (Driscoll et al., 2009) et le cheval (- 5 000 ans) (Vilà et al., 2001). Des aspects concernant la domestication du chien, en particulier, seront développés dans la partie Matériels et Méthodes de ce travail. Plus globalement, la domestication, notamment, a pu influencer plusieurs facteurs sous-tendant la relation humain-animal comme ceux décrits ci-après.

ii. Reconnaissance des signaux et le concept d'anthropomorphisme

Lors d'une séquence d'interactions, chacun des partenaires se sert des signaux émis par l'autre pour ajuster son comportement (Filiatre et al., 1988). Les animaux sont capables de percevoir et d'interpréter de nombreux types d'indices émis par l'humain et vice versa. Un exemple célèbre de compétence d'animaux à répondre aux indices visuels vient du début du XXème siècle avec le cheval Hans. Ce cheval, proclamé entre autres mathématicien, pouvait présenter la solution d'un problème en tapant la solution numérique du sabot, bien qu'il s'agissait en réalité pour lui de décrypter de subtils mouvements du corps de son propriétaire, qu'il utilisait pour décider s'il continuait de taper ou s'il s'arrêtait. Il pouvait même généraliser ces indices de son propriétaire à des personnes non familières (Pfungst, 1911). S'il a effectivement jeté un froid sur l'étude de la cognition animale, cet évènement est un bel exemple d'interprétation de signaux inter-espèces. Beaucoup d'animaux sont sensibles aux indices humains. On peut citer les chats qui, bien que moins clairement que les chiens, semblent pouvoir utiliser un geste de pointage pour trouver de la nourriture (Miklósi et al., 2005). Ils peuvent en outre discriminer la voix de leur propriétaire par rapport à celle de personnes non familières (Saito and Shinozuka, 2013), présenter du référencement social (Merola et al., 2015), ou encore utiliser différentes modalités (visuelle et auditive avec des présentations de visages et de voix) (Takagi et al., 2019).

Depuis les deux dernières décades, il y a une espèce qui est majoritairement étudiée pour sa cognition sociale et surpasse même des primates non humains : le chien (Hare and Tomasello, 1999; Miklósi et al., 2004; Miklösi et al., 1998). Sur la base de la réponse aux signaux humains, les chiens sont capables de suivre un pointage pour trouver de la nourriture, le pointage pouvant impliquer le bras tendu, ou la tête tournée (Hare et al., 2002), et même des signaux subtils tels que le regard ou encore des expressions faciales représentant des émotions (joie/dégout) (pour une revue : (Bensky et al., 2013)). Les chiens peuvent reconnaitre leur propriétaire sur la base de sa voix ou d'une photo, et déceler son état physiologique émotionnel et attentionnel en utilisant des indices olfactifs, visuels ou posturaux (Kaminski and Nitzschner, 2013). Ils seraient également capables de suivre des signaux indirects, par exemple dans le cas où une personne pointe vers une autre personne qui pointe vers la nourriture cachée (Lakatos et al., 2012). En plus de percevoir, les chiens ont aussi appris à produire des signaux communicatifs à destination des humains (Miklósi et al., 2003). Ils utilisent leur positionnement pour mettre en exergue un objet d'intérêt (i.e. proximité) (Gaunet and Deputte, 2011), et combinent aboiements et alternance de regards entre la personne et un objet d'intérêt inaccessible (Miklósi et al., 2000). Enfin, ils peuvent adapter leurs comportements à différents types d'approches amicales ou menaçantes de l'être humain, qu'il soit familier (Duranton et al., 2016) ou non familier (Vas et al., 2005).

De façon réciproque, l'humain est lui aussi capable d'interpréter des signaux de communication d'autres espèces. Il peut par exemple discriminer les catégories d'âge à laquelle appartiennent des chiens, des chats ou des primates (Gross, 2002). Il peut également associer des émotions à des photos de faces de chien (Bloom and Friedman, 2013) ou à des contextes de vocalisations animales notamment chez le chien (Faragó et al., 2014; Pongrácz et al., 2011) et le chat (Nicastro and Owren, 2003). Ces compétences de discrimination ou d'association peuvent dépendre de l'âge mais aussi de l'expérience des participants, (i.e. être familier ou non avec l'animal, être familier ou non avec l'espèce etc.) (Pongrácz et al., 2011; Scheumann et al., 2014; Tallet et al., 2010).

Pour autant, l'humain peut aussi éprouver des difficultés dans la reconnaissance de certains signaux, comme l'expression de mal-être ou de douleur (lapin, Leach et al., 2011). Il peut également s'orienter vers une vision anthropomorphique pour expliquer le comportement et les actions d'un animal aussi familier que le chien par exemple. Il s'agit d'attribuer à un animal des caractéristiques, des pensées ou des sentiments humains et cela représente un écueil, pouvant s'avérer facilement incorrect. Dans le cas du chien, un exemple concerne l'attribution d'un sentiment de culpabilité à l'animal sur la base du « regard coupable » (Horowitz, 2009). Konrad Lorenz, y compris, notait la « mauvaise conscience » du chien après une bêtise (1954), le chien pouvant par exemple éviter de regarder dans les yeux, se rouler, donner la patte, s'isoler ou encore porter la queue basse et détourner la tête. En réalité, c'est le comportement de réprimande du propriétaire qui élicite ces comportements (i.e. réprimander un chien « innocent » élicitera ces mêmes comportements) et il s'agit d'anthropomorphisme pur que d'attribuer de la culpabilité au chien sur la base du « regard coupable ». Ce type de mauvaise interprétation peut avoir des impacts négatifs sur le chien si les propriétaires considèrent que l'animal comprend « les règles », le comportement « correct » à avoir, et donc pensent que leur chien viole délibérément et en toute conscience ces « règles ». De fait, la relation entre l'humain et l'animal peut entrainer des effets positifs comme négatifs sur les partenaires impliqués. Nous allons plus précisément nous intéresser aux effets de ce lien sur l'humain.

iii. Les effets sur l'humain du lien à l'animal

Les animaux sont connus pour être des catalyseurs d'interactions sociales (McNicholas and Collis, 2000). Par exemple, un chien peut normaliser les réactions sociales envers des personnes qui sont souvent ignorées ou évitées en raison d'un handicap, d'une timidité, ou même aider des enfants à se faire des amis (Serpell, 1986). L'animal peut avoir des bénéfices sur l'aspect développemental (e.g. objet de transition (Triebenbacher, 1998), empathie (Melson, 1990)), psychologique (e.g. humeur (Lutwack-Bloom et al., 2005), interaction sociale (Francis et al., 1985)), ou sur l'état physiologique (e.g. pression sanguine (Friedmann et al., 1983), ocytocine (Nagasawa et al., 2015)) de la personne (pour revue, voir (Serpell, 2016)). Certaines études suggèrent aussi un impact positif sur le niveau de stress,

en particulier pour les personnes très stressées ou des individus socialement isolés (Allen et al., 2001; Barker et al., 2010). La dépression, l'anxiété et la qualité de vie en général sont autant de paramètres qui peuvent se trouver affectés par l'interaction avec l'animal, puisque des bénéfices psychologiques sont rapportés dans ce cadre (Beetz et al., 2012; Cole et al., 2007; Colombo et al., 2006). Cependant, la présence de l'animal peut aussi avoir des désavantages, comme par exemple la diminution des relations sociales observée chez des femmes dépressives vivant avec un chat (Turner and Rieger, 2001). Il faut également relativiser les résultats concernant les effets du lien à l'animal car ils sont majoritairement issus de questionnaires ou d'entretiens et non d'observations directes. Les questionnaires, en particulier, permettent d'obtenir rapidement des données d'une population, néanmoins ils sont sujets à de nombreux biais dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats (e.g. biais de réponse, biais de sélection, etc.) (Litt and Krieger, 2007). Il faut également considérer les possibles cofacteurs qui pourraient expliquer les bénéfices d'une présence au long terme d'un animal, comme des facteurs sociodémographiques et le niveau de richesse, qui diffèrent de base entre propriétaires d'animaux et non propriétaires d'animaux (Saunders et al., 2017).

Cependant, le lien à l'animal et ses possibles bénéfices, identifiés par le biais de la recherche mais aussi des expériences individuelles, sont le socle d'une pratique : la médiation animale. Cette dernière implique, *a minima*, une triangulation entre un bénéficiaire humain, un animal et un intervenant (e.g. psychologue, infirmière, médecin, éducateur canin ou moniteur d'équitation). Il peut s'agir d'une intervention individuelle ou en groupe au cours de laquelle un animal, répondant à des critères spécifiques et introduit par un intervenant qualifié, fait partie intégrante d'un projet. Le but est d'améliorer le fonctionnement cognitif, physique, émotionnel ou social d'une personne (Grandgeorge et al., 2015). Plus largement, les animaux peuvent êtres spécifiquement entrainés dans le but d'effectuer des tâches pour aider ou compléter les capacités de l'humain.

c. Les animaux de travail et en particulier d'assistance

Les animaux de travail ou d'utilité apportent des contributions significatives aux sociétés humaines. Des tâches que l'être humain ne pourrait pas réaliser par ses propres capacités, en raison de facteurs intrinsèques (force, vitesse, perception visuelle ou olfactive etc.) comme extrinsèques (environnement complexe, hostile etc.), sont accomplies jusqu'à nos jours par des animaux. De l'éléphant débardeur, au cormoran pêcheur, en passant par le cochon truffier ou encore le rat détecteur de mines, les utilités sont extrêmement diverses et peuvent se rapporter au domaine militaire comme civil. D'autre part, les avantages de la relation à l'animal ont mené au développement des animaux d'assistance. Dans ce cadre les animaux impliqués sont moins variés puisqu'en dehors de quelques cas rares (chimpanzés, furets, chevaux miniatures etc. (Adair, 2010)), l'espèce majoritairement et traditionnellement retrouvée est le chien, d'où le focus proposé dans la suite de cette partie.

i. Principes des chiens d'assistance

La première organisation à avoir rassemblé les différents types de chiens d'assistance a vu le jour en 1987, aux Etats-Unis, sous le nom d'Assistance Dogs International (ADI). Les chiens d'assistance sont des chiens qui ont été individuellement éduqués pour réaliser un travail ou accomplir une tâche pour une personne avec un handicap[1]. Ce travail ou cette tâche doit être directement lié/e au handicap de la personne (U.S. Department of Justice (DOJ)., 2011). C'est donc le handicap ou la pathologie de la personne qui détermine logiquement la tâche à laquelle le chien va être formé. Le principe de l'existence de ces chiens d'assistance étant d'assurer un « aménagement raisonnable » aux personnes handicapées, garanti par l'American with Disabilities Act.

En France, le chien d'assistance est défini comme tel s'il est issu d'un centre d'éducation labellisé et s'il répond à une liste de critères : « un chien d'assistance doit être capable de se tenir parfaitement en société notamment dans tous les lieux publics. Il doit être irréprochable en présence d'autres chiens ou d'autres animaux. Il doit être imperturbable à la manipulation, posséder un rappel exemplaire et ne pas être fugueur. Il doit être en mesure de rapporter un objet tombé au sol, quelle qu'en soit la matière ou la fragilité, d'ouvrir des portes, d'allumer la lumière, de porter des petites charges et d'aboyer pour prévenir d'un danger.» ((Arrêté du 20 mars 2014), défini au Chapitre III de l'annexe 2). Dans ce cas, le chien d'assistance est éduqué à une liste de commandes « de base » et la spécification nécessaire vis-à-vis du handicap du bénéficiaire n'entre pas en jeu (à l'inverse de la loi aux Etats Unis). Historiquement les premiers chiens d'assistance français étaient à destination des personnes présentant un handicap physique (e.g. à mobilité réduite, en chaise roulante). En termes de nomenclature une distinction française est faite entre le chien d'assistance, précédemment défini, et le chien-guide d'aveugles, qui selon le même texte, « doit pouvoir guider son maître avec une sécurité maximale sur tous les parcours que celui-ci désire effectuer en évitant les obstacles et en répondant à des ordres usuels. ». En comparaison, le terme « assistance dog » de l'ADI est plus inclusif et englobe tous les types de chiens spécialement entrainés pour aider les personnes avec un handicap.

ii. Modalités d'éducation

En faisant un parallèle avec la loi française et la loi des Etats-Unis, on peut distinguer deux grandes étapes dans l'éducation des chiens d'assistance. Un socle de commandes de base, et des commandes spécifiques relatives au handicap de la personne. Après de longues années de prédominance du

[1] Dans la loi française, un handicap est défini comme étant «toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou d'un trouble de santé invalidant » (Code de l'action sociale et des familles—Article L114)

renforcement négatif (cf encart), depuis quelques années, les associations qui éduquent des chiens pour l'assistance privilégient le renforcement positif et ont tendance à éviter la punition à proprement parler. Ces méthodes visent à rendre l'animal acteur de ses apprentissages, en évitant le stress associé aux stimuli aversifs et en favorisant la participation active ce qui a des conséquences sur l'efficacité, le bien-être, et la relation à l'homme (Hausberger et al., 2008; Haverbeke et al., 2008; Hiby et al., 2004; Reisner, 2016).

Ces notions découlent de la loi de l'effet (Thorndike, 1911) qui stipule que la tendance d'un animal à reproduire un comportement dépend des effets de ce comportement sur l'environnement et de l'impact de ces effets sur l'animal – le comportement est donc une fonction de ses conséquences, donc d'un apprentissage associatif où l'animal apprend à associer un stimulus avec les conséquences de ses actions. Ce processus est nommé **conditionnement instrumental**, parce que le comportement avait un caractère instrumental dans l'accomplissement d'un but, la satisfaction (par exemple, obtenir de la nourriture). Skinner introduira par la suite le terme de **conditionnement opérant**, signifiant que le comportement opère sur l'environnement afin de produire une conséquence.

En général, on distingue deux types de conséquences : le **renforcement**, qui augmente la probabilité qu'un comportement se produise, et la **punition**, qui diminue la probabilité qu'un comportement se produise. (Gendolia « motivation et apprentissage »).

Le **renforcement positif** va ainsi être le processus par lequel la **présentation** d'un stimulus après un comportement **augmente** la probabilité que ce comportement se produise à nouveau. Par exemple, un chien touche un objet à la suite d'un ordre vocal puis reçoit de la nourriture.

Le **renforcement négatif** est basé sur l'évitement par l'animal d'un stimulus aversif associé à un stimulus : pour éviter l'évènement aversif, l'animal va réaliser l'acte souhaité. Le renforcement négatif s'applique donc en amont et cesse dès que l'animal a réalisé la tâche. Par exemple, un ordre recule est associé au mouvement d'une badine, le chien recule pour éviter un coup de badine.

Il est actuellement usuel dans les milieux professionnels de parler de **punition positive** quand une action aversive fait cesser un comportement (par exemple un chien arrête d'aboyer après avoir reçu un choc électrique), et de **punition négative** quand l'entraîneur enlève un objet appétent à l'animal (par exemple, un chien saute, sa laisse est reposée). Cependant, outre l'ambiguïté des termes (indépendants de la valence), dans les textes scientifiques classiques la **punition** consiste systématiquement en un acte aversif faisant stopper l'action. En général, la punition dite négative est en fait une extinction (absence de renforcement qui amène à la diminution d'un comportement (pas

de laisse donc pas de renforcement positif sous forme de balade pour le chien qui saute dans l'exemple ci-dessus).

La méthodologie concernant les comportements spécifiques pour l'assistance peut impliquer du travail d'olfaction (notamment pour les chiens d'assistance de personnes diabétiques ou épileptiques) qui va par exemple consister, dans un premier temps, à associer une odeur « cible » (stimulus conditionnel) à un stimulus inconditionnel (par exemple de la nourriture ou un jouet), faisant intervenir du conditionnement classique ou pavlovien. De cette façon, la présentation ultérieure de l'odeur « cible » déclenchera à elle seule une réponse comportementale du chien. Cette réponse comportementale peut être différente selon le stimulus inconditionnel qui était présenté et ne consistera pas, per se, en la réponse comportementale désirée à la fin de l'éducation du chien (i.e. marquage). Elle consistera en des comportements d'anticipations et assure que l'odeur cible est « saillante » dans l'environnement pour le chien. Ce protocole est nommé « imprinting » en anglais. (pour revue (Hall and Wynne, 2016)). Ensuite, le travail reprendra sur la base du conditionnement opérant. Dans ce contexte, un stimulus qui précède un comportement d'intérêt et indique si un renforçateur sera présent ou non est nommé « stimulus discriminatif (ou discriminant)». Le stimulus discriminant va donc être l'odeur cible, le comportement va être le marquage (s'assoir, se coucher par exemple), et la conséquence sera la nourriture ou le jeu. Plusieurs facteurs (notamment la contiguïté temporelle entre comportement et renforcement) sont connus pour influencer l'efficacité de l'apprentissage mais ne seront pas abordés ici.



Figure 1. Exemple d'outil pour l'étape de l'imprinting, un cylindre fixé sur un socle avec deux entrées, une permettant au chien de renifler, une permettant à l'éducateur de renforcer le chien à proximité de la source d'odeur. Celle-ci se situe à la base du cylindre et est surmontée d'une grille empêchant un contact direct du chien avec l'échantillon de façon à limiter, entre autres, la contamination. Source : Pat Nolan, patnolan.com

iii. Les apports pour les humains au développement atypique

Les rôles des chiens d'assistance se sont récemment multipliés et dépassent maintenant largement les seuls chiens guides d'aveugles ou les chiens d'aide pour les personnes à mobilité réduite. De façon non exhaustive, il existe désormais des chiens pour les personnes malentendantes qui vont les alerter de certains bruits, des chiens pour les personnes diabétiques qui signalent les crises d'hypoglycémie à leur partenaire (Rooney et al., 2019), des chiens pour aide aux enfants avec troubles du spectre autistique qui peuvent les apaiser et assurer leur sécurité (Viau et al., 2010), des chiens qui peuvent aider leur partenaire atteint de stress post-traumatique (Esnayra, 2007), ou encore présenter des comportements d'intérêt pendant voire avant des crises d'épilepsie (Brown and Goldstein, 2011). Plus généralement, les chiens d'assistance permettent une amélioration de l'indépendance des personnes, celles-ci pouvant par exemple réaliser des tâches du quotidien sans devoir demander l'aide d'une autre personne (Valentine et al., 1993; Whitmarsh, 2005). Les personnes vivant avec un chien d'assistance rapportent aussi des bénéfices psychosociaux, notamment une plus grande confiance, un sentiment de sécurité, une estime de soi améliorée, moins d'anxiété et de stress, et moins de solitude (Allen &

Blascovich, 1996; Guest et al. , 2006; Hart et al., 1996; Lane, McNicholas, & Collis, 1998; Valentine et al., 1993). Les personnes avec chien d'assistance sont moins susceptibles d'être socialement isolées, et ont davantage d'interactions sociales (Fairman & Huebner, 2001; Mader el al., 1989).

2. L'EPILEPSIE

a. Qu'est-ce que l'épilepsie ? Définitions et épidémiologie

Le mot épilepsie tire son origine du grec ancien « ἐπιλαμβάνειν » (epilambanein) : saisir, prendre ou attaquer par surprise. On l'utilise alors dans le cas de maladies mais aussi d'évènements ou en contexte militaire (armées). Ambroise Paré a confirmé cette définition étymologique en écrivant, au milieu du XVIe siècle : « épilepsie signifie surprise ou rétention de tous les sentiments. ». Le terme désignait toutes les crises au cours desquelles un sujet était privé, à l'improviste, de ses sens. L'épilepsie est l'une des affections les plus anciennement connues de l'humanité, mentionnée dans des documents écrits qui remontent à 4000 avant J.-C. Elle a suscité pendant des siècles la crainte, l'incompréhension, les discriminations et la stigmatisation sociale. Cela continue de nos jours dans de nombreux pays et cela peut avoir des répercussions sur la qualité de vie des personnes atteintes et de leur famille.

A l'heure actuelle, l'épilepsie est reconnue comme étant une maladie neurologique, et est une maladie chronique non transmissible. Elle est caractérisée par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques (Fisher et al., 2014). La crise épileptique en elle-même regroupe toute les manifestations cliniques provoquées par une activité paroxystique anormale hyper-synchrone transitoire d'un groupe de neurones (Fisher et al., 2005). L'OMS précise que ces crises sont le résultat de décharges neuronales excessives qui peuvent se produire dans différentes parties du cerveau. Les crises peuvent varier en intensité, allant de brèves pertes d'attention ou de petites secousses musculaires à des convulsions sévères et prolongées et leur fréquence est variable, allant de moins d'une fois par an à plusieurs fois par jour.

Il faut souligner qu'une crise unique ne signe pas épilepsie (jusqu'à 10% de la population mondiale a une crise au cours de la vie sans souffrir d'épilepsie). La définition de la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (LICE) établit que l'épilepsie est « l'apparition d'au minimum deux crises espacées de plus de 24h » (Fisher et al., 2014). Il s'agit donc de l'atteinte cérébrale caractérisée par une prédisposition persistante à la production de crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cet état (Fisher et al., 2005).

La LICE (2014) a validé une définition clinique fonctionnelle de l'épilepsie (Fisher et al., 2014) :

L'épilepsie est une maladie cérébrale définie par l'une des conditions suivantes :

- Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures

- Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue d'autres crises similaire au risque général de récurrence (au moins 60%) après deux crises non provoquées, survenues au cours des 10 années suivantes ;
- Diagnostic d'un syndrome épileptique.

Dans le monde, entre 40 et 50 millions de personnes sont touchées par l'épilepsie ("WHO | Epilepsy"). L'incidence de l'épilepsie se situe autour de 50 cas pour 100 000 habitants dans les pays développés (Duncan et al., 2006), ce chiffre étant plus élevé chez les enfants et les personnes âgées. Plus de 5 millions de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année et le nombre de personnes épileptiques devrait encore augmenter (Fiest et al., 2017). Ceci est dû à l'augmentation de l'espérance de vie dans le monde entier et à la proportion croissante de personnes qui survivent à des affections provoquant l'épilepsie, telles que les traumatismes crâniens, les infections cérébrales et les AVC ("WHO | Epilepsy"). En France, on considère qu'il y aurait environ 500 000 personnes souffrant d'épilepsie dont 250 000 ont moins de 20 ans ("L'épilepsie").

b. Diagnostic et classification des crises d'épilepsie

La définition et la classification des crises convulsives et de l'épilepsie ont récemment été révisées par la LICE (Fisher et al., 2017) pour tenir compte des progrès des connaissances scientifiques. La classification des types de crises est importante pour la sélection des thérapies appropriées et offre un langage commun pour fournir des soins de bonne qualité

Une distinction est faite entre les crises d'épilepsie **focales** (qui sont caractérisées par des crises survenant dans un endroit localisé du cerveau), les crises **généralisées** (qui débutent directement de manière bilatérale et synchrone dans les deux hémisphères cérébraux) et les crises dont l'apparition est **inconnue** (Fisher et al., 2017) (voir Figure 2). Les crises focales sont classées selon que la conscience est intacte ou altérée. Elles sont aussi divisées en crises motrices et non motrices. Une crise qui commence de façon focale (dans une partie du cerveau) et se propage ensuite de façon bilatérale est appelée focale à tonico-clonique bilatérale (anciennement crise secondairement généralisée). Tonique fait référence au raidissement, et clonique à des secousses rythmiques. Les crises généralisées sont classées comme des crises motrices et non motrices (e.g. absence).

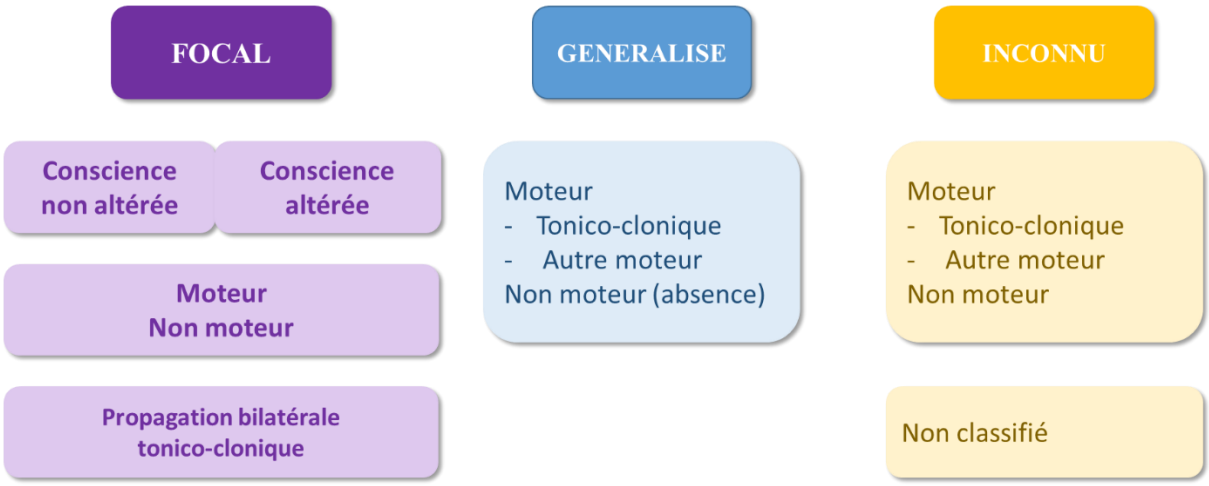


Figure 2. Classification des crises d'épilepsie, adapté de (Fisher et al., 2017).

Selon le rapport de la LICE (Fisher et al., 2017), la classification de l'épilepsie correspond à la classification des crises. Les niveaux de classification comprennent le type de crise, le type d'épilepsie et le syndrome épileptique. En fait, épilepsie est un terme générique qui englobe de nombreux types d'épilepsies, dont certains sont des syndromes reconnus (e.g. l'épilepsie de l'enfance), mais dont bon nombre ne font pas l'objet d'un syndrome épileptique. De plus, une crise d'épilepsie s'intègre dans un syndrome épileptique et il n'est pas rare d'observer plusieurs types d'épilepsie chez un même individu. Une classification appropriée est essentielle pour adapter les stratégies de traitement et reconnaître les comorbidités associées.

Toujours selon ce rapport, l'épilepsie peut être de cause structurelle, génétique, infectieuse, métabolique, immunitaire ou même inconnue. L'étude des causes de l'épilepsie est cruciale pour assurer la détection et la prise en charge précoce des diverses étiologies, mais aussi pour mettre en œuvre des interventions visant à diminuer la proportion importante d'épilepsies évitables, par exemple les traumatismes crâniens, les accidents cérébrovasculaires, etc. (Fisher et al., 2017)

Les crises focales, moins évocatrices cliniquement que les crises tonico-cloniques, sont plus difficiles à diagnostiquer. Les convulsions mineures peuvent par exemple être confondues avec des symptômes neurosensoriels psychiatriques ou des attaques de panique, en plus d'être difficiles à détecter (Preux and Dumas, 2017). Pour les crises avec une expression franche, telles que la crise tonico-clonique, le diagnostic est assez aisé. Cependant, dans de nombreux cas, des atypies cliniques ou des symptomatologies peu bruyantes le compliquent. De nombreux diagnostics différentiels existent comme par exemple la syncope convulsive, l'accident ischémique transitoire, les migraines avec auras, les manifestations psychogènes, etc.

Il existe des **évènements paroxystiques non épileptiques** qui imitent ou ressemblent à des crises d'épilepsie sans pour autant en être (Reuber and Elger, 2003). Cela comprend des crises d'origine physiologique ou organique, et des crises d'origine psychogène (CPNE). Il s'agit d'une source d'erreur considérable puisque 20 à 30% des personnes diagnostiquées comme étant épileptiques ont en fait des CPNE. Ces patients ont donc souvent, à tort, reçu un traitement contre l'épilepsie pendant plusieurs années (Care, 2004; Gates, 2002). Cependant, environ 30% des patients diagnostiqués épileptiques ont aussi en parallèle des crises non épileptiques, souvent psychogéniques (Panayiotopoulos, 2005).

Le diagnostic repose avant tout sur un interrogatoire du patient et sur une interprétation des signes cliniques. L'électroencéphalogramme (EEG) est le seul examen complémentaire pouvant étayer le diagnostic positif d'une épilepsie et aider à sa classification. Les enregistrements EEG peuvent aussi être couplés avec un enregistrement vidéo (VEEG). Il est également possible de soumettre le patient à des stimulations auditives et/ou visuelles ou à une privation de sommeil de façon à favoriser l'apparition de crises et ainsi leur enregistrement.

L'épilepsie est souvent suspectée mais confirmée tardivement, lorsque le patient a déjà présenté de nombreuses crises. Les trois quarts environ (74%) des patients ayant des crises « non provoquées nouvellement identifiées » (en général, des crises tonico-cloniques) ont en fait eu de multiples crises avant leur premier contact médical. De fait, les études sur le pronostic et le traitement de la « première crise » se réfèrent principalement à un crise tonico-clonique, bien que ce ne soit peut-être pas la première crise dans la vie du patient (Hauser et al., 1990) ; les crises pouvant passer inaperçues ou ne pas être mémorisées par la personne.

c. Comorbidités et voies thérapeutiques

L'épilepsie comporte un risque global accru de mortalité prématurée (Devinsky et al., 2016). La mort subite et inexpliquée en épilepsie[2] (MSIE, mieux connue sous le sigle anglais de SUDEP pour *Sudden unexpected death in epilepsy*), l'état de mal épileptique[3], les accidents, les noyades, les blessures non

[2] Décès soudain, inattendu, survenu en présence ou non d'un témoin, non traumatique et sans noyade d'une personne épileptique. La MSIE est déterminée avec ou sans preuve d'une crise d'épilepsie terminale et à l'exclusion de l'état de mal épileptique, et l'investigation et l'examen post-mortem, y compris la toxicologie, ne révèlent pas une cause de décès autre que l'épilepsie (Devinsky et al., 2016)

[3] « L'état épileptique est une condition résultant soit de la défaillance des mécanismes responsables de l'arrêt de la crise, soit de l'initiation de mécanismes qui entraînent des crises anormalement prolongées (après le point de temps t1). C'est une affection qui peut avoir des conséquences à long terme (après le point de temps t2), y compris la

intentionnelles et le suicide sont les causes de décès les plus importantes et potentiellement évitables chez les personnes épileptiques.

Il y a plusieurs comorbidités associées à l'épilepsie et près de la moitié des personnes épileptiques souffrent de troubles physiques ou psychiatriques coexistants. Ces comorbidités sont associées à un faible niveau de santé général, à une baisse de la qualité de vie, de plus importants besoins en soins et une plus haute mortalité (Keezer et al., 2016) ainsi qu'à une plus grande exclusion sociale. Les comorbidités psychiatriques les plus fréquentes sont la dépression (23 %) et l'anxiété (20 %) (Fiest et al., 2013; Scott et al., 2017) contre 4.4% et 3.6% dans la population générale ("WHO | Depression and Other Common Mental Disorders".). La déficience intellectuelle est la comorbidité la plus courante chez les enfants épileptiques (30 à 40 %) (Wei and Lee, 2015). L'épilepsie est aussi souvent associée à des maladies neurodégénératives comme Alzheimer (Toure et al., 2012).

Actuellement, la prise en charge de l'épilepsie repose majoritairement sur des traitements médicamenteux. Le principe étant de bloquer les altérations de la transmission synaptique excitatrice ou inhibitrice et de limiter la propagation des crises. Il y a différentes approches, par exemple en amplifiant l'inhibition GABAergique ou en inhibant la voie excitatrice glutamatergique. Il existe un nombre important d'antiépileptiques, reflétant la multitude de mécanismes d'actions. Certains antiépileptiques n'ont pas un mécanisme d'action totalement élucidé (par exemple la gabapentine ou le valproate de sodium) et leur action ne passe pas par la potentialisation du GABA et l'inhibition des canaux calciques et sodiques (lévétiracétam et le pérampanel). Les antiépileptiques se distinguent aussi par leur profil de tolérance, la classe de ces médicaments est connue pour entraîner de nombreux effets indésirables et des interactions médicamenteuses. Le nombre de molécules important (plus d'une trentaine actuellement (Basic, 2016)) permet aux prescripteurs un choix thérapeutique conséquent.

Cependant, chez environ un tiers des patients (plus de 40 % dans certaines études) (Basic, 2016), l'épilepsie demeure résistante aux traitements médicamenteux. La **pharmacorésistance** est définie par la LICE comme étant la persistance des crises après échec de deux antiépileptiques correctement choisis et prescrits (Kwan et al., 2010).

En cas de pharmacorésistance, une prise en charge chirurgicale peut être envisagée, sous réserve d'identification de la zone responsable des crises (foyer épileptogène). La **chirurgie curative** consiste en une **résection (ou ablation)** d'une partie du cerveau ou en une **destruction du foyer** (ablation laser,

mort neuronale, les lésions neuronales et l'altération des réseaux neuronaux, selon le type et la durée des crises. » (Trinka et al., 2015) t1 et t2 correspondant respectivement à 5 et 30 minutes après le début de la crise.

thermocoagulation etc.). En pratique, ceci n'est envisagé que chez une minorité de patients souffrant d'épilepsie partielle pharmacorésistante. Il existe aussi d'autres approches **palliatives**, visant à **diminuer les crises**. Ces approches agissent directement sur le réseau neuronal responsable des crises, ou modulent à distance l'excitabilité. Par exemple, pour ce dernier cas, on peut citer la stimulation vagale qui consiste à stimuler le nerf vague (nerf X) à l'aide d'une électrode positionnée sur le nerf et d'un neurostimulateur sous-cutané. Le mécanisme d'action est inconnu mais les résultats sont positifs pour la moitié des patients traités (Englot et al., 2011). D'autres méthodes sont aussi retrouvées comme par exemple le régime cétogène, l'utilisation de ces techniques variant en fonction de la problématique soulevée par le patient.

d. Détection et prédiction des crises d'épilepsie

Depuis l'invention de l'électroencéphalographie en 1924 par Hans Berger, les techniques d'acquisition et de traitement du signal EEG n'ont cessé de s'améliorer et de prendre de l'importance dans le diagnostic du médecin spécialiste. Le tracé EEG du patient épileptique permet de distinguer deux états. L'état relatif à la crise, ou état **ictal**, et l'état entre les crises, ou état **inter-ictal**. Un possible état **pré-ictal** (précédant une crise) est non prouvé à ce jour mais de moins en moins controversé puisque logiquement inféré de la prédictabilité des crises (Kuhlmann et al., 2018; Mormann and Andrzejak, 2016). Parmi les différents challenges actuels dans ce domaine, la **détection** et la **prédiction** de crises d'épilepsies sont des techniques à fort impact médical. Ces deux niveaux d'identification de crise (ou de période pré-ictale) se différencient par le délai entre l'identification et la crise. La détection consiste à identifier la crise au moment où elle a lieu, soit par rapport au reste du tracé. La prédiction tente d'identifier la période pré-ictale, donc une durée de temps avant la crise au cours de laquelle des changements pré-ictaux sont censés survenir.

i. Détection

La détection permet de monitorer de façon efficace les crises d'épilepsie d'une personne, étant donné que les journaux de crise ne sont pas fiables (Blachut et al., 2015; Cook et al., 2013; Elger and Hoppe, 2018). Ceci est crucial puisque le traitement est défini en fonction des retours du patient sur la fréquence et la sévérité des crises. De plus, la détection offre à des soignants comme à des proches la possibilité de savoir qu'une crise est en train d'arriver, ce qui permet notamment de surveiller que la crise se termine normalement (pas d'état de mal épileptique ou de SUDEP) et d'aider la personne par la suite si besoin est.

Dans une revue récente (Ulate-Campos et al., 2016), il est mis en avant que différents types de capteurs conviennent mieux à différents types de crises, puisque chaque crise consiste en un ou plusieurs phénomène(s) arrivant simultanément ou séquentiellement. Pour évaluer des caractéristiques

cliniques, deux composants principaux sont distingués : le **mouvement** et les **signaux physiologiques**. Le mouvement se réfère à des parties spécifiques du corps, comme les bras pour les crises généralisées tonique-cloniques, la tête, ou la déviation des yeux. Ceci peut être mesuré par le biais de l'accélérométrie, de l'électromyographie de surface (sEMG), de l'enregistrement vidéo, de senseurs de matelas, de l'électro-oculogramme, ou des chiens de réponse (mentionnés mais il est possible qu'ils ne répondent pas aux mouvements lors d'une crise ou pas uniquement). Les signaux physiologiques incluent l'activité cardiaque, la fréquence respiratoire, la sueur et la température. Ils peuvent être mesurés par électrocardiogramme, activité électrodermale, thermomètres et ceintures thoraciques. Les résultats sont très différents selon les types de crises, leurs contextes (e.g. jour ou nuit) et les spécificités d'utilisation des techniques (e.g. pour le sEMG sur le muscle deltoïde, sur le tibia, le biceps ou le triceps). Par exemple, la sensibilité varie de 2.2% à 100%, sur l'ensemble des techniques et études présentées dans cette revue (Ulate-Campos et al., 2016).

ii. Prédiction

L'imprévisibilité des crises d'épilepsie est le cœur du problème de l'épilepsie pharmaco-résistante (Dumanis et al., 2017; Kuhlmann et al., 2018) et impacte lourdement la qualité de vie (Fisher et al., 2000; Nickel et al., 2012). La capacité de prédire avec précision une crise au moins quelques minutes avant son apparition permettrait aux patients de prendre des précautions contre les blessures et ouvrirait la voie à un nouveau traitement opportun pour prévenir ou contrôler la crise imminente. En terme de prédiction de crise les techniques employées reposent principalement sur de l'EEG et du *machine learning*, pour autant on ne connait pas les mécanismes sous-jacents et les études reposant sur cette technique ne montrent pas de résultats qui puissent se rapporter à une application pratique, efficace et non invasive pour le patient (Acharya et al., 2018). Les autres techniques ou leurs prémices seront développées ultérieurement dans le manuscrit, en particulier en discussion du Chapitre 4.

Enfin, un autre moyen de prédiction évoqué consiste en l'utilisation de chiens d'alerte. Nous proposons donc à la suite de cette partie une revue de scope sur la prédiction et la détection des crises d'épilepsie par le biais de chiens.

ARTICLE 1 : Revue de littérature ; le chien d'alerte et/ou de réponse de crises d'épilepsie

Article publié le 4 Décembre 2018 dans Plos One

Amélie Catala[1,2], Hugo Cousillas[3], Martine Hausberger[4], Marine Grandgeorge[1]*

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Dog alerting and/or responding to epileptic seizures: A scoping review

Amélie Catala[1,2]*, **Hugo Cousillas**[3], **Martine Hausberger**[4], **Marine Grandgeorge**[1]

1 Universite de Rennes, Normandie Univ, CNRS, EthoS (Ethologie animale et humaine)—UMR 6552, Paimpont, France, **2** Association Handi'Chiens, Paris, France, **3** Universite´ de Rennes, Normandie Univ, CNRS, EthoS (Ethologie animale et humaine)—UMR 6552, Rennes, France, **4** CNRS, Universite de Rennes, Normandie Univ, EthoS (Ethologie animale et humaine)—UMR 6552, Paimpont, France

* amelie.catala@univ-rennes1.fr

Abstract

Recently, there has been a rising interest in service dogs for people with epilepsy. Dogs have been reported as being sensitive to epileptic episodes in their owners, alerting before and/or responding during or after a seizure, with or without specific training. The purpose of this review is to present a comprehensive overview of the scientific research on seizure-alert/response dogs for people with epilepsy. We aimed to identify the existing scientific literature on the topic, describe the characteristics of seizure-alert/response dogs, and evaluate the state of the evidence base and outcomes. Out of 28 studies published in peer-reviewed journals dealing with this topic, only 5 (one prospective study and four self-reported questionnaires) qualified for inclusion according to PRISMA guidelines. Reported times of alert before seizure varied widely among dogs (with a range from 10 seconds to 5 hours) but seemed to be reliable (accuracy from 70% to 85% according to owner reports). Alerting behaviors were generally described as attention-getting. The alert applied to many seizure types. Dogs mentioned as being seizure-alert dogs varied in size and breed. Training methods differed between service animal programs, partially relying on hypothesized cues used by dogs (e.g., variations in behavior, scent, heart rate). Most studies indicated an increase in quality of life and a reduction in the seizure frequency when living with a dog demonstrating seizure-related behavior. However, the level of methodological rigor was generally poor. In conclusion, scientific data are still too scarce and preliminary to reach any definitive conclusion regarding the success of dogs in alerting for an impending seizure, the cues on which this ability may be based, the best type of dog, and associated training. While these preliminary data suggest that this is a promising topic, further research is needed.

OPEN ACCESS

Citation: Catala A, Cousillas H, Hausberger M, Grandgeorge M (2018) Dog alerting and/or responding to epileptic seizures: A scoping review. PLoS ONE 13(12): e0208280. https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0208280

Editor: Carolyn J. Walsh, Memorial University of Newfoundland, CANADA

Received: September 10, 2018

Accepted: November 14, 2018

Published: December 4, 2018

Copyright: © 2018 Catala et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Funding: This work was funded by Adrienne and Pierre Sommer Foundation, Handi'Chiens association and ANRT, as well as Rennes University and CNRS. The study sponsors had no involvement in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Introduction

The relationship between human and domestic animals has a long history. As a side effect of domestication [1] and/or shared life [2], it is generally assumed that domestic animals have developed abilities to perceive and interpret human signals. Thus, for example, miniature pigs are able to use visual cues to discriminate between people [3], horses have demonstrated the

ability to perceive human attentional or emotional states [4,5] and goats follow gaze direction and use human communicative cues to find hidden food [6]. In particular, dogs were the first species to be domesticated [7] and have been selectively bred for traits relevant to interactions with humans, such as tameness and sensitivity to human cues, as well as specific skills related to herding, hunting or companionship [8]. Dogs are a species that naturally live with human families [9], which may facilitate the development of different social-cognitive skills [10,11]. They are able to understand human social and communicative behavior (e.g., to find hidden treats) [12] and are sensitive to human attentional states [13–16]. In addition, dogs are responsive to humans' emotional expressions and to emotional cues conveyed by the human face [17–21]. Dogs also seem to be sensitive to human olfactory signals, behaving differently according the person's emotional state [22,23].

According to U.S. legislation, a "service dog" is a dog individually trained to perform tasks for the benefit of an individual with a disability [24]. For example, guide dogs assist blind people in avoiding obstacles, hearing or signal dogs alert their hearing impaired owners to the sounds of a telephone or fire alarm, while mobility assistance dogs help people with mobility impairments to bring objects that are out of reach, pull wheelchairs or open doors, among others tasks.

More types of service dogs have been established recently, such as service dogs for children with autism spectrum disorders, which are supposed to help calm them, and to improve their skills (as prosociality) and safety [25,26]. We can also mention diabetes alert dogs that signal hypoglycemia episodes [27,28] and psychiatric service dogs, which support people with psychiatric disorders such as depression, panic and post-traumatic stress [29,30].

More recently, there has also been an interest in service dogs that could help people with epilepsy: seizure dogs. Epilepsy is a neurologic disorder characterized by recurrent seizures [31]. Seizures are divided into three main categories: generalized, focal and unknown onset seizures. Generalized onset seizures (such as tonic-clonic, absence or atonic) affect both cerebral hemispheres from the onset of the seizure and induce a loss of consciousness, while focal seizures affect an area of one hemisphere. Focal onset seizures are subdivided into focal onset aware seizures (simple partial seizures), where consciousness is retained, and focal onset impaired awareness (complex partial seizures), where consciousness is impaired [32]. For 20 to 30% of patients, seizures are either intractable or uncontrolled or they suffer from significant adverse side effects to medication [33]. Various comorbid psychiatric disorders are commonly associated with epilepsy such as anxiety and depression [34–37]. Depression is possibly related to biological factors (effects of seizures on mood regulation, effect of the anti-epileptic drugs, family predispositions for mood disorder, etc.) as well as to psychosocial factors (fear of experiencing seizure, stigmatization, etc.) [38,39]. Persons with epilepsy were more likely to experience psychological distress such as feelings of sadness, nervousness, hopelessness, worthlessness and undertake insufficient leisure-time physical activity [40].

Interestingly, in the early 1990s, reports of pet dogs that were spontaneously sensitive to the epileptic episodes of their owners were published in a lay publication for dog fanciers [41]. A first pilot study followed, suggesting that dogs could be trained to recognize seizures [42]. Surveys were designed to study seizure alert and response dogs, mostly in pets but also through specifically trained service dogs [43–45]. Some authors [46–48] tried to assess the seizure-alerting abilities of dogs through video electroencephalographic (video-EEG) recording with case studies, but results were mostly inconclusive due to the presence of psychogenic non-epileptic seizures (PNES) instead of epileptic seizures. For two persons with epileptic seizures, though no data were presented, it has been reported that dogs (one possibly trained [48] and one pet [47]) were able to alert their owners. Three recent reviews exist on this specific subject [49– 51].

Across the world, some associations train dogs to assist such people. Two types of service dog are considered for people with epilepsy: seizure-alert dogs (SAD), which seem to anticipate seizures and warn their owner accordingly, allowing him/her to seek out a safe place or to take any action that could get him/her to safety; and seizure response dogs (SRD) which demonstrate specific behaviors during or immediately after a seizure. A parallel can be made between inanimate seizure detection devices that aim to detect ongoing seizures and SRD as well as between prediction systems, which must be able to identify pre-ictal modifications and SAD [52]. To date, seizure detection devices seems to reach reliability as technology advances, although prediction devices are still at early stages [53,54]. In all cases, systems will probably need to be individualized to be optimal, as a selection or combination of specific devices will suit some type of seizure more than others [54,55].

Dogs can have spontaneously acquired SAD skills or have been specifically trained for this purpose (for example, seeking help in case of an emergency, that dogs would possibly not do without training [56]). However, as highlighted in previous reviews [51,57], there is at this stage a lack of rigorous clinical trials to confirm these abilities and inform more about the mechanisms that are potentially involved.

These assertions raise the question of the impact of such a dog on the quality of life of a person with epilepsy. It is in general widely accepted that dogs may have beneficial effects on various aspects of daily life [58–61]. Positive effects can be found at a psychosocial level, pet ownership being positively associated with some forms of social contacts and interactions and with perceptions of neighborhood friendliness [62,63]. Pet ownership can also improve mental and physiological health status [64]. Several studies suggest that it can positively impact on stress [65,66], in particular for highly stressed or socially isolated individuals. Interacting with a pet has been reported to reduce anxiety [67,68] and depression [69–71] and to enhance the quality of life [71–73].

Focusing more on assistance animals, it has been suggested that in addition to helping with the task they have been trained for, they can improve the psychosocial health of their owners by reducing anxiety level [74,75], depression and feelings of loneliness [76–78] as well as increasing their social support [75,77,79], self-esteem [76,78] and general quality of life [80]. It has also been reported that persons living with an assistance dog experienced enhanced perceptions of health, independence and feelings of safety [74,75,77–79]. Considering the various comorbid associated disorders (e.g., anxiety, depression), one could argue for the presence of a pet in a person with epilepsy's home.

The purpose of this review is to present a comprehensive overview of the validated scientific research on dogs that help people with epilepsy, in order to go beyond the anecdotal level. A scoping review appeared to be more designed to answer broad questions, contrary to a systematic review, as we aimed to identify, summarize and evaluate all existing empirical studies on such dogs in order to document practices and their reported findings, as well as to provide directions for further, more rigorous research. The specific goals are to (a) describe the characteristics of seizure-dogs, (b) evaluate the state of the evidence base, and (c) summarize the reported outcomes of the use of these dogs.

Methods

We followed the Joanna Briggs Institute guidelines on conducting systematic scoping reviews [81–83]. This methodology summarizes the evidence available on a topic in order to convey the breadth and depth of that topic.

Protocol

Although traditionally applied to systematic reviews, the PRISMA Statement was used to per-form this scoping review [84] as followed in a recent review on a similar research topic [85]. A study protocol that specified the search strategy and inclusion and exclusion criteria was defined a priori.

Information sources and search strategy

Studies were identified by searching the following electronic databases from their inception date through December 2017: ERIC (1966 –Present), Medline (1950 –Present), PsycARTI-CLES (1987 –Present), PsycINFO (1806 –Present), and Scopus (1960 –Present). To increase coverage, an additional database was included: HABRI Central (Human-Animal Bond Research Initiative), a specialized human-animal interaction research database. Search terms for all databases included at least one identifier for seizure and at least one identifier for seizure-dogs in the article title, abstract, and/or keywords. Identifiers for seizure included epilepsy or seizure. Identifiers for seizure-dogs included the terms alert dog, detection dog, service dog, assistance dog, response dog, intervention dog, prediction dog and dog. For all articles meeting the inclusion criteria, reference lists were screened for possible additions.

Eligibility criteria

The following inclusion criteria were used to select relevant articles for review: (a) publication in English in a peer-reviewed journal, (b) concerned with outcomes from the use of seizure-dogs, which was defined as living with a dog said to alert and/or respond to seizures–whether spontaneously or after specific training, and (c) reporting of quantitative results for participants who have experienced seizures.

Charting the data

Information was extracted from each included study to achieve the three aims of this scoping review. To achieve the first aim–describe key characteristics of a seizure-dog—data items included alerting behaviors, alert time, dog characteristics, epilepsy characteristics and, when appropriate, training method. To achieve the second aim–evaluate study methodology and risk of bias—data items included sample size, participant characteristics (including age, gender and epilepsy diagnosis), study design, comparison condition and assessment measures (including standardized instruments, and raters/informants). To achieve the third aim –summarize study outcomes—data items included the results of each study, which were subsequently organized by the most commonly reported outcomes. Additional data items were extracted for study identification and exploratory purposes, including first author, year, country of corresponding author and journal name. Data were extracted by one team member and verified by a second reviewer.

Results

Study selection

The initial literature search resulted in 1053 citations. A flow diagram of the study selection process is presented in Fig 1. The final sample included 5 studies (Table 1) among which was 1 prospective study and 4 self-reported questionnaires or interviews. Twenty three studies were excluded due to lack of quantitative results, but are listed (Table A in S1 File) and some are discussed in S1 File.

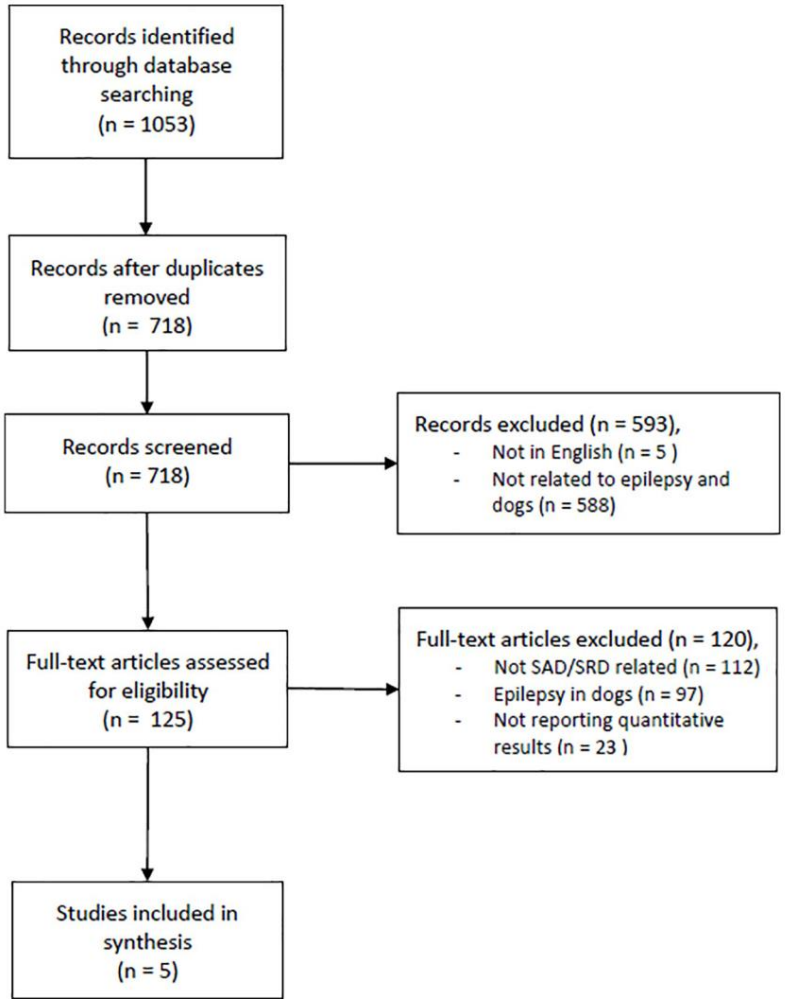


Fig 1. Flow chart of study selection process. SAD, seizure-alert dog; SRD, seizure-response dog.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208280.g001

All selected studies were published in peer-reviewed journals. Publication dates ranged from 2002 to 2009. Countries of corresponding authors included the USA (1 study), UK (1 study), Germany (1 study) and Canada (2 studies). The articles were published in medical journals (4 studies, of which 3 in epilepsy-related journals and 1 in a neurology journal) in addition to a veterinary behavior journal (1 study).

The final sample of articles included studies with a range of designs, participant age groups, intervention types, and outcome measures. Due to heterogeneity across studies, the results of this review focus on descriptive and qualitative synthesis rather than meta-analysis.

Seizure-dogs characteristics—Alerting behaviors

Most alerting behaviors, whether spontaneously exhibited by the dog or learned through specific training, consisted of behaviors described as attention-getting behaviors. Service and pet dogs are described as displaying intense staring [43,45], whining [43,45] or anxious barking [45]. They can also show "close attachment" (not defined) [44,45], lick the face [45], pace in

Table 1. Summary of participants, study design, and outcomes of the five studies included in the scoping review: SAD, seizure-alert dog; SRD, seizure-response dog; " greater, # less,—not reported.

First author [reference]	Year	N (humans)	Human Age (years)	Human Gender (% male)	N (type of dogs)	Dogs training status	Comparison condition(s)	Outcomes
Strong [86]	2002	10	21–39	40	10 SAD	Trained	None	# Seizure frequency with SAD
Dalziel [43]	2003	9	18–60	56	6 SRD and 3 SRD + SAD	Untrained	Patients without alerting/ responding dogs	Dogs may spontaneously alert and/or respond to seizures trend on seizure type success depend on the person's awareness and response to the dog's alerting behavior
		13 dog training centers	-	-	15 SRD + SAD	Trained	-	-
Kirton [44]	2004	10 with SRD and 10 with SRD +SAD	6.8–17.5	40 SRD 30 SAD	13 SRD and 9 SRD +SAD	Untrained	Patients without dog, patients with dog without behavior, patients with SRD	~15% SAD in the population surveyed Anticipation sensitive and specific " Quality of life with a dog sensitive to seizures
Kirton [45]	2008	22	12–66	27	22	Trained	Retrospective survey (before owning the dog)	" Quality of life SRD developed SAD skills in 59% of cases
Kersting [87]	2009	9	-	-	9	Trained	Answers reflecting "do not know/cannot judge" impression of the owners	Effective predictions # Number of seizure " well-being,

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208280.t001

front of or around the owner [43], sniff, jump on or prevent the owner from leaving the house prior to seizures [45], and prevent the owner from standing up [44].

Data on pet dogs were collected through a survey by Kirton et al. (2004) [44]: the median reported alerting time was 2.5 (25th-75th percentiles: 0.9–15.0) minutes with a range from 10 seconds to 5 hours. The accuracy of alert was high (median sensitivity of 80% (25th-75th percentiles: 66–92) and there was no false alert (thus, specificity of 100%). Also in relation to pet dogs, another study reported an alerting time of approximately 3 minutes in advance of a seizure [43]. It has been stated that specifically trained dogs (service dogs) demonstrated alerting behaviors about 30 minutes on average before a seizure onset for tonic-clonic seizures but less (15 minutes) for complex partial seizures [86]. Finally, in a retrospective study of a training program for SRDs, dogs that developed an ability to alert for seizures showed alerting behaviors on average 31 minutes prior to ictal event (30 seconds to 3 hours) and 11 out of 13 (85%) subjects were reported with no missed events [45]. According to this study, whether service or pet, each dog appears to show specific and reliable alerting behaviors. Finally, timings of 30 seconds to 45 minutes prior to seizure are reported in Dalziel et al. (2003) [43], with an accuracy of ~70% of the time for service dogs.

In general, dogs (service dogs as well as pet dogs) have been reported able to alert for complex partial and tonic-clonic seizures [43–45,86]. In particular, pet dogs seemed also able to alert for atonic and absence seizures [44]. Dalziel et al. (2003) [43] also suggest that dogs will be more likely to alert for complex partial seizures associated with migraines and/or auras/ symptoms (patient-reported), such as indescribable weird feeling in their head, nausea, lip smacking or mouth movements, and changes in breathing.

Through the 5 articles included, some profiles can be found for the dog who responded and/or alerted to ictal events. In studies on untrained dogs (pet dogs) that presented alerting behaviors, 8 different pure breeds were reported: Golden Retriever, Standard Poodle, German

Shepherd, Akita, Rough Collie, Rottweiler, Cairn Terrier and Great Pyrenees [44]. One additional dog was mixed-breed (Sheltie-Spitz). In addition, they noted that most alerting dogs were large-size dogs (7 out of 9, the remaining two being small dogs). These dogs were also mostly females (7 out of 9, i.e., 78%) but this may not be surprising, as females were the most represented in all groups (65% in non-responding to seizure dogs, 64% in seizure response dogs). In studies on specifically service dogs, the dogs that have been selected by trainers and presented alerting-behaviors were from five breeds: Labrador Retriever, Poodle, Border Terrier, Cocker Spaniel and Toy Poodle [45,87]. The most common breed group was Retrievers (n = 22), maybe because these breeds are already often used for other types of assistance. Consequently, Kirton et al. (2008) [45] also reported that the dogs selected by the trainers were generally large (mean weight: 28 kg). Among the studies reporting this information, the sex-ratio seems to be approximately equal (55% of females in [45]). It should be noted that the number of dogs per breed presenting alerting behaviors is approximate in one of the studies [45]. While the number of dogs considered as seizure-dogs is given (22 dogs trained to respond to seizures and 13 spontaneously developing alerting behaviors following the training), breed distinctions are not specified. Nevertheless, even if this study is not considered in calculating the number of dogs per breed, there is still a majority of retrievers (n = 10).

According to trainers, dogs were mostly selected from rescue centers but some could come from specific breeding programs (no additional detail about these programs was presented) [43]. Dogs that entered a North American/Canadian SRD training program (Lions Club Foundation Dog Guides), came from a breeding program and were selected through a behavioral testing (without further detail) that included items such as disposition, control, distraction, responsiveness to human command, initiative, chase instinct, attention/sensitivity to the person, prolonged concentration or confidence [45]. The authors noted a "success rate" of 69% (of 32 dogs evaluated, 22 SRDs were trained through the study duration–duration not specified). Of those 22 SRDs, 13 have been reported as spontaneously developing a seizure alerting behavior. The onset was within 4 weeks for 46% (6/13) of them and evolved over months (not detailed) for others.

As mentioned above, it is difficult to have a precise idea of the real success rate in terms of predicting an episode, especially as the studies are scarce and often based on small samples. There is a high variability in the timing of the alert behaviors in relation to the time of the episode, which increases the difficulty in identifying the cues dogs used to predict it. Authors have suggested that dogs could be sensitive to human heart rate changes or to olfactory or visual changes (subtle behavioral modifications [86]) in the human subject, without excluding a multimodality hypothesis [43]. Of nine families with untrained SADs, two felt that that the mechanism of anticipation was related to smell and six that it was a unique sensory ability out-side of the traditional five senses [44].

In general, all programs stated that skills were instilled through an operant conditioning method [45]. Among 13 Service Dog Training Centers interviewed [43], training methods varied but reward-based training techniques were applied if a dog began to alert in order to reinforce this behavior and training could take 6 months to 2 years to complete. Another study [86] highlighted the importance of socializing the selected dog with the human as first step and then mentioned the use of a reward-based operant conditioning paradigm to train the dog to recognize and alert for a seizure. The learning is maintained with intermittent positive reinforcement and assessed with video observations at the dog training center and at the patient's home. A detailed procedure for Lions Club Foundation Dog Guides was reported [45]. Dogs came from a breeding program (said, without further detail, to have been "engineered toward favorable assistance work characteristics while minimizing recessive disease traits in accordance with established guidelines") and, after being placed in foster homes until 12–14 months

for socialization and basic skills training, received the behavioral testing mentioned previously. If assessed as suitable, the animals entered a 2–3 month period of intensive obedience training for assistance skills, and then were more specifically given general response training (including barking on command, fetching of assistive devices, and activation of emergency response systems). Once placed with their owners, the development of seizure-alerting capacities could appear spontaneously for some dyads. Similarly, most Service Dog Training Centers inter-viewed [43] (without specifications of a precise number) offered no guarantees that a dog would alert. In accordance with the patient's needs, dogs were trained to perform tasks such as activating an alarm, supporting the patient until the end of the episode or wearing a backpack containing medication and emergency contact numbers. In addition, dogs were trained to alert a caretaker of an ongoing seizure ("helping the human companion to a safe place or position prior to or after a seizure"), although no further detail is reported on this training, with no information on the scientific or anecdotal basis of the process. An additional training was carried out if a dog began to alert to an impending seizure, in order to reinforce this behavior. According to Dalziel et al., the effectiveness of a SAD partially depended on the person's ability to recognize and respond to the dog's alerting behaviors [43]. It is also mentioned that one constant requirement through training facilities was future owner's willingness and ability to bond with a dog.

Methodological evaluation

To achieve the second aim, assessing methods and potential biases, key characteristics of the methods were extracted and summarized with respect to each study's sample size and characteristics, study design (Table 1), and assessment type (Table 2).

Sample sizes ranged from 9 to 22 participants, with more than half of the studies (3/5) having a relatively small sample size of <11 participants. The percentage of males ranged from 27 to 56%. One study did not specify the participants' gender. One study was conducted with children (n = 20), 2 with adults (n = 19), and one with both children and adults (n = 22). Age of participants ranged from 6.8 to 66 years. One study did not specify the age of participants. Two studies did not report the age range of their participants nor provide enough information to calculate it.

The participants included in all 5 studies had been diagnosed with epilepsy. Only one study has as an exclusion criteria epilepsy with complications, such as PNES (Psychogenic Non-Epileptic Seizures) [86]. One study did not provide any information on the type of seizure the participants had [87]. Among all considered studies, complex partial seizures were the most represented (51.3%) with tonic-clonic seizures as the second most prevalent (31%). Absence seizures and atonic respectively counted for about 5.1%. Myoclonic (3.8%). Atypical absence (2.56%) and simple partial seizures (1.28%) were the least represented seizure types.

None of the studies included a comparison condition, and only one looked at the treatment condition, using a pre-post design and a follow-up assessment [86].

Surveys and interviews were the most frequent means of assessment (n = 4), and the last article was based on seizure diaries. Responses to surveys were predominantly self-reports but could also include reports from parents or primary caretakers [44,45]. No study incorporated blinded observational nor physiological measures of participant outcomes.

Outcomes of the presence of a seizure-dog

In one study [44], families with a child with epilepsy who had a dog scored themselves significantly higher in IPES (Impact of Pediatric Epilepsy Scale [92] Overall Quality of Life Score) than similar families without a dog. Still in comparison to families without a dog, this effect

Table 2. Assessment measures of the studies included in the scoping review: Standardized instruments and raters refer to survey; IPES, Impact of Pediatric Epilepsy Scale.

First author [reference]	Year	Study type	Standardized instruments	Raters/informants
Strong [86]	2002	Seizure diaries	-	Self
Dalziel [43]	2003	Survey	Based on [88–90]	Self
Kirton [44]	2004	Survey, telephone interview	IPES (impact of pediatric epilepsy scale)	Parents or self
Kirton [45]	2008	Survey/interview (phone, personal)	Based on [91]	Self or parents
Kersting [87]	2009	Survey	-	Self

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208280.t002

was even higher when dogs demonstrated seizure-related behavior. Nevertheless, within families that owned a dog, no significant difference in quality of life (QOL) score has been reported according to whether the dog had shown a seizure-related behavior during a seizure or not.

Various studies indicate an increase in quality of life when living with a dog demonstrating seizure-related behavior [43–45,87]. In Kirton et al. 2008 [45], owners of specifically trained SRD reported improved overall QOL, clearly major in 82% of the cases and moderate in 18%. In a survey of 9 SAD owners [87], the presence of dogs seemed to improve their quality of life as they reported increases in perception of safety, social contact and going out compared to "do not know" or "they do not" answers.

In addition to alert and/or respond to seizures, it has been suggested that the presence of an assistant dog could affect seizure frequency and severity. According to Kirton et al. [45], 45% of patients reported an improvement. Strong et al. [86] conducted a prospective study on 10 patients in which tonic-clonic seizure frequency was monitored over a 48-week period, including a 12-week baseline after entry (subjects being their own control), a 12-week training period and 24-week follow-up. They noted that when comparing baseline seizure frequency to the last 12 weeks of follow-up, there was an average reduction of seizures by 43%. However, use of seizure diary self-report for this study and considerable inter-individual variability tend to moderate these results. Finally, in the Kersting et al. [87] survey on 9 patients, owners reported that their SAD had an impact on seizure frequency, as they stated their number of seizures decreased.

Discussion

We conducted a scoping review to synthesize the empirical literature on dogs for people with epilepsy. The exhaustive search procedure resulted in 5 studies, all being peer-reviewed journal articles. This very weak number of studies on the subject that were the only ones to include quantitative data should highlight the urgency of more research in this field. In general, there has been a short period of interest in the topic (2002–2008), followed by large apathy in the literature, at least when considering studies that report quantitative data. Results suggest short-term, subjective benefits of seizure-dogs, including reduced seizure frequency, and improved quality of life. Intervention procedures and research designs varied greatly, evidencing the preliminary nature of research in this area. The field of research is international though not inter-disciplinary, with a global range of corresponding author countries but with journal disciplines centered on clinical research. The broad range of outlets highlights the need for synthesizing the literature in one place and mapping key concepts, types of evidence, and gaps in research, which was the purpose of this scoping review. Each study was reviewed to achieve three key aims: (a) describe the characteristics of seizure-dogs, (b) evaluate the state of evidence base, and (c) summarize the reported outcomes of seizure-alert dogs.

Characteristics of seizure-dogs

To achieve the first aim of the review, several elements of dogs were examined in each study, including alerting behaviors, alert time and reliability, epilepsy characteristics, dog characteristics, selection criteria, hypothetical cues and procedures.

All studies were consistent in their description of alerting behavior as attention-getting behaviors. Some terms would benefit from specification and we recommend that future studies define behaviors precisely to avoid risks of confusion.

The timing varied widely across studies, with some reports stating that it could depend on the type of seizure that the persons are experiencing [42,86], but it does not appear clearly through this review. Timing is very inconsistent across studies and not reported accurately by type of seizure, and therefore it would be difficult to make comparisons between studies. It seems that alerting behaviors appeared less in advance (2.5 and 3 minutes [43,44] prior to seizure vs. 15, 30 and 31 minutes [45,86]) in pet dogs than in trained dogs, but the variability range is definitely too wide to draw conclusions. In two additional studies, (see S1 File) that involved video-EEG monitoring and people with epilepsy [47,48], results differ largely, the first one reporting a 2second-before-seizure alert with 7 of 8 events missed, whereas the second one reported a 10- to 60-minute alert with no missed event. The only consistent point is that no study reported any false alerts. It is possible that at least part of the variability can be due to the complexity of characterizing the onset of a seizure in some cases. It would be of great interest to go further with this approach by including a larger number of SAD and people with epilepsy in a study with video-EEG control in order to assess the alerting abilities of dogs, their reliability, and characteristics.

Four studies reported details on epilepsy type that were alerted by dogs. All concluded that dogs (pet and service) can alert for complex partial and tonico-clonic seizures. Given the broad range of epilepsy types, it would be valuable for further research to investigate dogs' alerting abilities according to these specificities. In addition to the type of epilepsy, factors that may influence the alert could for example include the presence or absence of auras, migraines, the cause of epilepsy (e.g., idiopathic, cryptogenic) and individual behavioral specificities. Given predominantly small sample sizes in existing studies, it is not possible to explore differences by category of epilepsy to determine the characteristics of seizures that can be alerted and thus characteristics of persons with epilepsy who benefit from SAD. Larger studies should be used in the future to distinguish the profiles of individuals who are most likely to be alerted and thus be most suitable for inclusion by Service Dog Training Centers, in addition to providing some directions for further research on mechanisms of the alert.

Untrained SAD (i.e., pet dog that spontaneously developed seizure alerting behaviors) included various breed types. Only two studies, both Canadian, described breeds of seizure-dogs. Among 8 different pure breeds reported, 3 breeds were of high prevalence in the Canadian dog population: Golden Retriever, Standard Poodle, German Shepherd [93]. Service dog breeds (n = 5) showed a similar distribution with 3 breeds highly frequent: Labrador Retriever and Poodle (Standard and Toy).

Details about dogs (e.g., breed, sex, age) in some studies were insufficient to enable correct characterization of pet dogs that spontaneously demonstrated seizure-alerting behaviors or a comparison between the characteristics of a spontaneously alerting dog and a dog that under-went training before beginning to alert. In general, all sizes and both sexes were represented. As for epilepsy types to which dogs responded, we recommend larger studies to assess reliability in dogs' profiles.

Here again details are missing on traits or characteristics on which training programs based their choices for selecting future service dogs. Only one study [45] reported behavioral items

considered for future service dog selection but did not describe them nor how they influenced the dog choice. It has been stated in other studies that priority was given to behavioral criteria and the apparent capacity of the dog to bond with humans rather than to gender, age or breed [43,49,94]. Further research should report these features and, when describing characteristics, carefully define each one.

Despite the possible priority given to dogs' bonding abilities with owners when selecting dogs, a close bond between the dog and human may not be mandatory for seizure alerting, as one study mentioned that dogs have been reported to alert accurately to strangers (without further details) [43]. Consideration will need to be given as to whether this characteristic will be of use in the general role of a service dog or specifically in order to set up a reliable alerting behavior.

All studies were consistent in that they each stated that, at this time, there is no certainty about what cue a dog could use to predict a seizure. Studies showed that changes in heart rate can precede the onset of a clinically observable seizure by seconds or minutes [55,95,96] but the patterns of change might be individual-specific [95,97,98]. Olfactory cues could result from neurotransmitters and hormones released during an epileptic seizure. Nervous cell activity being impaired, body smell could be modified. This would be comparable to modifications described in connection with hypoglycemia in diabetes, for which dogs have been successfully trained [27]. Lastly, visual cues to an impending seizure could potentially be linked to people's behavioral or postural modifications (e.g., changes in motor activity and or mood, experiencing auras). As mentioned earlier, dogs are quite able to detect such changes.

Interestingly, some patients report that they know when a seizure is going to occur and some studies have been carried out in order to assess these anecdotal reports. These patients often reported experiencing prodromes [99,100]. A prodrome is defined as a pre-ictal phenomenon, a subjective or objective clinical alteration that heralds the onset of an epileptic seizure but does not form part of it [101]. A prospective study [102], employing time-tracked data with personal digital assistants, questioned the predictive value of prodromes and the specificity of their occurrence in the pre-ictal period. Self-perceived prodromes could not significantly be used to predict a person's own seizures. Nevertheless, it would seem possible that, using all their demonstrated human behavior reading skills [12,13,15], dogs could rely on occurrence of prodromes and their pre-ictal changes to alert to an impending seizure. In particular, it has been reported that these pre-ictal symptoms varied among patients and could occur between 5 minutes and 24 hours before the seizure [103]. Also, prodromes are cited in the context of complex partial seizures and generalized seizures [102–105]. Taken together, those aspects would fit with what has been reported in literature about seizure-alert dogs. It would even be possible that prodromes occur in a majority of patients but have not been perceived. Thus, it would be important to investigate the mechanisms involved in alerting behaviors and to find out which sensory modality or intermodality is involved. It would seem a logical second step of investigation after assessing the capacity of dogs to alert through video-EEG recording.

In general, dogs could come in various ways to a training program. Breeding programs are mentioned without precise details, but some dogs came from shelters or experienced a "career change" (e.g., previously trained as disability dogs but were no longer required in that role) [43,45,49]. Details regarding the training in seizure-alerting behaviors and the dogs' preparation as well as practical details (e.g., is the dog rewarded if it alerts or when the seizure occurs) were globally missing, but in a review of *Support Dogs* (i.e., a U.K. charity) program [49], some aspects are developed. Brown and Goldstein [49] reported that the applicant enters the pro-gram beginning with an interview with training staff, who assess his or her commitment and ability to care for the dog and collect more information about the person. Then a two-day

admission period allows an assessment of how he or she interacts with and reacts to dogs generally, and what types of dog the person may best bond with. If found satisfactory, the person is placed on a waiting list until a suitable dog is identified. There is then another check to see if the selected dog and applicant can bond with each other and if it is the case; there is a three-week admission period for the applicant to train the dog. Priorities are placed on bonding and on teaching the dog to focus intently on the person's face (called "look at me" training). In parallel, when a seizure occurs, the dog is highly rewarded by the trainer. Depending on the frequency of seizures the dog may or may not acquire a seizure alert pattern after three weeks. Then, for two months, the dog and the person still follow the reward program at home and daily activities are recorded by video camera. A final week of admission allows a review of progress. The dog should be alerting to seizures by that time. Inclusion and exclusion criteria for applicants remain an open question [45,49] (e.g., minimum developmental age, minimum and maximum seizure frequency, type of seizure included, neurologist-confirmed epilepsy diagnoses, absence of PNES, other pets at home, etc.). It is noteworthy to consider the fact that, in most cases, Service Dogs Training Centers do not guarantee that a service dog for epilepsy will ever show alerting behaviors [43,45,48]. They train a dog to show seizure-responding behaviors, but the dog will have to spontaneously develop alerting abilities, and then this behavior will or will not be reinforced according to the training programs.

Assessing seizure-dogs

To achieve the second aim of the review—to evaluate the state of the evidence base—we reviewed the methodology of the included studies.

There was some variability across the studies with respect to sample size and characteristics, study design, and assessments. Sample sizes ranged from 9 to 22 participants with seizure-sensitive dogs. Participants included children, adolescents, and adults. Not all studies reported descriptive statistics regarding participant age, as well as sex, type of epilepsy and dog characteristics (training status, breed, sex, age. . .), which should be more carefully reported in further research. The field would also benefit from larger sample sizes.

The type of epilepsy varied across studies, though two types were the most represented (tonic-clonic and complex partial seizures). It is noteworthy to consider that PNES (Psycho-genic Non-Epileptic Seizures) might have been underrepresented in participants, as it was found in 3 of 4 case studies, implying SAD with video-EEG monitoring [46,48,106], and that dogs have already been shown alerting to a PNES [48]. According to the authors, this can raise problems as it may reinforce the idea in patients that they are going to have a seizure, which might in some cases even trigger a proper seizure. It does not mean that dogs are not able to alert to epileptic seizures in addition or instead of a PNES, but the alert can be misleading as it is not possible yet to have any understanding of the mechanisms implied and whether they are distinct between the epileptic seizure and the PNES. It would also be essential to determine whether the mechanisms are different depending on the type of epileptic seizures, and between epileptic and non-epileptic seizures. Given the small sample sizes in existing studies and the absence of data, it is not possible to document individual differences yet.

The trajectory of research to establish evidence-based and specialized SAD programs is in its very early stages. As do other reviews [50,51], we note that the current body of research consists predominantly of surveys or case studies. These types of studies do not allow a documentation of the efficacy, safety and potential benefits of living with a SAD, nor the best criteria in the choice of training (based on the mechanisms involved), nor the dogs that can be of interest, in relation to the cost of a service dog. In addition, surveys imply self-assessment of onset as well as frequency of seizures, assessments that have been proven difficult for patients

[100,107]). This can put some doubt on the reliability of reports on dog's seizure alerting abilities. Further studies should specifically assess and report characteristics for efficacy and safety, in addition to benefits and other parameters. More pre-post study designs can then follow, leading to the development of standardized procedures. However, we recognize that the steps to develop evidence-based, complementary, and integrative treatments are often not linear and there may be concurrent pursuits of multiple research goals.

One noteworthy area of consideration for further research is the selection of an appropriate control condition. According to Strong et al. (2000) [108], it would not be feasible to use a control group with pet dogs, as their health and welfare could be impaired as well as the security of the person with epilepsy. Nevertheless, in surveys such as the Kirton and al. (2004) [44] study, 48 families reported that they lived or had lived with a dog for at least 1 year while their child or children had seizures, without mention of any aggressive or fearful behavior from the dog. Though a self-reporting bias has to be taken into account, it would seem interesting to include people with epilepsy who live with pet dogs without aggressive or extremely anxious behavior as a control group. Indeed, in this review, none of the studies had control conditions. To investigate and provide evidence of the specific abilities of these dogs as well as their potential impact, a standard for control conditions is essential. More controlled studies would help to distinguish real impact from effects potentially due to novelty or expectancy biases.

Finally, the use of seizure diaries and surveys could lead to an important subjectivity bias. It is known that some seizures can be forgotten or occur in a state of unconsciousness [109], questioning the reliability of seizure diaries as seizure trackers [107,110]. In addition, the use of standardized surveys, allowing comparisons between studies, would be of interest.

Outcomes of seizure-dogs

Although the reviewed studies are diverse and limited, a large majority reported positive out-comes of seizure-dogs for individuals with epilepsy. It is important to interpret these outcomes as preliminary, given the low level of methodological rigor in many of the studies. The most common findings were improved quality of life and a reduced number of seizures. This out-come is consistent with prior research mentioned in the introduction of this study, indicating that depression and epilepsy are two linked psychiatric disorders and highlighting the positive impact of pet ownership on the building blocks of depression (e.g., social isolation, stress, worthlessness).

It remains unclear whether the effects described above with SRD and/or SAD are specifically linked to the assistance they provide, as the effects also correspond to findings on the human-dog relationship. In particular, as some studies suggest that the health-related quality of life (HRQOL) in people with epilepsy is more strongly associated with mood states than with either seizure frequency or severity [111,112], it could be a "simple" pet effect. Also, a potential "novelty effect" has to be considered, temporarily influencing frequency and severity of seizures. The impact of pet ownership on health seems to be most important for highly stressed or socially isolated individuals so it appears that an assistance dog could have a double effect—have the pet effect from one side, and by providing potentially a reliable warning of seizures, contribute to a decrease in anxiety and to an increase in confidence, independence and quality of life. Nevertheless, the specificity of this effect, as well as the pet effect in the context of epilepsy, remains yet unknown.

It would also be interesting to document the effect of a response dog compared to a pet dog and to a SAD, as well as the impact of the training on these outcomes or even the impact of the task that dogs–trained or not—are used to performing in the case of a seizure. Indeed, quite different behaviors are reported in the studies included in this review. Some of them are

possibly not so helpful as a response to a seizure (e.g., face or hand licking, "protection behaviors" with barking at other people (e.g., see [113]), if not dangerous for caretakers. Thus, assessing the impact of these variations, and the relevance of trained versus untrained behaviors, can be of interest, as well evaluating whether the helpfulness and efficacy of dogs are maintained through time. As an example, some authors [45] initially postulated reliable behavior for all dogs, but then conceded that 13% of the dogs were not shown to be helpful during the night, and 22% had a poor response, or were unresponsive to seizures.

The duration of positive outcomes was only examined in one prospective study [86], which collected seizure frequency data for a further 24 weeks after the training period of SAD. The overall reduction in seizure frequency appeared to be maintained during this follow-up period. More research seems to be needed to assess with greater precision the impact of SADs on the life of their human partners with epilepsy.

Finally, it is notable that only few outcomes were reported related to animal welfare. One study stated that no adverse effect on canine health seemed to have been found [86], while another reported that behavioral problems were not uncommon in service dogs and that they may be prone to stress-induced illnesses [43] similar to those of working dogs [114]. More specifically, pet as well as service dogs whose owners have epilepsy are exposed to very stressful situations. A case study [108] on pet dogs reported significant adverse health effects that occurred around seizures, leading to the death of animals in three cases from an overwhelming stress reaction. Aggressive behaviors toward humans (owner as well as all people) during the seizure were also reported.

Most reviewed, studies described alerting behaviors without mentioning adverse effects on pets and service dogs. However frequently described behaviors such as anxious barking, whining, close attachment or pacing are classic clinical signs of canine anxiety [115–117]. Such behaviors could, for example, fall into the categories of vocalizing (barks, whines, whimpers), pacing (walks back and forth, does not remain in one place) and remaining by owner (remains near owner, within touching distance).

Considering the exposure of seizure-dogs to such stressful situations, the best training practices have to be applied as well as a very careful selection of dogs for the training program. Positive association with seizure events seems necessary as a basis of training.

Risk of bias and future directions

The assessments in the reviewed research were predominantly self-reports. This is a common tool to assess individual perceptions related to depression, anxiety, and quality of life following trauma. However, self-reports may lack objectivity, especially concerning the dogs' performance [46]. Further studies should corroborate self-reported findings with measures that have a lower risk of bias, such as blinded behavioral observation or physiological assessment. For example, in addition to asking a person about seizure frequency and severity, it would also be informative to track patterns of these events via telemetric monitoring devices that can be worn comfortably during the day. Moreover, to assess the capacity of dogs to alert seizures, it will be critical to record alerting behaviors and the subsequent seizure using video-EEG, in order to verify the occurrence of the seizure and to know its time of occurrence.

It is also possible that positive findings are due to a publication bias, whereby negative or non-significant positive findings are filed away rather than published. Another form of potential bias is researcher expectancy bias. This may be particularly salient for studies in which the researchers designed and conducted the study in addition to providing the service dogs. Independence between the research team and the service providers may lend more credibility to study findings.

Conclusion

This review of scientific papers has revealed that this topic remains poorly investigated. Studies were mainly retrospective anecdotal reports, with surveys that were prone to subjectivity or case studies with a very small sample. Moreover, neither the training status of the dog nor its function were specified in all reviewed studies. It appears that appropriate empirical evidence that dogs can alert or respond to epileptic seizures is still missing; further research is needed to better understand the characteristics of that determine a dog's suitability, the aspects of reliability and specificity of an alert for different types of seizures, the mechanisms behind the alerts and the nature of the outcomes of using dogs in context of epilepsy.

Supporting information

S1 Fig. PRISMA 2009 checklist.
(DOC)

S1 File. Appendix: Dog alerting and/or responding to epileptic seizures: A scoping review.
Table A: List of the twenty-three studies dealing with seizure-dogs and excluded due to lack of quantitative results.
(DOCX)

Acknowledgments

We are very grateful to Janet Nelson-Arazi and Dr. Jennifer Cattet, the founder and director of Medical Mutts in the USA, for their assistance with the English. We thank Marie-Claude Lebret and Alain Legrand for helping to initiate the research.

Author Contributions

Conceptualization: Amelie Catala, Martine Hausberger, Marine Grandgeorge.

Data curation: Amelie Catala.

Formal analysis: Amelie Catala, Hugo Cousillas, Martine Hausberger, Marine Grandgeorge.

Funding acquisition: Martine Hausberger, Marine Grandgeorge.

Investigation: Amelie Catala.

Methodology: Amelie Catala, Martine Hausberger, Marine Grandgeorge.

Supervision: Hugo Cousillas, Martine Hausberger, Marine Grandgeorge.

Validation: Amelie Catala, Hugo Cousillas, Martine Hausberger, Marine Grandgeorge.

Visualization: Amelie Catala, Martine Hausberger, Marine Grandgeorge.

Writing – original draft: Amelie Catala, Hugo Cousillas, Martine Hausberger, Marine Grandgeorge.

References

1. Hare B, Rosati A, Kaminski J, Bra¨ Uer J, Call J, Tomasello M. The domestication hypothesis for dogs' skills with human communication: a response to Udell et al. (2008) and Wynne et al. (2008). 2010. https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2009.06.031
2. Wynne CDL, Udell MAR, Lord KA. Ontogeny's impacts on human-dog communication. Anim Behav. 2008; 76. https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2008.03.010

3. Koba Y, Tanida H. How do miniature pigs discriminate between people?. Discrimination between peo-ple wearing coveralls of the same colour. Appl Anim Behav Sci. 2001; 73: 45–58. PMID: 11356290

4. Sankey C, Henry S, Andre´ N, Richard-Yris M-A, Hausberger M. Do Horses Have a Concept of Per-son? PLOS ONE. 2011; 6: e18331. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018331 PMID: 21479184

5. Wathan J, Proops L, Grounds K, McComb K. Horses discriminate between facial expressions of con-specifics. Sci Rep. 2016; 6: 38322. https://doi.org/10.1038/srep38322 PMID: 27995958

6. Kaminski J, Riedel J, Call J, Tomasello M. Domestic goats, Capra hircus, follow gaze direction and use social cues in an object choice task. Anim Behav. 2005; 69: 11–18. https://doi.org/10.1016/j. anbehav.2004.05.008

7. Clutton-Brock J. Origins of the dog: domestication and early history. Domest Dog Its Evol Behav Inter-act People. 1995; 7–20.

8. Bra¨uer J, Kaminski J, Riedel J, Call J, Tomasello M. Making inferences about the location of hidden food: social dog, causal ape. J Comp Psychol Wash DC 1983. 2006; 120: 38–47. https://doi.org/10. 1037/0735-7036.120.1.38 PMID: 16551163

9. Miklosi´ A, Topal J, Csanyi V. Comparative social cognition: what can dogs teach us? Anim Behav. 2004; 67: 995–1004. https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2003.10.008

10. Cooper JJ, Ashton C, Bishop S, West R, Mills DS, Young RJ. Clever hounds: social cognition in the domestic dog (Canis familiaris). Appl Anim Behav Sci. 2003; 81: 229–244. https://doi.org/10.1016/ S0168-1591(02)00284-8

11. Viranyi´ Z, Topal´ J, Gacsi´ M, Miklosi´ A, Csanyi´ V. Dogs respond appropriately to cues of humans' atten-tional focus. Behav Processes. 2004; 66: 161–172. https://doi.org/10.1016/j.beproc.2004.01.012 PMID: 15110918

12. Hare B, Tomasello M. Human-like social skills in dogs? Trends Cogn Sci. 2005; 9: 439–444. https:// doi.org/10.1016/j.tics.2005.07.003 PMID: 16061417

13. Call J, Bra¨uer J, Kaminski J, Tomasello M. Domestic dogs (Canis familiaris) are sensitive to the atten-tional state of humans. J Comp Psychol Wash DC 1983. 2003; 117: 257–263. https://doi.org/10.1037/ 0735-7036.117.3.257 PMID: 14498801

14. Catala A, Mang B, Wallis L, Huber L. Dogs demonstrate visual perspective taking in the Guesser-Knower task. 2017. Available: https://hal-univ-rennes1.archives-ouvertes.fr/hal-01576985

15. Ga´csi M, Miklo´si A, Varga O, Topa´l J, Csa´nyi V. Are readers of our face readers of our minds? Dogs (Canis familiaris) show situation-dependent recognition of human's attention. Anim Cogn. 2004; 7: 144–153. https://doi.org/10.1007/s10071-003-0205-8 PMID: 14669075

16. Kaminski J, Bra¨uer J, Call J, Tomasello M. Domestic dogs are sensitive to a human's perspective. Behaviour. 2009; 146: 979–998.

17. Albuquerque N, Guo K, Wilkinson A, Savalli C, Otta E, Mills D. Dogs recognize dog and human emo-tions. Biol Lett. 2016; 12: 20150883. https://doi.org/10.1098/rsbl.2015.0883 PMID: 26763220

18. Barber ALA, Randi D, Mu¨ ller CA, Huber L. The Processing of Human Emotional Faces by Pet and Lab Dogs: Evidence for Lateralization and Experience Effects. PLOS ONE. 2016; 11: e0152393. https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0152393 PMID: 27074009

19. Kujala MV. Canine emotions as seen through human social cognition. Anim Sentience Interdiscip J Anim Feel. 2017; 2: 1.

20. Mu¨ ller CA, Schmitt K, Barber ALA, Huber L. Dogs Can Discriminate Emotional Expressions of Human Faces. Curr Biol. 2015; 25: 601–605. https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.12.055 PMID: 25683806

21. Siniscalchi M, d'Ingeo S, Quaranta A. Orienting asymmetries and physiological reactivity in dogs' response to human emotional faces. Learn Behav. 2018; 1–12. https://doi.org/10.3758/s13420-017-0275-0

22. D'Aniello B, Semin GR, Alterisio A, Aria M, Scandurra A. Interspecies transmission of emotional infor-mation via chemosignals: from humans to dogs (<Emphasis Type = "Italic">Canis lupus familiaris</ Emphasis>). Anim Cogn. 2018; 21: 67–78. https://doi.org/10.1007/s10071-017-1139-x PMID: 28988316

23. Siniscalchi M, d'Ingeo S, Quaranta A. The dog nose "KNOWS" fear: Asymmetric nostril use during sniffing at canine and human emotional stimuli. Behav Brain Res. 2016; 304: 34–41. https://doi.org/10. 1016/j.bbr.2016.02.011 PMID: 26876141

24. U.S. Department of Justice (DOJ). ADA Requirements: Service Animals [Internet]. 2011 [cited 17 Jan 2018]. Available: https://www.ada.gov/service_animals_2010.htm

25. Grandgeorge M, Gautier Y, Brugaillères P, Tiercelin I, Jacq C, Lebret M-C, et al. Social rivalry triggers visual attention in children with autism spectrum disorders. Sci Rep. 2017; 7: 10029. https://doi.org/10. 1038/s41598-017-09745-6 PMID: 28855550

26. Viau R, Arsenault-Lapierre G, Fecteau S, Champagne N, Walker C-D, Lupien S. Effect of service dogs on salivary cortisol secretion in autistic children. Psychoneuroendocrinology. 2010; 35: 1187– 1193. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.02.004 PMID: 20189722

27. Hardin DS, Anderson W, Cattet J. Dogs Can Be Successfully Trained to Alert to Hypoglycemia Sam-ples from Patients with Type 1 Diabetes. Diabetes Ther. 2015; 6: 509–517. https://doi.org/10.1007/ s13300-015-0135-x PMID: 26440208

28. Rooney NJ, Morant S, Guest C. Investigation into the Value of Trained Glycaemia Alert Dogs to Clients with Type I Diabetes. PLOS ONE. 2013; 8: e69921. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069921 PMID: 23950905

29. Esnayra J. Help from man's best friend: psychiatric service dogs are helping consumers deal with the symptoms of mental illness. In: Behavioral Healthcare [Internet]. 1 Jul 2007 [cited 17 Jan 2018]. Available: http://link.galegroup.com/apps/doc/A167419384/AONE?sid=googlescholar

30. Marshall CB. Application of psychiatric service dogs in mental health care [Internet]. 2012 [cited 17 Jan 2018]. Available: https://search.proquest.com/openview/c6cdce48cab5b5c6324cd2b1f7808490/ 1?pq-origsite=gscholar&cbl=18750&diss=y

31. Schachter SC. Seizure Disorders. Med Clin. 2009; 93: 343–351. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2008.10.001 PMID: 19272512

32. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017; 58: 522–530. https://doi.org/10.1111/epi.13670 PMID: 28276060

33. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 2004; 62: 1261–1273. PMID: 15111660

34. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, Elger CE, Reuber M. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. Epilepsy Behav EB. 2005; 7: 161–171. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.05.014 PMID: 16054870

35. Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. Epilepsy Behav. 2003; 4: 2–10.

36. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. Epilepsia. 2000; 41 Suppl 2: S31–41.

37. Piazzini A, Canevini MP, Maggiori G, Canger R. Depression and Anxiety in Patients with Epilepsy. Epi-lepsy Behav EB. 2001; 2: 481–489. https://doi.org/10.1006/ebeh.2001.0247 PMID: 12609287

38. Gilliam FG, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? Epilepsia. 2004; 45 Suppl 2: 28–33. https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.452005.x PMID: 15186342

39. O'Donoghue MF, Goodridge DM, Redhead K, Sander JW, Duncan JS. Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study. Br J Gen Pr. 1999; 49: 211–214.

40. Strine TW, Kobau R, Chapman DP, Thurman DJ, Price P, Balluz LS. Psychological distress, comor-bidities, and health behaviors among US adults with seizures: results from the 2002 National Health Interview Survey. Epilepsia. 2005; 46: 1133–1139. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.01605.x PMID: 16026567

41. Pflaumer S. Seizure-alert dogs. Dog World. 1992; 77(l): 42–43.

42. Strong V, Brown SW, Walker R. Seizure-alert dogs—fact or fiction? Seizure. 1999; 8: 62–65. https://doi.org/10.1053/seiz.1998.0250 PMID: 10091851

43. Dalziel DJ, Uthman BM, Mcgorray SP, Reep RL. Seizure-alert dogs: a review and preliminary study. Seizure. 2003; 12: 115–120. PMID: 12566236

44. Kirton A, Wirrell E, Zhang J, Hamiwka L. Seizure-alerting and -response behaviors in dogs living with epileptic children. Neurology. 2004; 62: 2303–2305. https://doi.org/10.1212/WNL.62.12.2303 PMID: 15210902

45. Kirton A, Winter A, Wirrell E, Snead OC. Seizure response dogs: Evaluation of a formal training program. Epilepsy Behav. 2008; 13: 499–504. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.05.011 PMID: 18595778

46. Doherty MJ, Haltiner AM. Wag the dog: skepticism on seizure alert canines. Neurology. 2007; 68: 309. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252369.82956.a3 PMID: 17242343

47. Lyons P, Bodamer M, Lyons E, Harry L. Seizure alert dog as an effective seizure detection device in refractory symptomatic localisation related epilepsy: a case report. Epilepsy Curr. 2014; 14: 1535– 7597.

48. Ortiz R, Liporace J. "Seizure-alert dogs": Observations from an inpatient video/EEG unit. Epilepsy Behav. 2005; 6: 620–622. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.02.012 PMID: 15907758

49. Brown SW, Goldstein LH. Can seizure-alert dogs predict seizures? Epilepsy Res. 2011; 97: 236–242. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.10.019 PMID: 22050976

50. Burton A. What about a seizure-alert dog? Lancet Neurol. 2017; 16: 265–266. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30050-9 PMID: 28327336

51. Wohlfarth R, Mutschler B, Bitzer E. Der Epilepsiehund–Traumta¨nzerei, Tierqua¨lerei oder sinnvoller Einsatz? Z Fu¨ r Epileptol. 2013; 26: 90–97. https://doi.org/10.1007/s10309-013-0313-7

52. Nagaraj V, Lee S, Krook-Magnuson E, Soltesz I, Benquet P, Irazoqui P, et al. The Future of Seizure Prediction and Intervention: Closing the loop. J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc. 2015; 32: 194–206. https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000139 PMID: 26035672

53. Jory C, Shankar R, Coker D, McLean B, Hanna J, Newman C. Safe and sound? A systematic literature review of seizure detection methods for personal use. Seizure. 2016; 36: 4–15. https://doi.org/10. 1016/j.seizure.2016.01.013 PMID: 26859097

54. Ramgopal S, Thome-Souza S, Jackson M, Kadish NE, Sa´nchez Ferna´ndez I, Klehm J, et al. Seizure detection, seizure prediction, and closed-loop warning systems in epilepsy. Epilepsy Behav. 2014; 37: 291–307. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.06.023 PMID: 25174001

55. Ulate-Campos A, Coughlin F, Gaı´nza-Lein M, Ferna´ndez IS, Pearl PL, Loddenkemper T. Automated seizure detection systems and their effectiveness for each type of seizure. Seizure. 2016; 40: 88–101. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.06.008 PMID: 27376911

56. Macpherson K, Roberts WA. Do dogs (Canis familiaris) seek help in an emergency? J Comp Psychol Wash DC 1983. 2006; 120: 113–119. https://doi.org/10.1037/0735-7036.120.2.113 PMID: 16719589

57. Wells DL. Dogs as a diagnostic tool for ill health in humans. Altern Ther Health Med. 2012; 18: 12–17.

58. Beck AM, Meyers NM. Health enhancement and companion animal ownership. Annu Rev Public Health. 1996; 17: 247. https://doi.org/10.1146/annurev.pu.17.050196.001335 PMID: 8724226

59. Serpell J. Beneficial effects of pet ownership on some aspects of human health and behaviour. J R Soc Med. 1991; 84: 717–720. PMID: 1774745

60. Wright HF, Hall S, Hames A, Hardiman J, Mills R, Team P, et al. Acquiring a Pet Dog Significantly Reduces Stress of Primary Carers for Children with Autism Spectrum Disorder: A Prospective Case Control Study. J Autism Dev Disord. 2015; 45: 2531–2540. https://doi.org/10.1007/s10803-015-2418-5 PMID: 25832799

61. Wells DL. Domestic dogs and human health: an overview. Br J Health Psychol. 2007; 12: 145–156. https://doi.org/10.1348/135910706X103284 PMID: 17288671

62. Wood L, Giles-Corti B, Bulsara M. The pet connection: Pets as a conduit for social capital? Soc Sci Med. 2005; 6: 1159–1173.

63. Wood L, Martin K, Christian H, Nathan A, Lauritsen C, Houghton S, et al. The pet factor-Companion animals as a conduit for getting to know people, friendship formation and social support. Plos One. 2015; 10: e0122085. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122085 PMID: 25924013

64. Friedmann E, Son H. The Human–Companion Animal Bond: How Humans Benefit. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2009; 39: 293–326. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.10.015 PMID: 19185195

65. Allen K, Shykoff BE, Izzo JL Jr. Pet ownership, but not ACE inhibitor therapy, blunts home blood pres-sure responses to mental stress. Hypertension. 2001; 38: 815–820. PMID: 11641292

66. Barker SB, Knisely JS, McCain NL, Schubert CM, Pandurangi AK. Exploratory study of stress-buffer-ing response patterns from interaction with a therapy dog. Anthrozoo¨s. 2010; 23: 79–91.

67. Cole KM, Gawlinski A, Steers N, Kotlerman J. Animal-assisted therapy in patients hospitalized with heart failure. Am J Crit Care. 2007; 16: 575–585. PMID: 17962502

68. Beetz A, Uvna¨s-Moberg K, Julius H, Kotrschal K. Psychosocial and psychophysiological effects of human-animal interactions: the possible role of oxytocin. Front Psychol. 2012; 3: 234. https://doi.org/ 10.3389/fpsyg.2012.00234 PMID: 22866043

69. Marr CA, French L, Thompson D, Drum L, Greening G, Mormon J, et al. Animal-assisted therapy in psychiatric rehabilitation. Anthrozoo¨s. 2000; 13: 43–47.

70. Nathans-Barel I, Feldman P, Berger B, Modai I, Silver H. Animal-assisted therapy ameliorates anhe-donia in schizophrenia patients. Psychother Psychosom. 2005; 74: 31–35. https://doi.org/10.1159/ 000082024 PMID: 15627854

71. Souter MA, Miller MD. Do animal-assisted activities effectively treat depression? A meta-analysis. Anthrozoo¨s. 2007; 20: 167–180.

72. Colombo G, Buono MD, Smania K, Raviola R, De Leo D. Pet therapy and institutionalized elderly: a study on 144 cognitively unimpaired subjects. Arch Gerontol Geriatr. 2006; 42: 207. https://doi.org/10.1016/j.archger.2005.06.011 PMID: 16191447

73. Barak Y, Savorai O, Mavashev S, Beni A. Animal-Assisted Therapy for Elderly Schizophrenic Patients: A One-Year Controlled Trial. Am J Geriatr Psychiatry. 2001; 9: 439–442. PMID: 11739071

74. Guest CM, Collis GM, McNicholas J. Hearing dogs: a longitudinal study of social and psychological effects on deaf and hard-of-hearing recipients. J Deaf Stud Deaf Educ. 2006; 11: 252–261. https://doi.org/10.1093/deafed/enj028 PMID: 16452611

75. Lane DR, McNicholas J, Collis GM. Dogs for the disabled: benefits to recipients and welfare of the dog. Appl Anim Behav Sci. 1998; 59: 49–60. https://doi.org/10.1016/S0168-1591(98)00120-8

76. Allen K, Blascovich J. The value of service dogs for people with severe ambulatory disabilities. A ran-domized controlled trial. JAMA. 1996; 275: 1001–1006. PMID: 8596231

77. Hart LA, Zasloff RL, Benfatto AM. The socializing role of hearing dogs. Appl Anim Behav Sci. 1996; 47: 7–15. https://doi.org/10.1016/0168-1591(95)01006-8

78. Valentine DP, Kiddoo M, LaFleur B. Psychosocial implications of service dog ownership for people who have mobility or hearing impairments. Soc Work Health Care. 1993; 19: 109–125. https://doi.org/ 10.1300/J010v19n01_07 PMID: 8296220

79. Whitmarsh L. The Benefits of Guide Dog Ownership. Vis Impair Res. 2005; 7: 27–42. https://doi.org/ 10.1080/13882350590956439

80. Hall SS, MacMichael J, Turner A, Mills DS. A survey of the impact of owning a service dog on quality of life for individuals with physical and hearing disability: a pilot study. Health Qual Life Outcomes. 2017; 15. https://doi.org/10.1186/s12955-017-0640-x PMID: 28356121

81. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. Int J Soc Res Methodol. 2005; 8: 19–32. https://doi.org/10.1080/1364557032000119616

82. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. Implement Sci. 2010; 5: 69. https://doi.org/10.1186/1748-5908-5-69 PMID: 20854677

83. Peters MDJ, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting sys-tematic scoping reviews. Int J Evid Based Healthc. 2015; 13: 141–146. https://doi.org/10.1097/XEB. 0000000000000050 PMID: 26134548

84. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Med. 2009; 6: e1000097. https://doi. org/10.1371/journal.pmed.1000097 PMID: 19621072

85. O'Haire ME, Gue´rin NA, Kirkham AC. Animal-Assisted Intervention for trauma: a systematic literature review. Front Psychol. 2015; 6. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01121 PMID: 26300817

86. Strong V, Brown S, Huyton M, Coyle H. Effect of trained Seizure Alert Dogs ®on frequency of tonic–clonic seizures. Seizure. 2002; 11: 402–405. https://doi.org/10.1053/seiz.2001.0656 PMID: 12160671

87. Kersting E, Belenyi´ B, Topal´ J, Miklosi´ A. Judging the effect of epilepsy-seizure alert dogs on human well-being by a self-administered questionnaire. J Vet Behav Clin Appl Res. 2009; 4: 84. https://doi.org/10.1016/j.jveb.2008.09.059

88. Collings JA. Epilepsy and well-being. Soc Sci Med. 1990; 31: 165–170. https://doi.org/10.1016/0277-9536(90)90058-Z PMID: 2389152

89. Bergler, R. The significance of pet animals for human benefits, well-being and quality of life. First Inter-national Congress, Human-Animal Companionship Health Benefits. 1993.

90. Kidd AH, Kidds RM. Personality characteristics and preferences in pet ownership. Psychol Rep. 1980; 46: 939–949.

91. Cowan J, Baker GA. A review of subjective impact measures for use with children and adolescents with epilepsy. Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil. 2004; 13: 1435–1443. https://doi. org/10.1023/B:QURE.0000040796.54498.69

92. Camfield C, Breau L, Camfield P. Impact of pediatric epilepsy on the family: a new scale for clinical and research use. Epilepsia. 2001; 42: 104–112. PMID: 11207793

93. Canadian Kennel Club. 2007 Top 20 CKC Breeds. 2007.

94. Brown SW, Strong V. The use of seizure-alert dogs. Seizure. 2001; 10: 39–41. https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0481 PMID: 11181096

95. Bruno E, Biondi A, Richardson MP. Pre-ictal heart rate changes: A systematic review and meta-analy-sis. Seizure—Eur J Epilepsy. 2018; 55: 48–56. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.01.003 PMID: 29367145

96. Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. Epilepsia. 2010; 51: 725–737. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02479.x PMID: 20067509

97. van Elmpt WJC, Nijsen TME, Griep PAM, Arends JBAM. A model of heart rate changes to detect sei-zures in severe epilepsy. Seizure. 2006; 15: 366–375. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.03.005 PMID: 16828317

98. Jeppesen J, Beniczky S, Johansen P, Sidenius P, Fuglsang-Frederiksen A. Detection of epileptic sei-zures with a modified heart rate variability algorithm based on Lorenz plot. Seizure. 2015; 24: 1–7. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.11.004 PMID: 25564311

99. Haut SR, Hall CB, LeValley AJ, Lipton RB. Can patients with epilepsy predict their seizures? Neurol-ogy. 2007; 68: 262–266. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252352.26421.13 PMID: 17242331

100. Litt B, Krieger A. Of seizure prediction, statistics, and dogs: a cautionary tail. Neurology. 2007; 68: 250–251. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000255912.43452.12 PMID: 17242329

101. Panayiotopoulos CP. Clinical Aspects of the Diagnosis of Epileptic Seizures and Epileptic Syndromes [Internet]. Bladon Medical Publishing; 2005. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ NBK2609/

102. Maiwald T, Blumberg J, Timmer J, Schulze-Bonhage A. Are prodromes preictal events? A prospective PDA-based study. Epilepsy Behav EB. 2011; 21: 184.

103. Petitmengin C, Navarro V, Le Van Quyen M. Anticipating seizure: Pre-reflective experience at the cen-ter of neuro-phenomenology. Conscious Cogn. 2007; 16: 746–764. https://doi.org/10.1016/j.concog.2007.05.006 PMID: 17590351

104. Litt B, Lehnertz K. Seizure prediction and the preseizure period. Curr Opin Neurol. 2002; 15: 173–177. PMID: 11923631

105. Alving J, Beniczky S. Epileptic prodromes: Are they nonconvulsive status epilepticus? Seizure Eur J Epilepsy. 2013; 7: 522–527.

106. Krauss GL, Choi JS, Lesser RP. Pseudoseizure dogs. Neurology. 2007; 68: 308–309. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250345.23677.6b PMID: 17242342

107. Fisher RS, Blum DE, DiVentura B, Vannest J, Hixson JD, Moss R, et al. Seizure diaries for clinical research and practice: Limitations and future prospects. Epilepsy Behav. 2012; 24: 304–310. https:// doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.04.128 PMID: 22652423

108. Strong V, Brown SW. Should people with epilepsy have untrained dogs as pets? Seizure. 2000; 9: 427–430. https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0429 PMID: 10986001

109. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. Neurology. 1990; 40: 1163–1170. PMID: 2381523

110. Hoppe C, Poepel A, Elger CE. Epilepsy: Accuracy of Patient Seizure Counts. Arch Neurol. 2007; 64: 1595–1599. https://doi.org/10.1001/archneur.64.11.1595 PMID: 17998441

111. Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. Epilepsia. 2004; 45: 544–550. https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.47003.x PMID: 15101836

112. Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy how closely related are they? Neurology. 2002; 58: S27–S39.

113. Di Vito L, Naldi I, Mostacci B, Licchetta L, Bisulli F, Tinuper P. A seizure response dog: video recording of reacting behaviour during repetitive prolonged seizures. Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape. 2010; 12: 142–145. https://doi.org/10.1684/epd.2010.0313 PMID: 20472528

114. Konra´d J, Cupa´k M, Hrusovsky´ J, Husa´k S, Smı´d K. [Acid-base equilibrium values in the blood of dogs during training and work stress]. Vet Med (Praha). 1990; 35: 485–494.

115. Crowell-Davis SL, Seibert LM, Sung W, Parthasarathy V, Curtis TM. Use of clomipramine, alprazolam, and behavior modification for treatment of storm phobia in dogs. J Am Vet Med Assoc. 2003; 222: 744–748. PMID: 12675296

116. Dreschel NA, Granger DA. Physiological and behavioral reactivity to stress in thunderstorm-phobic dogs and their caregivers. Appl Anim Behav Sci. 2005; 95: 153–168. https://doi.org/10.1016/j. applanim.2005.04.009

117. Overall KL, Dunham AE, Frank D. Frequency of nonspecific clinical signs in dogs with separation anxi-ety, thunderstorm phobia, and noise phobia, alone or in combination. J Am Vet Med Assoc. 2001; 219: 467–473. PMID: 11518172

3. OJECTIFS DE LA THESE

De cette revue de littérature (ARTICLE 1), il ressort que, s'il existe plusieurs anecdotes et des données issues de questionnaires, force est de constater qu'il y a très peu d'informations scientifiques, et encore moins de preuves, sur les chiens d'aide pour les personnes épileptiques. De nombreuses questions sont en suspens, reprenant chaque étape de ce phénomène. Est-ce que véritablement les chiens peuvent prédirent les crises ? En utilisant quelle modalité ? Quel chien et quel entrainement permettent d'avoir une efficacité adéquate ? Quel résultat pour la personne épileptique ? De fait, l'objectif général de cette thèse est d'explorer le phénomène du chien d'aide pour personne épileptique afin de compléter significativement les connaissances actuelles et permettre une meilleure adéquation entre l'humain avec épilepsie et le chien dans ce contexte particulier.

Face à cette complexité, nous avons privilégié une approche interdisciplinaire, empruntant des techniques ou des concepts à l'éthologie, la psychologie, la neuroscience, ainsi qu'à la chimie analytique. La première étape a consisté à recueillir des informations sur les chiens pour les personnes épileptiques en sondant par questionnaire la population française concernée. Cette méthode, tout en tenant compte de ses biais, a pour avantage de sonder rapidement une population de taille importante. C'est la raison pour laquelle nous l'avons utilisée à ce stade. Les informations en découlant visaient a) à accroitre les connaissances (dans notre revue de littérature, nous avons constaté qu'au maximum, 9 chiens étaient décrits dans une étude ; ce qui est relativement peu pour aiguiller vers une direction de recherche), b) à caractériser les chiens et leurs propriétaires en fonction de la présence ou de l'absence de comportements d'anticipation, et c) à orienter les recherches en fonction des comportements présentés et de leur contexte d'émission. (ARTICLE 2)

S'appuyant sur ces données, ainsi que sur les connaissances actuelles en matière d'Umwelt du chien (cf Introduction Générale), nous avons exploré une modalité cible : l'olfaction. Nous avons porté une attention particulière à trois aspects :

- La capacité de chiens entrainés à discriminer des odeurs provenant de personnes en crise d'épilepsie, par rapport à des odeurs provenant des mêmes personnes en dehors d'une crise (ARTICLE 3).
- La capacité de chiens non entrainés à présenter des comportements laissant penser à une discrimination sur ce même protocole (sans renforcement), puisqu'une partie des chiens décrits dans la littérature comme pouvant alerter une crise sont des chiens de compagnie. (ARTICLE 4)
- L'analyse chimique d'odeurs de personnes épileptiques en crise et en dehors des crises, pour, tout d'abord, valider les recherches précédentes sur le chien, et ensuite, aller plus loin en

s’intéressant à la cinétique de ces odeurs afin d’envisager une prédiction des crises. (ARTICLE 5)

Dans un troisième temps, nous avons cherché à étudier l’impact de l’arrivée d’un chien d’assistance dans la vie d’une personne épileptique, dont nous présentons les premiers résultats dans l’article correspondant. (ARTICLE 6)

Enfin, en raison de l’absence d’une validation en video-EEG de la capacité des chiens à alerter les crises, notamment pour des raisons liées à la méthode (cf revue, les chiens en environnement médical sont susceptibles de ne pas se comporter comme habituellement en contexte familier, ce qui ne permet pas de conclure), nous proposons une partie de développement méthodologique (ARTICLE 7). Elle peut être couplée à une approche éthologique du comportement de la personne épileptique, proposée dans ce même chapitre.

II. CHAPITRE 2 – METHODOLOGIES ABORDEES



Rohan Chakravarty, www.greenhumour.com

1. L'ESPECE CHIEN

a. Origines et domestication du chien

Le chien domestique, *Canis familiaris*, appartient à la famille des canidés (Canidae). Elle compte plus de 36 espèces dont le loup gris (*Canis lupus)*, le renard roux (*Vulpes vulpes*) ou le coyote (Canis latrans). Les canidés constituent un groupe de prédateurs terrestres à large répartition puisqu'ils sont présents sur tous les habitats terrestres et, avec l'intervention humaine pour l'introduction de renards et de chiens en Australie et en Nouvelle Zélande, l'Antarctique reste le seul continent sans une population résidente. Ces espèces diffèrent en apparence, comportement et degré de socialité (Mech and Boitani, 2003). L'hypothèse privilégiée à l'heure actuelle pour expliquer la généalogie du chien s'appuie sur des données génétiques et suggère que le loup, en particulier le loup gris (*Canis lupus*) soit le plus proche parent vivant du chien domestique (Roy et al., 1996; Wayne and Jenks, 1991). La question de savoir où et quand le processus de domestication s'est réellement déroulé fait également l'objet d'un vaste débat. La datation moléculaire de 18 canidés préhistoriques, par exemple, suggère que la domestication se serait produite entre -18 800 et -32 100 ans (Thalmann et al., 2013). Une autre étude (Wang et al., 2013) estime également que la séparation entre les loups et les chiens s'est produite il y a environ 32 000 ans. Une analyse génétique récente impliquant des centaines de races suggère que les chiens ont pu être domestiqués deux fois à partir de deux populations distinctes de canidés, une fois en Europe et une fois en Asie, il y a respectivement 15 000 et 12 500 ans (Frantz et al., 2016). Les chiens d'Asie auraient ensuite migré vers l'Europe accompagnant les populations humaines et se seraient reproduits avec des chiens européens. Le débat sur les origines géographiques et temporelles du chien domestique est susceptible de se poursuivre, mais la plupart des preuves qui s'accumulent semblent favoriser de multiples événements de domestication qui se sont produits il y a 14 000 à 33 000 ans.

La domestication et la sélection artificielle par l'humain ont donné naissance à une grande variété de races canines. Globalement, trouver un chien représentatif n'est pas simple si l'on considère qu'un Chihuahua de 2kg et un Dogue Allemand de 80kg appartiennent à la même espèce. Avec ses quelques 400 races, le chien est l'espèce dont le phénotype morphologique varie le plus au sein des mammifères terrestres (Parker et al., 2017), excédant largement celle retrouvée chez ses plus proches parents, les loups. Il faut noter que, d'un point de vue évolutif, une race est une population artificielle créée par l'humain par croisements et consanguinité pour stabiliser des caractéristiques désirées (Larson et al., 2012; Parker, 2012). Dans le cas des chiens, chaque race dérive de croisements entre différentes populations (et non d'un seul ancêtre) et même dans le cas de races réputées anciennes, des données génétiques montrent que de nombreuses races ont été recréées ou modifiées au cours de l'histoire en utilisant des individus d'autres races (Larson et al., 2012).

D’un point de vue écologique, les chiens se divisent en deux sous-populations vivant dans des environnements différents. Il s’agit d’un côté, des chiens de compagnie, vivant au sein des familles humaines en tant qu’animaux de compagnie et dont la reproduction est contrôlée par les humains, et de l’autre des chiens féraux[4] qui vivent librement dans les rues ou les villages et pour lesquels la reproduction n’est pas habituellement sous le contrôle d’humains. Ces derniers représentent quasiment 80% de la population canine mondiale (Boitani and Ciucci, 1995; Hughes and Macdonald, 2013) et font pour autant l’objet de peu d’études (Bensky et al., 2013). L’hypothèse dans leur cas était qu’ils étaient davantage issus de la sélection naturelle que de la sélection artificielle humaine (Coppinger and Coppinger, 2001), mais la situation change dans les dernières décennies avec davantage d’abandons de chiens de race qui se sont reproduits avec la population canine locale (par exemple en Australie) (Horowitz, 2014).

[4] Les chiens féraux diffèrent de la population domestique car ils n’ont pas été exposé à un contact proche de l’humain tôt dans leur vie. Ils ont cependant le pool génétique typique des chiens domestiques (i.e. ces chiens n’ont pas été exposés à une sélection par l’environnement naturel). Ils vivent sans contraintes placées par les humains sur leurs activités quotidiennes. (Boitani and Ciucci, 1995)

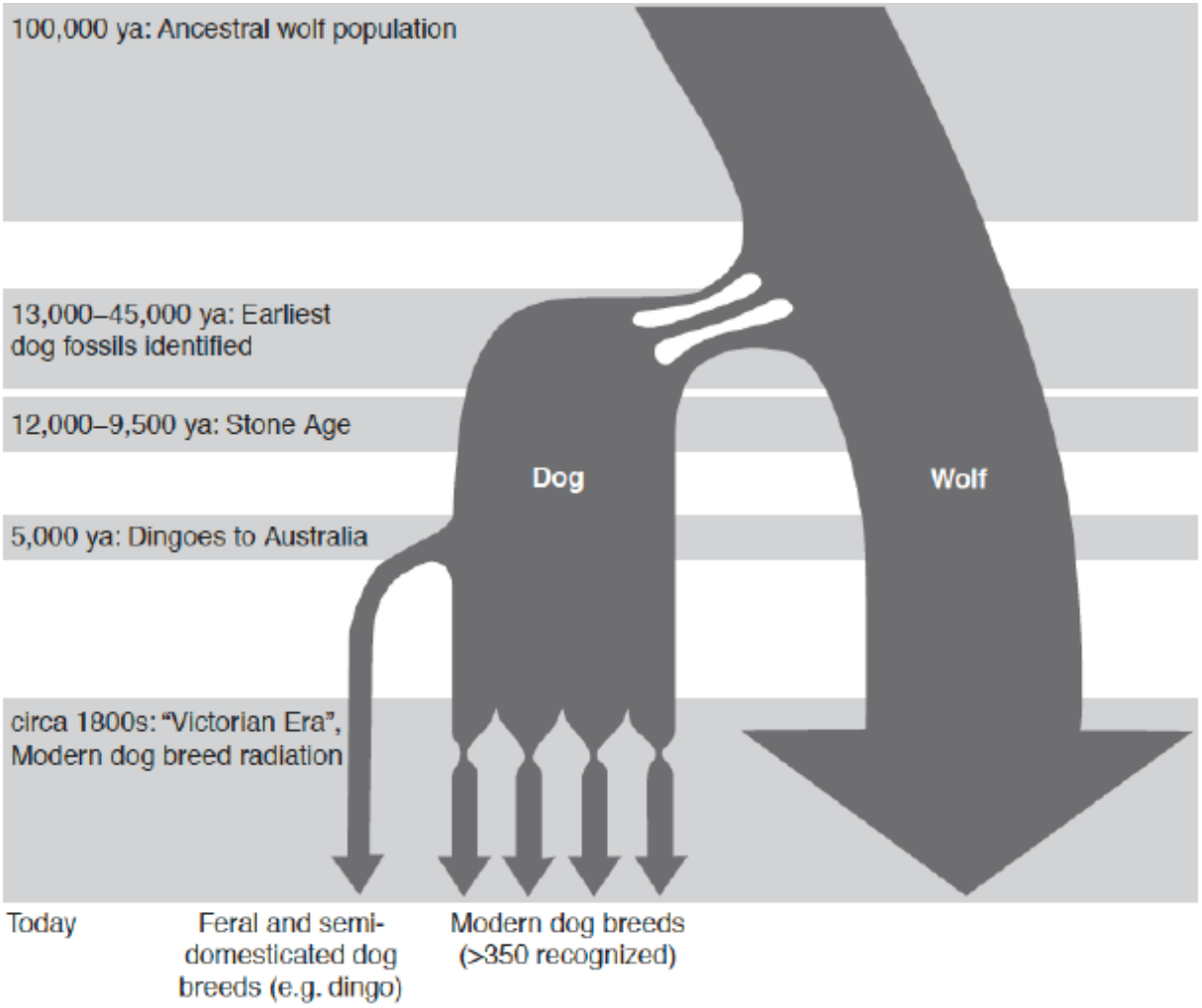


Figure 3. Arbre phylogénétique (Source VonHoldt et Driscol 2017)

2. METHODES

a. Participants à la recherche et aspects règlementaires

Selon les projets de cette recherche doctorale, différents participants ont été recrutés. Sur l'ensemble de ce travail, 109 personnes avec épilepsie ont participé à un ou plusieurs protocoles. Ces personnes ont été recrutées par différents moyens : 1) via des annonces internet sur des sites d'associations de malades, 2) sur recommandation médicale (CHU de Rennes et CHRU de Nancy), et 3) via l'association Handi'Chiens et sa liste de bénéficiaires.

En dehors des personnes recrutées par internet pour lesquelles la vérification n'était pas possible, toutes les personnes avaient un diagnostic établi d'épilepsie et ne présentaient pas de crises non-épileptiques (facteur d'exclusion). En particulier, les personnes recrutées par le biais de recommandation médicale du CHRU de Nancy et de la liste de bénéficiaires d'Handi'Chiens étaient sujettes à des crises fréquentes, condition *sine qua none* pour obtenir un chien d'assistance et requise

pour participer à nos études de façon à optimiser le temps des participants et homogénéiser nos populations d'étude.

Avec l'entrée en vigueur de la loi Jardé (2016), une attention toute particulière a été portée à l'aspect règlementaire. Pour l'étude impliquant la personne humaine (enregistrements EEG couplés à des enregistrements vidéo à domicile, ARTICLE 7), nous avons créé un dossier pour le Comité de Protection des Personnes, dans le cadre de recherches interventionnelles (à risques et contraintes minimes), et avons obtenu un avis favorable du CPP Sud Méditerranée 5 le 07/03/2019 (N°2018-A01499-46) (cf Annexe). Dans le cas de l'étude impliquant un questionnaire (ARTICLE 2), celui-ci a été enregistré auprès du Correspondant Informatique et Liberté de l'Université de Rennes 1 (CIL –N°2017-DN-002). Le questionnaire impliqué dans l'ARTICLE 6 est interne à Handi'Chiens et anonyme, inclus désormais dans la routine d'attribution des chiens d'assistance, et n'a donc pas nécessité d'enregistrement. Les vidéos utilisées dans le cadre de la proposition méthodologique (CHU de Rennes) entraient dans le cadre d'une étude rétrospective, pilote et étaient anonymes. Cette utilisation en interne, sans accès direct aux données médicales (sélection des patients faite par un médecin habilité de l'hôpital) n'a pas nécessité d'autre autorisation particulière que les précautions citées. Enfin, le protocole d'échantillonnage d'odeurs (ARTICLES 3, 4 et 5) a été approuvé par le comité de l'OHS de Lorraine et, étant non invasives, les personnes ont simplement eu à donner leur consentement écrit à leur participation ou à celle de leur enfant avant de participer. Un avis a été demandé aux délégué(e)s à la protection des données du CNRS qui ont confirmé la validité de cette démarche.

b. Animaux et sites d'étude

Le comité d'éthique animale de Rennes a été consulté pour les études impliquant les animaux et a confirmé qu'il n'était pas nécessaire de demander une autorisation pour réaliser ces études étant donné leur caractère non-invasif et qu'elles n'affectaient pas le bien-être des chiens (lettre du Comité d'éthique pour l'expérimentation animale datée du 14 novembre 2017). Trois études (ARTICLES 3, 4 et 7) ont impliqué des observations ou des tests avec 19 chiens (nombre total), sur trois sites différents. Tout d'abord, 5 futurs chiens d'assistance de Medical Mutts ont été testés dans les installations de cette organisation (Indianapolis, Indiana, Etats-Unis). Il s'agissait de chiens entrainés sur de la discrimination d'odeur, 3 femelles et 2 males, de races diverses, âgés de 2 à 5 ans (moyenne = 2.9 ans). Ensuite, 12 chiens de compagnie ont participé aux recherches (6 femelles et 6 males, âge moyen = 3.1 ans, races diverses), dans une salle de la Station Biologique de Paimpont. Ces chiens vivaient avec leur(s) propriétaire(s) qui ont volontairement emmené leur chien sur site pour cette étude. Les propriétaires ont signé un formulaire de consentement pour participer à l'étude. Enfin, une chienne de compagnie (croisée, âgée de 10 ans) et un chien de l'association Handi'Chiens (Labrador, âgé de 3 ans) pour personne épileptique ont été observés au domicile de leurs propriétaires dans le Loiret.

c. Méthodes de travail utilisées

Afin d'explorer la question de recherche de cette thèse, soit celle du chien d'aide pour personne épileptique, une pluralité d'approches a été utilisée. Ainsi ce travail s'est caractérisé par l'utilisation de méthodologies issues de différentes disciplines (notamment l'éthologie avec des observations en condition habituelle, la psychologie avec des expérimentations standardisées, ou encore la chimie analytique) et a permis le développement de méthodes innovantes (en particulier aux Chapitres 4 et 6). Les caractéristiques plus détaillées propres à chacune des études seront développées dans les chapitres correspondants. Ici, nous revenons sur les choix méthodologiques effectués.

i. Revue de littérature : l'outil PRISMA

Etant donné la multitude de rapports anecdotiques dans le domaine de la présente question de recherche, il nous est apparu important de réaliser une revue de la littérature pour faire un état des lieux de ce que l'on sait et surtout, de la fiabilité des preuves. Une revue de *scope* a semblé être la forme la plus appropriée puisqu'elle est construite pour répondre à des questions plus larges que celles posées par une revue systématique (plutôt liée à l'efficacité d'un traitement ou d'une intervention), en l'occurrence faire la somme des connaissances dans ce domaine et évaluer le niveau de preuve (Peters et al., 2015). En vue de répondre à ces questions, une revue de *scope* suit une approche de revue systématique ainsi que, dans notre cas, les lignes de conduite PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) (Moher et al., 2009). Cet outil a été créé par un consortium de chercheurs dans le but d'améliorer la méthodologie ainsi que la qualité et la transparence des synthèses. Il consiste majoritairement en une *checklist* d'items d'intérêt (cf ANNEXE). On trouve, par exemple, dans la liste d'items à vérifier : (a) dans le titre, identifier la recherche comme étant une revue de *scope*, ou encore (b) indiquer le nombre de sources examinées, évaluées sur leur éligibilité et incluses dans la revue, ainsi que (c) les raisons d'exclusion à chaque étape. De fait, nous avions initialement identifiés 1053 articles à la première étape pour n'en retenir que 5 au final pour cette revue (pour les détails, voir ARTICLE 1).

ii. Questionnaires

Bien que quelques questionnaires aient déjà été utilisés dans la littérature pour explorer la question des chiens d'aide pour l'épilepsie (Catala et al., 2018), nous avons créé notre propre questionnaire qui tient plus spécifiquement compte du comportement du chien et de son contexte. Ceci étant, il a été créé sur la base des questionnaires existants (Dalziel et al., 2003; Kirton et al., 2004; Martos Martinez-Caja et al., 2019) de façon à permettre une certaine comparabilité avec les études précédentes. En plus de ce qui est classiquement fait, c'est-à-dire recueillir les caractéristiques du chien, celles de la personne, et le type d'épilepsie voire la fréquence des crises, nous avons souhaité aller plus loin en recueillant les informations des personnes et de leurs chiens à travers différents prismes d'intérêt: le

comportement d'alerte du chien ainsi que son contexte d'émission, ses caractéristiques (sexe, âge etc.), les caractéristiques de la personne et de son épilepsie, mais aussi la personnalité des chiens et enfin la relation entre la personne et son chien. La structure du questionnaire est détaillée au chapitre 3.

Pour ces deux derniers points (personnalité et relation), nous avons repris deux questionnaires validés dans la littérature et classiquement utilisés à ces fins respectives : le *Monash Canine Personality Questionnaire-Revised* (MPCQ-R) (Ley et al., 2009) ainsi que le *Monash Dog-Owner Relationship Scale* (MDORS) (Dwyer et al., 2006). Ces deux questionnaires ont été développés par des chercheurs de l'Université Monash (Australie) et font partie des outils les plus utilisés dans leurs domaines. Par exemple le MDORS est considéré comme étant l'instrument le plus robuste pour mesurer la relation humain-chien, en particulier sur la perception humaine de la relation (Payne et al., 2015). Il a notamment été testé pour sa validité et sa fiabilité (Dwyer et al., 2006). Le principal point qui peut être reproché à cet outil est justement ce biais humain pouvant exclure certains facteurs relatifs au chien comme son bien-être émotionnel. Dans notre cas, ce questionnaire adresse les questions qui nous intéressent pour explorer la relation humain-chien avec la perception de l'humain dont nous tenons compte, et qui est de toute évidence difficile à effacer par des approches via questionnaire (pour une revue (Payne et al., 2015)). De son côté, le MCPQ-R est aussi une référence pour l'évaluation de la personnalité du chien, avec 5 différentes échelles basées sur le modèle des *Big Five* (Goldberg, 1990) pour l'évaluation de la personnalité humaine (ouverture, conscience extraversion, agréabilité, névrosisme). Du fait de ces 5 échelles, il mesure la personnalité de façon assez générale comparée à d'autres questionnaires existants (par exemple le C-BARQ (Hsu and Serpell, 2003)) qui ont l'avantage de détailler davantage certains aspects mais qui sont plus longs à remplir (78 questions et 14 facteurs pour le C-BARQ contre respectivement 26 et 5 pour le MDPQ-R). Le MDPQ-R étant approprié dans le fond comme dans la forme pour ce projet, c'est le choix méthodologique que nous avons fait.

Après une prise de contact avec différentes associations de malades telles que Epilepsie France ou Paratonnerre, la diffusion s'est faite via les réseaux sociaux sur leurs pages respectives de façon à maximiser les chances d'avoir des réponses de notre population cible : les personnes épileptiques vivant avec un chien, qu'il alerte, réponde ou ne présente aucun comportement spécifique relatif aux crises. Le questionnaire a été mis en ligne sur la plateforme Limesurvey via un service administré par l'Université de Rennes 1 de façon à garantir la sécurité des données. Ces données sont présentées dans l'ARTICLE 2.

Nous avons également utilisé deux instruments classiques dans leurs domaines dans le Chapitre 5 (ARTICLE 6), le SF-36 (*The Short Form Health Survey* (pour une revue : Lins & Carvalho, 2016)) et le SSQ

(*Seizure Severity Questionnaire* (Cramer et al., 2002)). Nous avons sélectionné le SF-36 pour sa facilité d'administration (il est rempli en moyenne en 10min (Andresen and Meyers, 2000)) et son aspect global sur la qualité de vie de la personne, il est en particulier considéré comme étant l'instrument générique le plus couramment utilisée pour mesurer la qualité de vie (de Haan Rob J., 2002). Le SSQ a été sélectionné pour sa spécificité sur l'épilepsie, comprenant la problématique des crises et les points qui ont le plus d'impact selon la personne. Ces deux questionnaires sont largement utilisés et auto-administrés, ils ont été utilisés dans leurs versions françaises.

Une limite cependant à l'utilisation de plusieurs questionnaires additionnés est que la complexité qui en résulte justifie que l'on interroge la capacité des répondants, en particulier des patients épileptiques, à comprendre les questions et à y répondre de façon appropriée. Bien qu'une partie des questionnaires ait été remplie en compagnie d'un soignant ou d'un proche, ça n'a pas pu être possible pour la totalité des répondants et est à prendre en compte dans l'interprétation des résultats.

iii. Tests expérimentaux

Il existe de multiples méthodes pour évaluer les capacités olfactives du chien. Parmi les principales, on retrouve le *line-up* ou parade d'identification dans un contexte de *matching-to-sample* (i.e. reconnaitre l'échantillon semblable à celui qui est donné en référence), qui est classiquement utilisé, qu'il s'agisse d'un contexte policier, militaire ou encore biomédical. Cette technique est même considérée comme standard dans un cadre judiciaire (Marchal et al., 2016; Schoon and Haak, 2002). Elle consiste en la présentation d'un échantillon « cible » au chien (il peut s'agir d'un objet retrouvé sur une scène de crime par exemple), qui doit ensuite parcourir les échantillons proposés un à un jusqu'à trouver une correspondance (dans ce cas, un échantillon du suspect). A ce moment, le chien doit présenter un comportement appris qui notifie la réponse (i.e. marquage, par exemple : s'assoir, se coucher, rester sans bouger devant l'échantillon) (Figure 4).

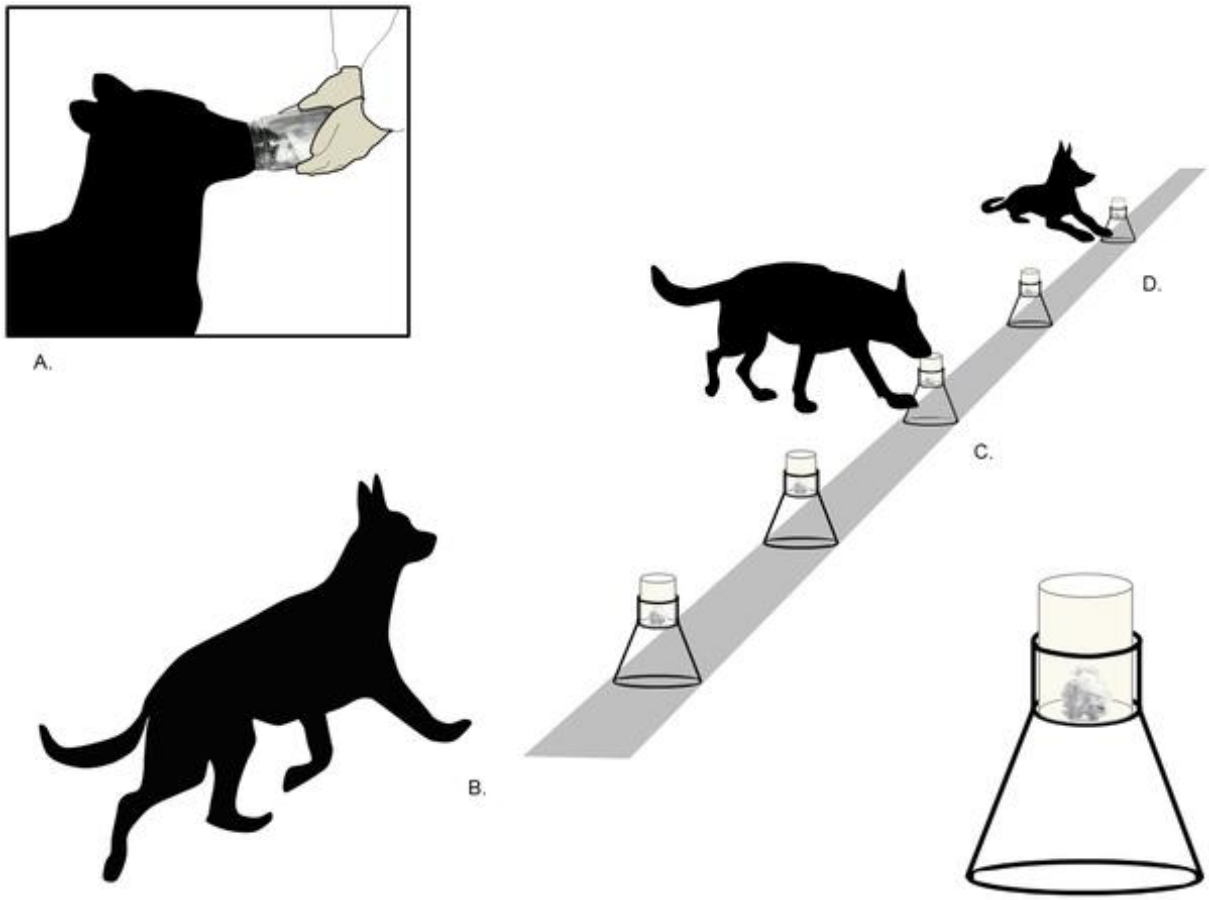


Figure 4. Illustration d'une tache de line-up en matching-to-sample (A). Source (Marchal et al., 2016).

Le problème principal soulevé par des auteurs à propos de ce protocole est qu'il repose largement sur la mémoire de travail du chien, davantage que sur ses capacités discriminatives. Or, la mémoire de travail a une capacité de stockage limitée, elle permet un maintien temporaire de l'information et est sujette aux interférences (Nairne, 2002). L'information dans la mémoire de travail après l'inspection de chaque échantillon ajoute des interférences. Puisque ceci est fait séquentiellement dans une recherche de généralement six contenants, il est logique d'imaginer qu'au moment où le chien inspecte les cinquième et sixième échantillons, il peut ne pas se souvenir des caractéristiques de l'indice ou de l'échantillon initial. En l'occurrence, une étude sur deux chiens entrainés a montré que si la position de la cible était proche du début de la ligne (position 1 ou 2), la précision (i.e. la valeur prédictive positive, soit la proportion des marquages des échantillon cibles parmi tous les marquages) était haute (>90%). En revanche, pour une cible en position 5 ou 6 la précision diminuait significativement (<40%). Si l'échantillon cible se trouve en position 6, le chien a moins de 15% de chances de l'identifier correctement (Gadbois and Reeve, 2014). De même, il a été montré chez l'humain qu'utiliser un grand nombre de contenants dans une tache de *line-up* compromettait la performance d'identification olfactive (Alho et al., 2016), ainsi que visuelle (Meissner et al., 2005) et auditive (Yarmey, 1994, 2007).

D'autres types de tâches existent : elles sont basées sur des méthodes d'entrainement en discrimination qui, soit demandent un trop grand nombre d'essais, par exemple : 80 essais consécutifs sur une journée (Reeve et al., 2019), soit rendent le transfert d'apprentissage compliqué pour les chiens et ont tendance à en faire des chiens monovalents ou spécialistes d'une seule odeur, ce qui ne pouvait être le cas des chiens que nous avons étudié.

Une façon de s'affranchir du problème soulevé pour le *matching-to-sample* a été l'utilisation d'une tâche de type *line-up*, mais sans présentation d'indice au préalable. Durant leur entrainement, les chiens ont appris que l'odeur de crise était saillante (apprentissage associatif, *imprinting*) et qu'il fallait présenter un comportement spécifique quand celle-ci était présentée (i.e. marquage). En situation de test, aucune odeur cible n'est présentée au préalable, le chien doit aller explorer chaque échantillon et présenter le marquage sur une odeur qui porte les spécificités d'une odeur de crise comme il l'a appris précédemment. Cela a aussi l'avantage de faciliter la généralisation aux odeurs d'autres personnes. Ce protocole a déjà été validé dans un autre contexte de pathologie (i.e. diabète) (Hardin et al., 2015)

Nous avons fixé à 7 le nombre de contenants pour être dans la moyenne haute du nombre de contenants utilisés dans ce type de tâche de façon à vérifier la précision d'une discrimination (Jezierski et al., 2016). Dans leur entrainement, les chiens éduqués par Médical Mutts vont en général jusqu'à 3 ou 4 pots, cela représentait donc une étape supplémentaire. En général, cette méthode permet une tâche plus « écologique » pour le chien, avec un nombre d'essai cohérent et sans fatigue excessive des chiens. Le design expérimental étant détaillé dans le chapitre correspondant, nous ne reviendrons pas sur ce point dans cette partie. Cette méthode a en revanche un inconvénient par rapport à des présentation d'échantillons un par un au chien avec un paradigme oui/non et une réponse spécifique du chien pour le oui comme pour le non, c'est qu'il n'est pas possible de calculer un réel « vrai négatif » dans le sens où le chien aurait dit « non » devant un échantillon « non cible ». En effet ici on ne peut compter ce « non » que comme une absence de comportement « oui » (i.e. de marquage), ce qui complexifie l'interprétation, sans pour autant la rendre impossible.

Il faut noter que les personnes (éducateurs, expérimentateurs) étaient hors de la pièce lors des essais, de façon à éviter un effet « Clever Hans » et donc d'influencer la réponse des chiens. De plus, les localisations des différents échantillons étaient prédéterminées au hasard avant les tests. L'ARTICLE 4 impliquant, au contraire du 3, des chiens de compagnie, les propriétaires étaient présents dans la pièce mais non informés des localisations des échantillons.

iv. Analyses chimiques

Afin de confirmer et de valider les observations faites via les autres méthodes, nous avons ici choisi de nous détacher des techniques habituellement employées dans le domaine du comportement animal. L'objectif étant de pouvoir observer une différence entre des odeurs prises dans différents contextes, l'utilisation de techniques issues de la chimie analytique s'est imposée comme choix méthodologique.

Les techniques d'intérêt reposent sur la **spectrométrie de masse**, il s'agit d'une technique d'analyse qui permet la détermination des masses moléculaires des composés analysés ainsi que leur identification et leur quantification. Elle est fondée sur la séparation et la détection d'ions formés dans une source d'ionisation, ions qui proviennent de la molécule à analyser (Menet, 2011).

Avant une analyse en spectrométrie de masse, il est possible d'appliquer des techniques **séparatives** ou **non séparatives**. Dans le cas des techniques séparatives, telle que la chromatographie, le temps d'analyse est déterminé par le temps nécessaire à la préparation de l'échantillon et la durée du cycle de chromatographie. Le traitement de l'échantillon, qui comprend habituellement des étapes séparatives, prend souvent beaucoup de temps et constitue une source fréquente d'erreurs. Lorsque des techniques non séparatives sont utilisées, le temps d'analyse est raccourci et le délai de prise de décision est réduit. Cependant cela peut avoir pour conséquence une augmentation des seuils de détection et, dans certaines situations, le traitement des données nécessite des techniques chimiométriques pour extraire les informations contenues dans le profil. Néanmoins, il ne s'agit pas d'un inconvénient majeur, car une fois les modèles développés, ils peuvent être utilisés de façon routinière (pour une revue axée en particulier sur les techniques non séparatives (Casas-Ferreira et al., 2019).

Afin de limiter le traitement et les manipulations sur les échantillons, ainsi que d'optimiser le temps pour cette étude exploratoire, nous nous sommes logiquement dirigés vers des techniques non séparatives, en l'occurrence la **SIFT-MS** (*Selected Ion Flow Tube Mass Spectrometry* ou spectrométrie de masse par flux d'ions sélectionnés). Il s'agit d'une forme de spectrométrie de masse directe qui analyse les composés organiques volatiles (COV) dans l'air avec en général des seuils de détection en ppt (*part per trillion*), ce qui correspond aux seuils retrouvés chez les chiens (Walker et al., 2006). Une analyse quantitative, en temps réel, est réalisée en appliquant une ionisation chimique douce et contrôlée sans recourir à la préparation et la pré-concentration d'échantillon, ni à la chromatographie (pour une revue sur la SIFT-MS (Smith and Španěl, 2005)).

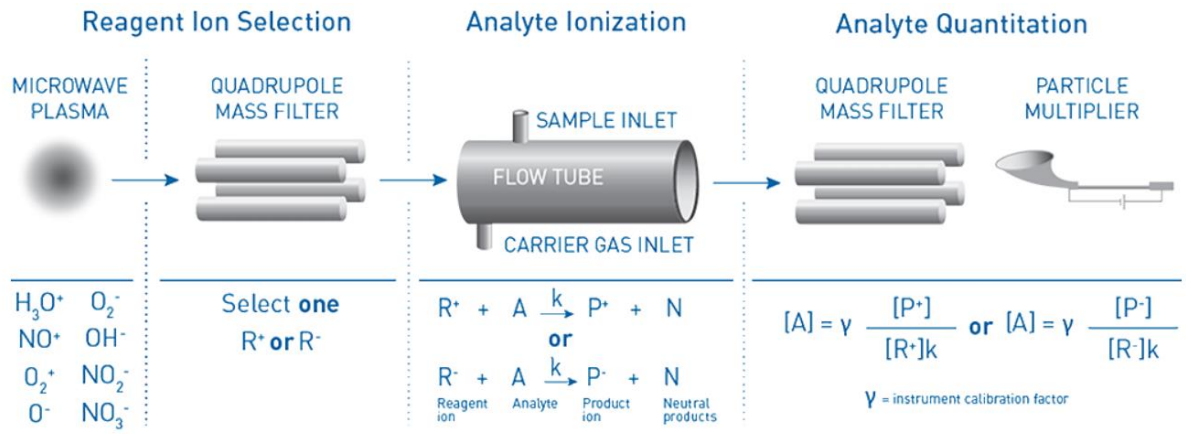


Figure 5; Représentation schématique du fonctionnement SIFT-MS, source : Syft Technologies Ltd.

C'est un processus en trois étapes (Figure 5) :

1) **Génération et sélection des ions réactifs**. Les huit ions réactifs de la technique SIFT-MS : H_3O^+, NO^+, O_2^+, O^-, O_2^-, OH^-, NO_2- et NO_3^- sont tous formés par des décharges de type micro-onde à travers de l'air sec ou humide. L'ion réactif de choix est alors sélectionné par un filtre de masse quadripolaire.
2) **Ionisation du composé.** L'ion réactif sélectionné est injecté dans un tube à flux et son excès d'énergie est enlevé par les collisions avec le gaz porteur. L'échantillon est alors introduit avec un débit connu et les composés réactifs qu'il contient sont ionisés par l'ion réactif pour former des ions caractéristiques du produit.
3) **Détection et quantification du composé**. Les ions produits et les ions réactifs inutilisés sont orientés vers un second filtre quadripolaire qui vient filtrer les molécules selon leur rapport masse sur charge (m/z). En utilisant la bibliothèque de produits Syft, le logiciel calcule instantanément la concentration de chaque composé.

Ce processus peut donc être résumé ainsi : L'échantillon est ionisé grâce à la création préalable d'ions connus qui sont bombardés sur l'échantillon (dit ionisation secondaire) et forment des ions caractéristiques du produit. Ces ions, ainsi que les résidus d'ions primaires, sont ensuite analysés en concentration ainsi qu'en rapport masse sur charge permettant de connaitre les composés ainsi que leur concentration.

Parmi les techniques non séparatives la SIFT-MS a été choisie pour sa rapidité d'analyse, la possibilité de passer les échantillons sans avoir besoin de préparation (notamment de solvant(s), ce qui aurait été nécessaire dans le cas d'une analyse en head-space (HS-MS, ou HS-SPME-MS) par exemple), et parce que c'est une technique classiquement utilisée pour l'analyse d'échantillons issus d'haleine (Spaněl and Smith, 2011) notamment, donc pouvant gérer le type d'échantillon que nous avions (haleine et

COV de différentes parties du corps : paume des mains, nuque, front). Elle est aussi adaptée à notre design expérimental puisqu'elle a été proposée pour faire des distinctions entre patients sains et malades dans d'autres contextes (Hicks et al., 2015).

Différentes approches méthodologiques sont rendues possibles par ces techniques, notamment les approches **ciblées**, qui visent à obtenir des informations au sujet de composés individuels et **non ciblées**, qui sont utilisées afin d'obtenir l'empreinte ou profil de l'échantillon dans le but de le classifier par rapport à d'autres. Il faut souligner que les analyses ciblées et non ciblées sont étroitement liées et non exclusives, il est possible, après avoir détecté la possible structure des données, de classifier les échantillons et aussi d'obtenir des informations quantitatives. Afin de répondre à nos objectifs, c'est une approche non ciblée qui a été utilisée, décrite dans le chapitre 4.

v. Electroencéphalographie

L'article correspondant (ARTICLE 7) consistant en un développement méthodologique, les choix le concernant sont discutés et décrits dans le chapitre en question.

d. Considérations statistiques

Parmi les protocoles utilisés, certains ne permettaient pas un contrôle parfait des effectifs des groupes, tant sur certaines variables indépendantes (e.g. genre ; conséquence du *sex ratio* déséquilibré dans l'épilepsie) que sur des données obtenues lors des observations (e.g. le fait d'aller ou non explorer un contenant pour un animal de compagnie). En conséquence, en comparaison avec une approche purement expérimentale, une telle approche n'a pas permis de planifier *a priori* les effectifs des groupes considérés pour les analyses.

De plus, dans la plupart des études, les effectifs sont relativement modestes, pour des contraintes pratiques notamment liées à la survenue aléatoire des crises d'épilepsie et de la rareté de chiens spécifiquement entrainés dans ce domaine, à l'étranger comme en France. De fait, la majorité des analyses statistiques effectuées reposent sur des approches non-paramétriques (Siegel, 1956) et par permutations (Fisher, 1935).

Enfin, des analyses descriptives telles que des analyses factorielles ou des classifications hiérarchiques ont pu être effectuées. Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen des logiciels XLSTAT (Addinsoft, 2019) et R (Team, 2019) avec un seuil de significativité de 0,05.

III. CHAPITRE 3 – PROFILS COMPORTEMENTAUX DES CHIENS D'ALERTE

1. INTRODUCTION

Le but de la sélection, de chiens comme de bénéficiaires, est de maximiser les chances que a) le chien parvienne jusqu'à la fin du programme d'entrainement (e.g. Batt et al., 2008) et b) qu'une fois constituée, la dyade permette à la personne bénéficiaire d'améliorer son quotidien (i.e. « aménagement raisonnable » par rapport à son handicap) (U.S. Department of Justice (DOJ)., 2011). Or, nous avons vu en Introduction Générale, et plus particulièrement dans la revue de littérature, que, dans le contexte de l'épilepsie, les caractéristiques associées aux chiens d'alerte de crise sont, à ce stade, imprécises. Sans appui scientifique robuste, des organisations recommandent par exemple, l'utilisation de chiens au tempérament sensible à anxieux (Gonzalez, 2012), ou d'autres, des chiens dits « gourmands » et « pots de colle » (Jennifer Cattet, PhD, propriétaire de Medical Mutts, *communication personnelle*, 2018). Même les critères de sélection des futurs bénéficiaires (e.g. nombre minimal de crises par mois, type d'épilepsie) sont variables selon les organisations remettant des chiens d'alerte. Ils sont définis de façon non empirique en fonction des croyances des éducateurs sur l'influence que ces facteurs pourraient avoir sur la capacité de prédiction du chien. Par exemple, une organisation anglaise, Support Dogs (Brown & Goldstein, 2011), demande aux possibles bénéficiaires un seuil minimal de crises fixé à 10 par mois, considéré comme suffisant pour que le chien ait de multiples expositions et donc de multiples occasions d'apprendre à les reconnaitre puis à les anticiper. Sur cette même base non empirique, présenter certains types de crises est un critère d'exclusion pour cette même organisation (i.e. absences, focales, etc).

Afin d'étudier les caractéristiques dans une population (humaine comme canine) non biaisée par une sélection préalable d'organisations éduquant des chiens d'assistance, nous avons souhaité nous intéresser ici aux chiens de compagnie alertant spontanément les crises d'épilepsie de leurs propriétaires. Une étude récente s'est essayée à apporter une réponse à cette question (Martos Martinez-Caja et al., 2019), concluant notamment que la plupart des participants rapportaient des changements comportementaux chez leur chien de compagnie avant la crise (e.g. se tenir près de la personne et lécher le visage ou les poignets). Mais dans un contexte de rareté des données, couplé à l'aspect controversé du chien d'alerte, nous avons jugé nécessaire de tenter de répliquer l'étude en question. En effet, la reproductibilité des résultats est à la base de la méthode scientifique et apparait cruciale dans ce contexte. Aussi, nous avons diffusé un questionnaire similaire au sein d'associations de patients avec épilepsie en France afin de caractériser le chien d'alerte pour l'épilepsie, la personne avec épilepsie propriétaire de ce chien, ainsi que le contexte de l'alerte dans le but d'en explorer les mécanismes. Enfin, des outils standardisés, le Monash Canine Personality Questionnaire-Revised (MPCQ-R) (Ley et al., 2009) ainsi que le Monash Dog-Owner Relationship Scale (MDORS) (Dwyer et al.,

2006), ont été utilisés pour étudier des aspects de personnalité du chien et de la relation humain-chien perçue par la personne.

2. SYNTHESE DE L'ARTICLE 2

Questions

Dans un contexte où les données sont rares, le niveau de preuve relativement faible, et dans un sujet où la subjectivité représente un biais non négligeable, il apparait important de préciser les résultats de la littérature, de vérifier leur répétabilité et de pousser plus loin les recherches. Ainsi, on peut se demander quelles sont les caractéristiques d'un chien de compagnie qui alerte spontanément les crises d'épilepsie. Dans quel contexte ces alertes ont lieu et à travers quels comportements elles se définissent ? Peut-on établir un profil du chien comme du propriétaire, ou même de relation, différenciant les groupes de « chiens qui alertent » et « chiens qui n'alertent pas » ? Enfin, est-ce que nos résultats, sur une population différente, corroborent les résultats de la littérature ?

Méthodes

En nous appuyant sur la littérature existante, nous avons développé un questionnaire à destination des personnes épileptiques propriétaires de chien. Le questionnaire a été diffusé par voie électronique et disponible sur un site sécurisé. Nous avons obtenu 72 réponses valides (e.g. questionnaire complet). Les questions portaient sur les comportements du chien en relation à la crise d'épilepsie, le contexte d'émission des comportements d'alerte, le profil (e.g. sexe, âge, race) du chien, celui de la personne, de son épilepsie, ainsi que la personnalité du chien (outil MCPQ-R) et la relation entre le chien et la personne (outil MDORS).

Résultats/Discussion

Le profil des chiens et des personnes ne semble pas varier selon que le chien présente ou non des comportements d'alerte. Les principaux comportements d'alerte identifiés par les propriétaires correspondent à ceux décrits dans la littérature, soit, pour les plus fréquents : rester proche, fixer du regard et gémir. Les circonstances dans lesquelles l'alerte de la crise n'a pas lieu impliquent majoritairement la distance entre le chien et la personne, la nuit, et une barrière physique opaque (e.g. mur). A l'aide de l'outil MCPQ-R, et par comparaison avec les chiens qui n'alertent pas, les chiens qui alertent sont décrits comme ayant des niveaux plus élevés en Motivation, Focus à l'entrainement, et plus bas en Névrosisme. Enfin les scores globaux de qualité de relation étaient différents entre ces deux populations de chiens, avec des scores plus hauts pour les personnes ayant des chiens qui alertent. En outre, ces derniers ont été évalués par leurs propriétaires comme présentant des « coûts perçus » plus faibles et une « proximité émotionnelle » plus haute.

Conclusions

Nous mettons en évidence que des idées reçues dans la sélection des personnes bénéficiaires de chiens d'assistance sont erronées puisqu'il ne semble pas y avoir de type de crise ou d'épilepsie favorisant l'alerte. Cette étude amène aussi à repenser la sélection des chiens d'assistance. Par exemple, dans cette population non biaisée par une sélection ou un entrainement particulier, les chiens « sensibles » ne sont pas le type de chien qui exprime des comportements relatifs aux crises. Plus largement, nos résultats valident les résultats obtenus dans d'autres études.

ARTICLE 2 : Y a-t-il un profil du chien d'alerte spontané? Enquête auprès de français épileptiques.

Manuscrit publié 5 février 2020 dans Animals

Is there a profile of spontaneous Seizure-Alert Pet Dogs? A survey of French people with epilepsy

Amélie Catala1,2*, Patrick Latour3, Hugo Cousillas1, Martine Hausberger1, Marine Grandgeorge1

animals

MDPI

Article

Is there a Profile of Spontaneous Seizure-Alert Pet Dogs? A Survey of French People with Epilepsy

Amélie Catala [1,2,*], Patrick Latour [3], Hugo Cousillas [1], Martine Hausberger [1] and Marine Grandgeorge [1]

[1] CNRS, EthoS (Éthologie animale et humaine)-UMR 6552, Univ Rennes, Normandie Univ, F-35000 Rennes, France; hugo.cousillas@univ-rennes1.fr (H.C.); martine.hausberger@univ-rennes1.fr (M.H.); marine.grandgeorge@univ-rennes1.fr (M.G.)

[2] Association Handi'Chiens, 13 Rue de l'Abbé Groult, Paris, France

[3] Etablissement Médical de la Teppe, 25 Avenue de la Bouterne, 26600 Tain-l'Hermitage; patrick.latour@teppe.org

* Correspondence: amelie.catala@gmail.fr

Received: 29 December 2019; Accepted: 4 February 2020; Published: date

Simple Summary: Very little is known about dogs that could alert their owner of an impending epileptic seizure. Here, we explored the profiles of untrained dogs that spontaneously show seizure-related behaviors. Using a self-reporting questionnaire, we found that these dogs do not have a particular profile (e.g., sex, breed, age, epilepsy of the owner), but bonding is perceived as better when the dog alerts compared to a dog who does not alert. Personality traits helped discriminate between these two types of dogs; seizure-alert dogs were scored higher for Motivation, Training Focus and lower in Neuroticism than non-alerting dogs. In addition, we reported alert-related behavior characteristics (e.g., the dogs that alerted the more frequently stayed close and stared at their owner when he/she had a seizure). Our results are in line with the existing literature and help further the understanding of seizure-alert dogs. In particular, we suggest that some personality traits could be a basis for the selection of future assistance dogs.

Abstract: Despite controversies and the lack of research, dogs are empirically selected and trained to perform as service dogs, in relation to the dogs' and future owners' characteristics. We assessed the characteristics of both humans and dogs in an unbiased population (not selected or trained) of spontaneous seizure-alert by pet dogs and investigated whether we could replicate previous findings. We addressed a self-reporting questionnaire to French people with epilepsy. We analyzed the general characteristics of the humans and pet dogs and their behaviors that could alert their owner before a seizure. In addition, we used the Monash Canine Personality Questionnaire refined to evaluate pet dogs' personality through five different traits, and the Monash Dog-Owner Relationship scale to assess human–dog relationships. In line with previous reports, we found no particular factor, either pet-, people- or epilepsy-related that could be associated with the presence or absence of alert behaviors. Alert behaviors and circumstances were explored and three different alert patterns emerged. In terms of personality, seizure-alert pet dogs scored significantly higher than non-alerting dogs for the traits "Motivation" and "Training Focus" and lower for "Neuroticism". The owner–dog bond score was significantly higher for seizure-alert dogs than for non-alerting dogs.

Keywords: seizure-alert dog; service-dog; epilepsy; seizure detection; human–dog relationship; dog personality

1. Introduction

Recognition of the value of animal companionship for human health is growing [1,2]. The numbers and roles of service dogs are expanding globally [3]. According to US legislation, a "service dog" is a dog trained individually to perform tasks for the benefit of an individual with a disability [4]. Many roles for dogs have emerged, such as guides for blind people, mobility assistance, or detection of hypoglycemia episodes (e.g., Hardin, Anderson, and Cattet [5]; Rooney, Morant, and Guest [6]).

More recently, there has been an interest in service dogs that could help people with epilepsy called seizure dogs [7]. These dogs can have two roles: to alert their owner of an impending seizure (i.e., seizure-alert dogs, SAD), and/or to demonstrate specific behaviors during or immediately after a seizure (i.e., seizure-response dogs, SRD). Although charity organizations specifically train dogs for those purposes, pet dogs (i.e., without specific training) have been reported to present such behaviors. However, at present, there has been no direct scientific observation of a dog's behavior alerting an epileptic seizure [7,8]. It is also unknown what the dogs could perceive during a pre-ictal period [9–11]. In this context, most trainers select dogs that show an increased interest toward humans and are motivated by play or food, facilitating training as a service dog. Other organizations select future service dogs on the basis of their temperament, choosing in particular dogs that have a natural tendency to be anxious, as it is believed that anxiety makes them "worry" about their handler having a seizure [12].

In fact, there are two issues concerning dogs for people with epilepsy: their ability to perceive something, and their facility to indicate their discrimination non-ambiguously. In this respect, the relationship established between a dog and its owner is a potentially important issue. Moreover, recently, we (Catala et al. 2019) showed that trained dogs can discriminate a "seizure odor" from the same person's body odors sampled in other contexts. This demonstrates that there is a potential for dogs to use olfactory cues for detection. However, it is still unknown whether olfactory cues are the sole sensory ability used.

Since alert displays may also be performed by dogs outside the time frame of a seizure and also by untrained pet dogs, a major issue is whether all dogs are able to discriminate seizure odors reliably. It is important to evaluate dog traits that might potentially be important to convey efficiently that they have discriminated.

Pet dogs that had acquired alert and/or response behavior spontaneously are especially interesting in this respect. Four studies reported characteristics of such pet dogs through questionnaire studies. The earliest study [13] reported that out of 29 subjects who owned dogs, 9 said that their dogs responded to a seizure, and three of these nine dogs were reported to exhibit alert behaviors. These pet dogs demonstrated "attention-getting" behaviors towards their owners approximately three minutes before the start of a seizure [11] (10 seconds to 5 hours): they whined, paced in front of or around the person, barked or stared at the person. The authors did not find any age, breed, sex or size effect on the propensity to perform SAD/SRD behaviors. Kirton [11] found similar proportions of alert and response pet dogs in a study of 48 families; they found that more larger (>18 kg) and female (80%) dogs presented SAD behaviors, representing a large variety of breeds (n = 8). There was a median sensitivity of 80% (i.e., proportion of a seizure being alerted) and no false alert. Alert occurred during the first seizure in 60% of the families and developed within a month for the rest. In this study, the reported alert behaviors were, amongst others: sitting on the person and preventing her/him to stand up, pushing the person away from stairs and licking his/her feet. These observations converge with those reported by Pinikahana and Dono [14] on the basis of 12 respondents' answers: the pet dog would mainly sit or stand close to and observe the person (48.6%) and/or sit or lean on the person (35.1%). These three studies [11,13,14] relied upon questionnaires to explore the behavior of seizure-alert pet dogs as a quick way to assess various factors of influence on this uncommon event. More recently, another questionnaire [15] was developed and used in six countries (Belgium, Germany, Italy, UK, US, Spain) with the aim of assessing the behaviors displayed by seizure-alerting dogs (trained and untrained) and to identify patients-or dog-related factors of influence on the presence or absence of these behaviors. A total of 132 of the 277 people who answered said they owned a spontaneous seizure-alerting dog, and 10 owned a trained seizure-alert dog. Two validated scales were used in addition to the general

questionnaire: the Monash Dog–Owner Relationship [16] and the Monash Canine Personality Questionnaire-Revised (MCPQ-R) [17]. The results showed that except for the presence of preictal symptoms, no factor associated with the presence of spontaneous alerting behavior could be evidenced, but they noted that the owner–dog bond was significantly higher for SAD than for non-alerting dogs (NAD). Moreover, scores for SAD were significantly higher in the personality traits "Amicability", "Motivation", and "Training focus" than for NAD. However, people with preictal symptoms were possibly over-represented, mostly probably with ictal symptoms (i.e., aura; defined as a focal seizure involving subjective sensory or psychic phenomena only [18]) as 68% of these symptoms occurred between less than 1 min to 5 min before a seizure.

The aim of the present study was to go further by identifying dog traits that could favor this type of discrimination and their ability to indicate it to owners. We used a modified version of the Martos-Martinez et al.'s [15] questionnaire to replicate this study, but on a culturally different population, and expanded the questions of alert behaviors, behavioral profiles and circumstances in which the behaviors could occur.

2. Materials and Methods

2.1. Ethics Statement

The survey complies with the French law on digital information and has been registered by CNIL registered data protection officer (Correspondant Informatique et Libertés CIL) of the University of Rennes 1 (CIL–N 2017-DN-005). Survey participants were fully informed about the purpose and background of the study. As the study survey was entirely anonymous, informed signed consent was not required from participants. Participants could abandon the online survey anytime.

2.2. Subjects

The survey was available online from June 2017 to August 2018 on Limesurvey. Epileptic people were recruited on a voluntary basis, throughout several networks: a medical center on epilepsy (Etablissement Medical de La Teppe, Tain l'Hermitage, France), associations of patients with epilepsy (e.g., Epilepsie France, Association Paratonnerre) and a French association of service dogs (Handi'Chiens). They received a request and instructions in an email with an access to the anonymous online survey. During the subjects' enrolment period, a total of 228 people participated. In this study, we define a service dog as a dog specifically trained for a person with epilepsy. In these terms, no service dog owners participated, but some owners of dogs trained for other purposes (e.g., mobility assistance) were included as their dog spontaneously developed epilepsy-specific behaviors.

2.3. Questionnaire Design

We aimed to collect information from people with epilepsy living with a dog. In order to collect information, the questionnaire used was a modified version of Martos Martinez-Caja et al.'s [15]. Criteria included were having been diagnosed with epilepsy (although it was a self-reported diagnosis) and currently or frequently living with a dog. Owning a dog displaying alerting behavior was not a requirement to participate, as we were also interested in examining differences between owners of dogs with and without alerting behaviors.

The online survey consisted of seven sections, distributed in a General questionnaire part and the two validated questionnaires (MPCQ-R and MDORS) (cf. suppl. Mat.).

2.4. General Questionnaire

A statement on the pet dog's behavior related to a seizure (i.e., alert, response, both alert and response, no specific behavior toward seizure).

Characteristics of seizure-alerting behaviors (e.g., « bark»,« stare ») throughout 22 items based on anticipatory behaviors frequently found in literature [11,13–15] and an open answer "other".

Pet dog characteristics (i.e., sex, neuter status, age, size and breed) and characteristics of pet-ownership (e.g., time spent close, involvement of the person in daily tasks such as feeding or walking).

Owner's epilepsy characteristics (e.g., date of diagnosis, epilepsy and seizure type notably if there is an aura, seizure frequency, auras).

Owner demographics (e.g., sex, date of birth, regional location, country).

Monash Canine Personality Questionnaire-Revised (MPCQ-R) [17] was used to assess dog personality traits. It is a questionnaire that measures canine personality along five dimensions: Extraversion, Motivation, Training Focus, Amicability and Neuroticism. Each item of pet dog personality was scored from 1 ("really doesn't describe my pet dog") to 5 ("really describes my pet dog").

Monash Dog–Owner Relationship Scale (MDORS), a validated questionnaire developed by Dwyer et al. [16] that aims at describing human–dog relationships. Questions contribute to three subscales, (1) Dog–Owner Interaction (DOI), (2) Perceived Emotional Closeness (PEC), and (3) Perceived Costs (PC). The answers to subscales 1 and 2 were labeled 1–5 (very seldom/totally disagree–very often/strongly agree), and the answers to subscale 3 were labeled 5–1 (very seldom/disagree–very often/strongly agree).

MPCQ-R and MDORS were back-translated to French. Data were collected throughout close-ended questions (e.g., yes/no, male/female), open-ended question (give precision with "other" items) and 5-points-Likert scale such as for dog personality traits with 1 being "really doesn't describe my dog" and 5 being "really describes my dog". As in Martos Martinez-Caja et al.'s [15], our survey included both MCPQ-R and MDORS, though with a 5-points-Likert scale instead of a 6-points-Likert scale due to technical limitations. Themes addressed in sections of the General questionnaire are comparable with the ones addressed in Martos Martinez-Caja et al.'s [15], although the questions are not exactly the same.

2.5. Data and Statistical Analysis

Only questionnaires with at least 5 of the 7 sections completed were kept for further analysis. Thus, 72 people were included in this study (i.e., exclusion of 156 questionnaires not sufficiently completed). All were French natives, lived with epilepsy and nine parents helped their child to complete their questionnaire. All participants owned at least one pet dog, and two owned more than one dog (i.e., two questionnaires were completed, one per pet dog as we considered here the dog as the statistical unit).

χ^2 one-sample tests [19] were used to assess whether each parameter (e.g., sex of the owner, sex of the dog, seizure frequency) differed significantly between the seizure alert group and the general population.

In the literature, some studies used the sum of the scores for each item [20] while others used their mean [21]. In the absence of a defined procedure, the MCPQ-R and MDORS scores were calculated by summing the scores of each item constituting a personality trait (MCPQ-R), or a subscale (MDORS), as well as by calculating the mean scores of these items. The overall score was also calculated for the MDORS. As SAD and NAD were two independent populations, scores for the five traits of personalities of SAD and NAD were compared using Mann–Whitney tests. These tests were also used to compare the MDORS scores of SAD and NAD, for total scores as well as for the three different subscales: Dog–Owner Interaction, Perceived Emotional Closeness, and Perceived Costs.

In addition, in order to determine a behavioral profile of a spontaneously seizure-alerting dog, Kruskall–Wallis tests were performed on seizure-alert dogs' personality traits.

As some data were qualitative, we performed a multiple correspondence analysis (MCA) on alert behaviors followed by a hierarchical cluster analysis (HCA). Ward's method was applied on the results of the MCA [22], and a dendrogram plot was generated, where the vertical axis set indicated the loss in within-cluster similarity (the variance increase) as clusters merged. This was used to select the cluster solution for the later analysis and a three-cluster solution was chosen as it presented the greatest between-cluster distance. The resulting model was explored using Fisher-exact tests to identify the owner and pet dog characteristics, which contributed to group membership. Each profile was

represented by a radar plot for anticipatory behavior traits, and each peak of the plot represented a single trait (approach similar to Grandgeorge et al.'s [23]).

We used XLSTAT software to perform these analyses and significance values of $p < 0.05$ were considered significant for the purposes of this study.

3. Results

3.1. Information about the Owners

We had a total of 72 participants (38.6% men and 61.4% women, average age: 29.2 ± 13.5 years old, range: 6 to 66 years) (Table 1).

Table 1. Demographics of Dog Owners in our study sample.

Dog Owners	N Alert (n = 17)	N Total (n = 57)	N without Answer (n = 15)	% of the Study Population
SEX				
male	8	22		38.6
female	9	35		61.4
Mean Age Mean 29.25 ± 13.46 years old				
<25 years	7	25		43.9
25 to 40 years old	6	18		31.6
41 to 65 years old	4	13		22.8
>65 years old	0	1		1.8

All types of seizures were present in the respondent population, but they were not equally distributed: 75% had seizures of generalized onset, 6.3% focal aware seizures and 6.3% focal seizures with impaired awareness. A total of 12.5% reported experiencing more than one type of seizure on the basis of the onset, i.e., seizures from both focal and generalized (i.e., focal to bilateral tonic-clonic seizure or generalized onset) (6.3%), or generalized and psychogenic nonepileptic (6.3%) seizure. Characteristics of epilepsy were presented in Table 2.

Table 2. Demographics of epilepsy in our study sample and specifically in the human population who reported alert behavior of their dog.

Seizure Duration	N Alert	% Alert	N	% of the Study Population	N without Answer
	n = 16		n = 52		n = 20
1 s–1 min	1	6.25	12	23.08	
1–2min	4	25	12	23.08	
2–3 min	1	6.25	3	5.77	
3–4 min	0	0	1	1.92	
4–5 min	6	37.5	14	26.92	
5–10min	3	18.75	7	13.46	
>10	1	6.25	3	5.77	
Frequency	**n = 17**		**n = 58**		**n = 14**

Per day	4	23.53	18	31.03	
Per week	4	23.53	11	18.97	
Per month	5	29.41	20	34.48	
Per year or none	4	23.53	9	15.52	
Trigger %	**n = 21**		**n = 46**		**n = 26**
Light	6	28.57	5	10.87	
Noise	3	14.29	2	4.35	
Heat	4	19.05	10	21.74	
Time %	**n = 21**		**n = 46**		**n = 26**
Wake up	6	28.57	9	19.56	
Morning	6	28.57	8	17.39	
Afternoon	3	14.29	5	10.86	
Day	6	28.57	14	30.43	
Night	5	23.81	8	17.39	
Sleep	7	33.33	11	23.91	
Auras	**n = 16**		**n = 54**		**n = 18**
Yes	9	56.25	27	50.00	
No	5	31.25	23	42.59	
Don't know	2	12.5	4	7.41	
Feel the Seizure is Coming	**n = 17**		**n = 55**		**n = 17**
Yes	8	47.06	28	50.91	
No	8	47.06	25	45.45	
Don't know	1	5.88	2	3.64	
Seizure Frequency	**n = 17**		**n = 58**		**n = 14**
Daily	4	23.53	18	31.03	
Weekly	4	23.53	11	18.97	
Monthly	5	29.41	20	34.48	
Yearly	4	23.53	9	15.52	
Seizure Type	n = 16		n = 35		n = 37
Generalized onset	12	75	20	57.14	
Focal aware seizures	1	6.25	3	8.57	
Focal seizures with impaired awareness	1	6.25	1	2.86	
Multiples	2	12.5	11	31.43	

3.2. Information about the dogs with anticipatory behaviors

Twenty-two (30.6%) of the 72 dogs were reported by owners to demonstrate seizure-alert behaviors. The dogs included in our survey as seizure-alert dogs were mostly purebred (73.7% purebred, 26.3% crossbred dogs) with a balanced sex ratio (55% males, 45% females). More than ten

breeds were represented: Golden Retriever, Labrador Retriever, English Cocker Spaniel, Cavalier King Charles Spaniel, Boxer, Chihuahua, Yorkshire Terrier, Beauceron, Border Collie, Australian Shepherd, German Shepherd, Bernese Mountain Dog. Characteristics of the dogs are presented in Table 3.

Table 3. Demographics of dogs in our study sample.

Dogs	N Alert	% Alert	N Total	% of the Study Population	N without Answer
SEX	**n = 20**		**n = 68**		**n = 4**
Male	6	30	21	30.88	
Female	3	15	12	17.64	
M neutered	5	25	16	23.52	
F neutered	6	30	19	27.94	
Total male	11	55	37	54.41	
Total female	9	45	31	45.59	
Breed	**n = 19**		**n = 65**		**n = 7**
Cross-bred	5	26.32	17	26.15	
Pure-bred	14	73.68	48	73.85	
SIZE	**n = 19**		**n = 60**		**n = 12**
<5 kg	2	10.53	8	13.33	
5–9 kg	2	10.53	10	16.66	
10–19 kg	5	26.32	13	21.66	
20–29 kg	3	15.79	10	16.66	
30–39 kg	5	26.32	9	15	
40–49kg	0	0.00	4	6.66	
50 to >50 kg	2	10.53	6	10	
Average of Time Spent Close	**n = 20**		**n = 64**		**n = 8**
0–5 h	3	15	15	23.44	
6–11 h	6	30	15	23.44	
12–17 h	3	15	14	21.87	
18–24 h	8	40	20	31.25	
Are You in Charge (% of yes)					
feeding		68.18		54.2	
going out		63.64		56.9	
training		54.55		40.3	
Age of Arrival	**n = 18**		**n = 60**		**n = 12**
< 2 months	2	11.11	6	10.00	
2–5 months	6	33.33	31	51.67	
6 months to 1 year	4	22.22	8	13.33	
> 1 year	6	33.33	15	25.00	

Seizure alerting behaviors were diverse, see Figure 1. Behaviors that were reported the most commonly were staying very close to the person (54.5%), staring (40.9%), whining (36.4%), pacing around (36.4%), going to another person (31.8%) and licking their face or hand (27.3%). Three participants (13.6%) reported, in the category "other behavior", that their dogs could "gently bite" (bite without pressure) to alert. Pet dogs were described mostly as being but not systematically in the same room (47.6%) or always (38.1%) in the same room. When the alert behavior was displayed, a majority of owners reported that their pet dog was looking at them (60%), although the majority were not in contact with their pet dog the moment before the alert (59.1%). The alert behavior often developed from the first day the pet dog was exposed to a seizure (45.5%), within the first week for 18.2%, one month for 13.6% or after a few months for 22.7%. Almost half of the owners reported that their pet dogs demonstrated seizure-alert behaviors for each seizure (43.8%), but a third reported that this was not the case (37.5%), while 18.7% did not know.

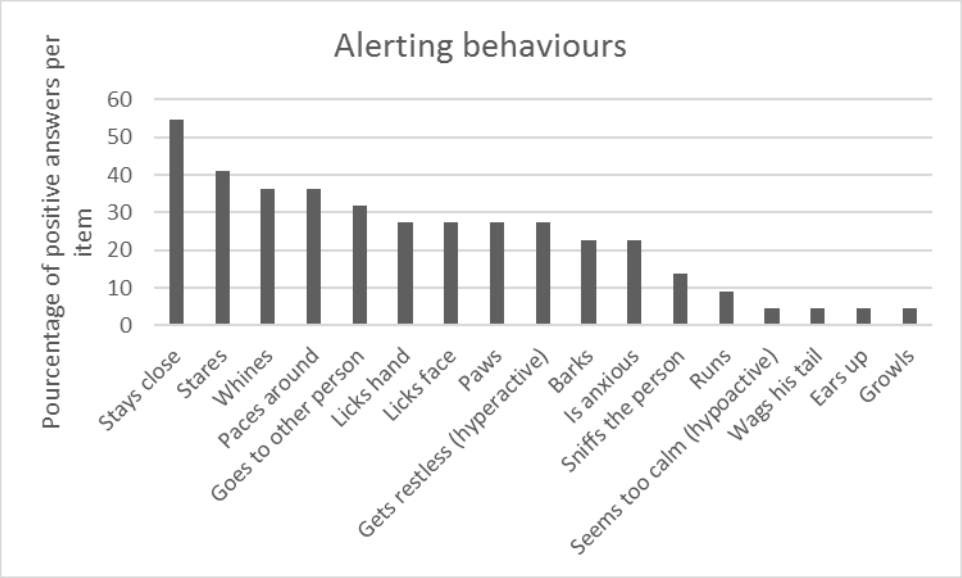


Figure 1. Dogs' alerting behaviors (in percent).

Circumstances when seizure alert behaviors were reduced, or not present, were "distance", "night", "opaque" physical barrier (e.g., wall)" (all 18.2%) followed by "sleep of pet dog" (13.6%), "transparent physical barrier (e.g., French door)" (9.1%). "Obscurity" and "presence of strong scents" were minor (4.6%) while "presence of noise" was not reported.

Anticipation time varied among pet dogs, ranging from less than a minute (6.7%) to hours before (6.7%). Nevertheless, a majority of owners reported intervals of 5 to 10 min before a seizure (46.7%). This timing was not always the same before each seizure for 55.6% of the pet dogs, but it was the case for the remaining 44.4%. Most of the owners reported using an alert to put themselves in security (sit or lie down, 68.2%) and a third (31.8%) to warn their relatives or caretakers. In addition, a minor proportion of participants reported that they took medication after their pet dog's alert (18.2%).

Some of the participants gave examples of seizure alert behaviors, such as "at the beginning, I was playing in the garden with my friend and, suddenly, the dog came and he was staring at me, went around me. We entered the house, then I lied down (seizure) and he stayed in front of me, nobody could approach, he guarded me." Another testimony was that "my dog alerts my wife and sticks to me. She brings back toys. She does a lot of hugs and lickings. Then she lets my wife manage but stays nearby."

3.3. Alerting vs. Non-alerting Dogs

The only factor that differentiated seizure-alert and the general population of pet dogs was the number of hours spent by the owner with the pet dog per day: owners who spent the longest time daily with their pet dogs were more numerous to report that their dogs were seizure-alert pet dogs (between

18 to 24 h together; 62.5% for seizure-alert dogs versus 59.4% for general population; $\chi^2 = 18.04$, $p < 0.001$).

We could not find evidence for any other differences between seizure-alert and the general population of pet dogs for any other parameter (Table 3). All chi-square tests were non-significant ($p>0.7$) for criteria relative to the dog (Table 3) as for the epilepsy related criteria ($p > 0.3$) (Table 2). The sex of the person did not have any impact (female: seizure-alert, 52.9%; general population, 61.4%; $\chi^2 = 0.513$, $p > 0.3$). Neither age of the pet dog at arrival at the person's home (e.g., 2 to 5 months: seizure-alert, 33.3%; general population, 51.6%), nor the provenance of the pet dog (such as breeder, rescued; e.g., breeder: seizure-alert, 33.3%; general population, 34.4%) appeared to have any effect (all chi-squared, $p > 0.1$).

The 22 dogs reported as spontaneously alerting also exhibited response behaviors. During the seizure, most of them stayed close to their owner (50%), and this is also the most frequent behavior exhibited by seizure-response dogs (i.e., the only demonstrated specific behavior during or immediately after a seizure) (63.3%). While in both groups, dogs tended to bark (35% and 40%) and/or pace around (30% and 36.6%), seizure-alert dogs were described mostly as staring at their owner (40%) and going to another person (30%). On the other hand, seizure-response dogs licked their owner's face (46.7%) and/or were anxious (43.3%).

3.4. Monash Canine Personality Questionnaire Refined

Data for 24 dogs were analyzed, including 7 SAD and 17 NAD. Seizure-alert pet dogs' behavioral traits with the highest scores were "positive" traits. Indeed, pet owners considered them as smart, reliable and easy to live with (i.e., noted with a mean of 5 ± 0) as well as determined, attentive, obedient, trainable and friendly (i.e., noted with a mean of 4.85; for other, see Figure 2). On the contrary, SAD owners attributed low scores to the "negative" items, such as nervous (mean = 1.1 ± 0.37), restless (mean = 1.3 ± 0.48), hyperactive (mean = 1.3 ± 0.48), shy (mean = 1.6 ± 1.5), and stubborn (mean = 2.4 ± 0.97). The opposition between positive behaviors scores (e.g., intelligent, attentive; positive group in Figure 2) and negative behaviors scores (e.g., nervous, restless; negative group in Figure 2) was significant when comparing any of the variables of one group to any variable of the other (Kruskal Wallis test, $p < 0.0001$).

Significant differences were found between spontaneously alerting dogs and non-alerting dogs for the traits Motivation ($n = 24$, $U_{mean} = 98$, $p_{mean} = 0.012$), Training Focus ($n = 24$, $U_{mean} = 100.5$, $p_{mean} = 0.007$) and Neuroticism ($n = 24$, $U_{mean} = 27$, $p_{mean} = 0.037$). The scores for Motivation and Training Focus were significantly higher for SAD ($Mdn_{mean} = 4$, and $Mdn_{mean} = 5$, respectively) than for NAD ($Mdn_{mean} = 3.2$, and $Mdn_{mean} = 4.2$) whereas scores for Neuroticism were significantly lower for SAD ($Mdn_{mean} = 1.75$) than for NAD ($Mdn_{mean} = 2.5$). We found no significant differences for Extraversion ($p_{mean} = 0.868$) and Amicability ($p_{mean} = 0.118$). SAD and NAD are represented in Figure 3 on the basis of the five dimensions described in the MCPQ-R.

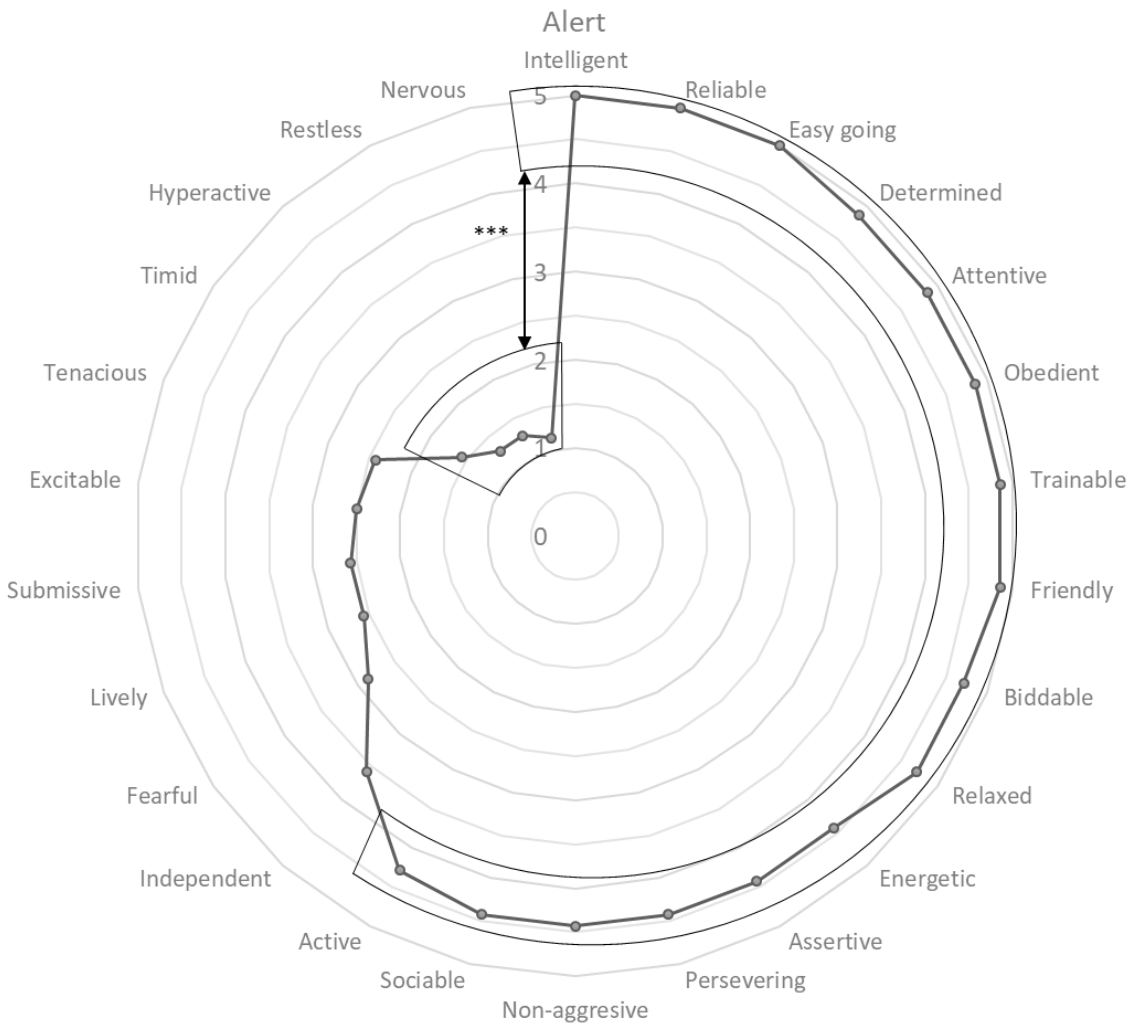


Figure 2. Behavioral profile of seizure-alert dogs. Score differences between behavioral items for seizure-alert dogs were assessed with a Kruskall–Wallis test, *** <0.0001.

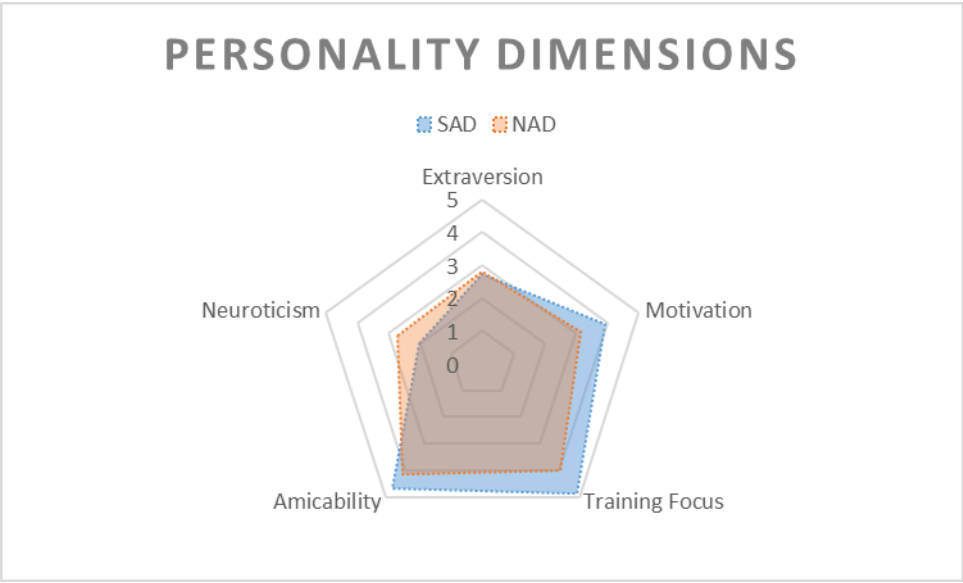


Figure 3. Personality dimensions: Representation of seizure-alert dogs (SAD) and non-alerting dogs (NAD) on the five dimensions of the Monash Canine Personality Questionnaire-Revised (MCPQ-R).

3.5. Monash Dog–Owner Relationship scales

The total Dog–Owner Relationship score, calculated using the three subscales, was significantly higher for SAD (Mdn = 4.3) than for NADs (Mdn = 3.6) (U = 95, p = 0.024). Although there were no significant differences for the subscale "Interaction" (p_{mean} = 0.125), the score for the subscale "Perceived Costs" was significantly lower for SAD (Mdn_{mean} = 1.2) than for NAD ($Mdn_{mea\ n}$ = 1.7) (n = 24, U_{mean} = 28, p_{mean} = 0.043,). Finally, for the subscale "Emotional Closeness", scores tended to be higher for SAD (Mdn_{mean} = 4.7) than for NAD (Mdn_{mean} = 4) (n = 24, U_{mean} = 90, p_{mean} = 0.054).

3.6. Toward Behavioral Profiles of Seizure-alert

As mentioned above, spontaneous seizure-alert pet dogs can exhibit a variety of behaviors during an alert. We performed a multiple correspondence analysis to establish potential individual profiles. A dendrogram (Figure 4) visualizes the solution with the greatest distance between clusters. This resulted in a model with three clusters (groups). Group I accounted for 54.5% (n = 12) of the population and Group II and III for 22.7% (n = 5 for each) of the sample population (Figure 1).

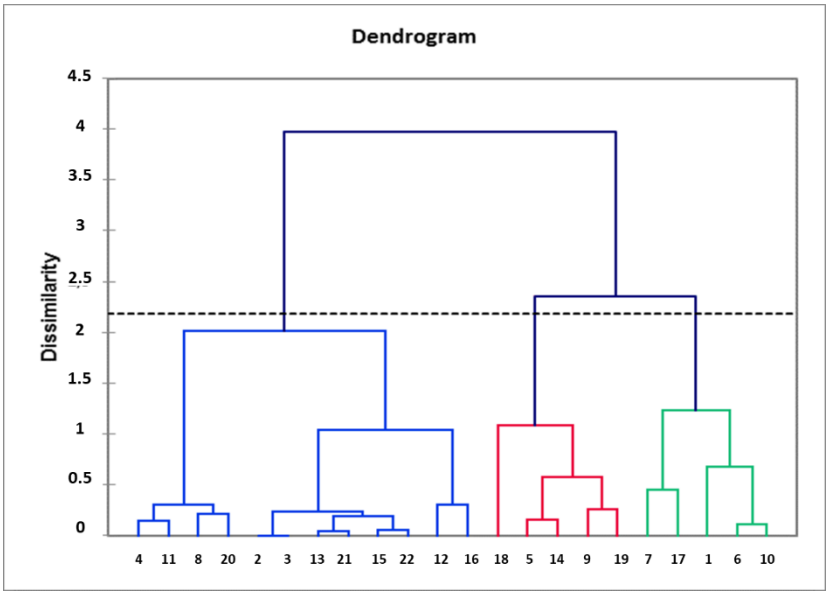


Figure 4. Dendrogram plot generated from the hierarchical cluster analysis of alert behaviors of the population study: Clusters distribution.

The behaviors performed by the different clusters were investigated (Figure 5) and compared based on other variables. No variable was found to have a statistical influence (participant gender, age of arrival of pet dog in the house, sex of the pet dog, time spent with the pet dog per day, neutering status, pure or mixed breed, size, provenance of the pet dog, being in charge of feeding, going out or training, type of epilepsy, experience of auras, feeling the seizure coming, frequency of seizures, time of the day when the seizure occurs, age of the owner, time of first alert, reliability in alerting, timing of the alert).

The first profile (n = 12; Figure 5A) included pet dogs who presented few seizure-alert behaviors, on average two behaviors (SD = 0.33). They mostly barked (33.3%), went around (25%) and stared at the person (25%). The pet dogs with this profile never demonstrated the behaviors "touch with the paw" or "sniff".

Pet dogs with both the second and third profiles had maximum scores for "stay close" (100% each) but differed for other traits.

The second profile (n = 5; Figure 5B) included pet dogs that mainly whined and went around the person (80% each). Pet dogs with the second profile did not bark, run, lick face, or go to another person.

The third profile (n = 5; Figure 5C) included pet dogs that went towards a relative or caretaker (100%) but also displayed physical contact as lick face (80%) and touch with paw (80%). Pet dogs with this profile, at different rates, demonstrated all described behaviors.



Figure 5. Behavioral profiles of seizure-alert pet dogs of (A) group 1 (B) group 2 and (C) group 3 obtained after a cluster analysis.

4. Discussion

This study, based on self-report questionnaires by a population of French people with epilepsy, aimed to characterize spontaneously seizure alerting by pet dogs and to assess the replicability of the results of previous studies as this represents one of the most crucial challenges in science [24]. Across a

series of questions asked to owners who reported having spontaneously seizure-alerting pet dogs, we established the profile of this type of pet dog (during and outside alerts) and the potential influence of owners' dependent factors.

4.1. Owner-related Factors

Interestingly, no owner-related factor related to SAD could be identified. This suggests that any pet dog of any person could develop alert behaviors. This may even explain the recent report that trained dogs discriminated the seizure odor perfectly despite the variety of seizures and of individual odors [25]. More precisely, our results showed that alerting behavior was unrelated to owner traits such as gender or age, as reported in other studies [11,15,26,27]. No differences could be evidenced concerning alert circumstances, although, for these results, it is not possible to rule out the effect of a limited sample size or that some alerts could go unnoticed by epileptic people in particular situations (e.g., night, physical barrier).

All main types of epileptic seizures were represented in our sample, with no significant variations whether the pet dog developed alert behaviors or not. This suggests that pet dogs seem able to alert all types of seizures. Dogs have been reported to alert spontaneously for each of the different kinds of seizures classified by the authors as "person is completely unconscious and falls down", "person does not fall down but cannot respond normally to environment", "person is able to respond normally to environment" and "seizure that no one else notices" [15]. Earlier studies reported that spontaneously seizure-alerting pet dogs as well as service seizure-alert pet dogs are able to alert tonic-clonic seizures and focal seizures with impaired awareness [11,27,28] or atonic and absence seizures [11]. All studies, including ours, converge, therefore, to show that dogs can develop alert behaviors for any type of seizure, a finding in accordance with the recent discovery that trained dogs can discriminate a seizure odor independently of the person and type of seizure [25]. Dalziel et al. [13] suggested that dogs were more likely to alert for focal seizures with impaired awareness seizures associated with migraines and/or auras/symptoms (patient-reported), such as an indescribable weird feeling in their head, nausea, lip smacking or mouth movements, and changes in breathing. This suggests the possibility that the dog might actually be reacting to the aura instead of alerting to a seizure [9], and would concord with Martos et al.'s report [15], showing that a large majority of "preictal" symptoms occurred less than one minute (47% for SAD owners, 41% for NAD owners) or between one to five minutes (21% for SAD owners and 28% for NAD owners) before a seizure while there was a linear association between time between preictal symptoms and seizure and times between alerting behaviors and seizures. Nevertheless, 22% of spontaneously alerting dogs' anticipation time was superior to 30 min before the seizure, and it represented 63% of trained dogs; the other 37% alerting from 10 min to 30 min before the ictus event.

Altogether, these results suggest that although a majority of dogs improperly categorized SAD are in fact probably reacting to auras (i.e., a focal seizure involving subjective sensory or psychic phenomena only [18], usually short, lasting for a few seconds to a few minutes). Some untrained dogs and a majority of trained dogs were able to predict a seizure, presenting a specific behavior outside the ictus state, maybe coinciding with a prodromal state. A prodrome lasts from hours to days and is defined as a pre-ictal phenomenon, a subjective or objective clinical alteration that heralds the onset of an epileptic seizure but does not form part of it [29,30]. In our study, auras (as well as feeling a seizure coming) were as frequent in both the overall population and the seizure-alerting pet dog owners.

4.2. Pet Related Factors

We found no significant differences in pet dogs' characteristics (e.g., breed, sex, reproductive state, age, origin) between alerting pet dogs and the overall population. Here again, our results are consistent with those of previous studies [11,13,15].

The MCPQ-R revealed that personality traits differed between SAD and NAD. As in Martinez-Caja et al.'s study [15], SAD's scores were higher for Motivation and Training Focus, and tended to be higher for Amicability than NAD's scores. Their scores were lower for Neuroticism. As mentioned in the Introduction, some trainers or charities training SAD said they looked for dogs described as "sensitive"

with some anxious traits. Our findings suggest that these dogs would not be the best suited for developing spontaneous alert behaviors as the dogs that developed alert behaviors had lower scores for Neuroticism. In addition, selecting anxious dogs raises ethical concerns as they can represent a danger for both themselves and the human with epilepsy. Indeed, it seems logical to think that such a dog would react adversely to human seizures with negative consequences for the dyad (e.g., death of the dog from an overwhelming stress reaction, aggressive behaviors toward humans) [31].

Our findings converge with studies on behavioral selection of service dogs. For example, Duffy and Serpell [32] found that dogs prone to excitability, stranger-and dog-directed aggression, and social and nonsocial fear were less likely to complete training successfully. A review [33] suggested that boldness is an important trait for successful completion of working tasks by dogs working as scent detection dogs for conservation, individuals with low boldness score being more fearful, anxious and easily distracted, although the literature is too scarce to be able to draw any definite conclusions.

Pet dogs here presented three types of behavioral profiles when alerting, some pet dogs were presented only one to two behaviors, and pet dogs, with the two other profiles presented more behaviors. Important inter-individual variability of behaviors during alert had been mentioned previously [11,13,14], but here for the first time, we describe behavioral profiles, grouping individuals with similar behaviors. It would be interesting now to investigate, on a larger sample size, the relationships between these profiles and personality traits that could influence the type of reaction and more largely, the way a pet dog perceives a seizure of its owner. We hypothesize, for example, that profile B dogs (i.e., dogs that stayed close, whined and went around the person) would have slightly lower scores for traits related to self-confidence. The influence of differences in type of relationship of the dyads also requires investigation. Although our results are only indicative and our sample was small, this particular point of profile groups, requires further examination.

4.3. Human–dog Relationships

The human–dog bond evidenced in this study confirmed the results of a previous study [15], as the Total MDORS score was significantly higher for SAD owners. This suggests that the quality of dog ownership is influenced by the owner's perception of the alerts given by the dog, and it also influenced the perception of the costs, as this "Perceived Costs" subscale varied according to the presence or absence of alerting behaviors. However, contrary to this previous study [15], we found no differences concerning the extent to which owners and pet dogs engaged in shared activities ("Dog–Owner Interaction" subscale). However, our data indicated that the perceived emotional closeness of the relationship ("Perceived Emotional Closeness" subscale) was significantly impacted by the presence or absence of alerting behaviors. This subscale included items relating to social support, affectional bonding, psychological attachment and companionship [16]. Interestingly, various studies (for a review see [25]) reported that willingness or seeking to bond were crucial factors in training centers' or charities' choice of both future service dogs and future owners. It would be interesting to explore this feature, applying experimental tests, for example, in order to discard the perceptual aspect as well as the owners' view and analyze bonding behavior directly.

4.4. Limitations

One important challenge in studies based on a questionnaire survey and, in addition, on such a controversial (i.e., SAD) and complex (i.e., participants with epilepsy) topic, is to evaluate how subjective responses are. For example, we cannot be sure that the alerts are efficient, that behaviors are reported correctly, or that we have a proof that pet dogs really did alert a seizure. Another limitation that must be considered when interpreting the data is that they were based only on anonymous self-reporting; allowing no possible verification of medical aspects of epilepsy (e.g., diagnosis, seizure types). Self-reporting is a question that has already been mentioned as an issue with questionnaires on this subject [34]. Nevertheless, our results were consistent with earlier studies, suggesting that general traits may have been found.

4.5. Future Research Directions

For 20% to 30% of people with epilepsy, seizures are either intractable or uncontrolled or they suffer from significant adverse side effects to medication [35]. In addition, various comorbid psychiatric disorders are commonly associated with epilepsy, such as anxiety and depression [36]. Therefore, research on seizure-alert dogs could have an important impact on the life of thousands of people as their presence can at least increase the quality of their lives [11,13,28,37] and maybe thus even reduce the frequency of seizures [27,28,37]. However, much research is still needed, as many questions still remain unanswered, such as the efficiency of an alert (e.g., specificity of alert behaviors and reliability), or the specificity of the outcomes, such as improvement in quality of life. More precisely, characterization of the dogs appropriate for such work is still needed.

In particular, future research could use cognitive measures to assess the profiles of these dogs, as their abilities developed spontaneously without training, which is probably demanding in terms of cognitive flexibility. For example, using odor discrimination, the detour and pointing tasks, or even the unsolvable task, has proved interesting for the selection of some service dogs [38].

5. Conclusions

This study highlighted the fact that, using a specific questionnaire or standardized questionnaires, no particular differences could be found concerning the characteristics of dogs (e.g., sex, breed), owners (e.g., sex, age) or epilepsy (e.g., seizure frequency) between dogs that developed alert behaviors spontaneously and those that did not. Nevertheless, SAD's scores were higher for "Motivation" and "Training Focus" and lower for "Neuroticism" in the personality questionnaire. In addition, owners of SAD scored their human–dog bond higher than owners of non-alerting dogs. Our results confirm those obtained by previous authors for other populations, their robustness, and expanded the question of alert behaviors, behavioral profiles and circumstances in which the behaviors could occur.

Together with the recent discovery of dogs' abilities to discriminate a seizure odor, they open further lines of research on the selection and training of service dogs dedicated to seizure-alerting.

Author Contributions: All authors have read and agree to the published version of the manuscript. Conceptualization, A.C., H.C., M.H. and M.G; methodology, A.C., H.C., M.H. and M.G; software analysis, A.C.; validation A.C., H.C., M.H. and M.G.; formal analysis, A.C., H.C., M.H. and M.G.; investigation, A.C., Patrick Latour (P.L.); resources management, A.C., P.L.; data curation, A.C.; writing—original draft preparation, A.C.; writing—review and editing, A.C., H.C., M.H., M.G., P.L.; visualization, A.C.; supervision, A.C., H.C., M.H., M.G., P.L.; project administration, A.C., H.C., M.H.,PL, M.G.

Funding: This research received no external funding

Acknowledgments: We would like to thank all the dog owners who participated in the questionnaire, without whom this study would not have been possible. We greatly appreciate the help of the Etablissement Medical de La Teppe, Epilepsie France, Association Paratonnerre and Handi'Chiens for spreading of the questionnaire. Also, thanks to Ana Martos Martinez-Caja and Christel Moons for discussions about this study. Finally, we are thankful to Adrienne and Pierre Sommer Foundation and to Marie-Claude Lebret and Alain Legrand for financial and practical assistance. The first author benefitted from a "CIFRE" PhD funding thanks to ANRT and Handichiens. Finally, we are very grateful to Matthieu Bacconnier and Ann Cloarec for their assistance with the English.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest

References

1. Mills, D.; Hall, S. Animal-assisted interventions: Making better use of the human-animal bond. *Vet. Rec.* **2014**, *174*, 269–273.
2. Wells, D.L. Domestic dogs and human health: An overview. *Br. J. of Health Psychol.* **2007**, *12*, 145–156.
3. Walther, S.; Yamamoto, M.; Thigpen, A.P.; Garcia, A.; Willits, N.H.; Hart, L.A. Assistance Dogs: Historic Patterns and Roles of Dogs Placed by ADI or IGDF Accredited Facilities and by Non-Accredited U.S. Facilities. *Front. Vet. Sci.* **2017**, *4*.

4. US Department of Justice (DOJ) ADA 2010 Revised Requirements: Service Animals. Available online: https://www.ada.gov/service_animals_2010.htm (accessed on 22 December 2019).
5. Hardin, D.S.; Anderson, W.; Cattet, J. Dogs can be successfully trained to alert to hypoglycemia samples from patients with type 1 diabetes. *Diabetes Ther.* **2015**, *6*, 509–517.
6. Rooney, N.J.; Morant, S.; Guest, C. Investigation into the Value of Trained Glycaemia Alert Dogs to Clients with Type I Diabetes. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e69921.
7. Catala, A.; Cousillas, H.; Hausberger, M.; Grandgeorge, M. Dog alerting and/or responding to epileptic seizures: A scoping review. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0208280.
8. Burton, A. What about a seizure-alert dog? *The Lancet Neurology* **2017**, *16*, 265–266.
9. Brown, S.W.; Goldstein, L.H. Can seizure-alert dogs predict seizures? *Epilepsy Res.* **2011**, *97*, 236–242.
10. Karl, S.; Huber, L. Empathy in dogs: With a little help from a friend–a mixed blessing. *Anim. Sentience* **2017**, *2*, 13.
11. Kirton, A.; Wirrell, E.; Zhang, J.; Hamiwka, L. Seizure-alerting and-response behaviors in dogs living with epileptic children. *Neurol.* **2004**, *62*, 2303–2305.
12. CDT, K.G. A Guide to Training Your Own Seizure Assistance and Alert Dog; Lulu.com, 2012
13. Dalziel, D.J.; UTHMAN, B.M.; Mcgorray, S.P.; Reep, R.L. Seizure-alert dogs: A review and preliminary study. *Seizure* **2003**, *12*, 115–120.
14. Pinikahana, J.; Dono, J. The lived experience of initial symptoms of and factors triggering epileptic seizures. *Epilepsy & Behav.* **2009**, *15*, 513–520.
15. Martinez-Caja, A.M.; De Herdt, V.; Boon, P.; Brandl, U.; Cock, H.; Parra, J.; Perucca, E.; Thadani, V.; Moons, C.P.H. Seizure-alerting behavior in dogs owned by people experiencing seizures. *Epilepsy & Behav.* **2019**, *94*, 104–111.
16. Dwyer, F.; Bennett, P.C.; Coleman, G.J. Development of the Monash dog owner relationship scale (MDORS). *Anthrozoös* **2006**, *19*, 243–256.
17. Ley, J.M.; McGreevy, P.; Bennett, P.C. Inter-rater and test–retest reliability of the Monash Canine Personality Questionnaire-Revised (MCPQ-R). *Appl. Anim. Behav. Sci.* **2009**, *119*, 85–90.
18. Berg, A.T.; Berkovic, S.F.; Brodie, M.J.; Buchhalter, J.; Cross, J.H.; van Emde Boas, W.; Engel, J.; French, J.; Glauser, T.A.; Mathern, G.W. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* **2010**, *51*, 676–685.
19. Siegel, S.; Jr, N.J.C. *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*, 2nd ed.; McGraw-Hill Professional: Boston, USA, 1988,42–46.
20. Rehn, T.; Lindholm, U.; Keeling, L.; Forkman, B. I like my dog, does my dog like me? *Appl. Anim. Behav. Sci.* **2014**, *150*, 65–73.
21. Packer, R.; Volk, H.; Fowkes, R. Physiological reactivity to spontaneously occurring seizure activity in dogs with epilepsy and their carers. *Physiology & Behave.* **2017**, *177*, 27–33.
22. Husson, F.; Lê, S.; Pagès, J. *Exploratory multivariate analysis by example using R*, 2nd ed; chapman and hall/CRC: Boca Raton, USA, 2017, 201–204, ISBN 1-315-30187-3.
23. Grandgeorge, M.; Deleau, M.; Lemonnier, E.; Tordjman, S.; Hausberger, M. Children with autism encounter an unfamiliar pet: Application of the Strange Animal Situation test. *Interact. Stud.* **2012**, *13*, 165–188.
24. Open Science Collaboration. Estimating the reproducibility of psychological science. *Sci.* **2015**, *349*, aac4716.
25. Catala, A.; Grandgeorge, M.; Schaff, J.-L.; Cousillas, H.; Hausberger, M.; Cattet, J. Dogs demonstrate the existence of an epileptic seizure odour in humans. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 1–7.
26. Ortiz, R.; Liporace, J. "Seizure-alert dogs": Observations from an inpatient video/EEG unit. *Epilepsy & Behav.* **2005**, *6*, 620–622.
27. Strong, V.; Brown, S.; Huyton, M.; Coyle, H. Effect of trained Seizure Alert Dogs ®on frequency of tonic–clonic seizures. *Seizure* **2002**, *11*, 402–405.
28. Kirton, A.; Winter, A.; Wirrell, E.; Snead, O. Seizure response dogs: Evaluation of a formal training program. *Epilepsy & Behav.* **2008**, *13*, 499–504.
29. Panayiotopoulos, C. Clinical aspects of the diagnosis of epileptic seizures and epileptic syndromes. In *The epilepsies: Seizures, syndromes and management*; Bladon Medical Publishing: Oxfordshire, UK, 2005, 24.
30. Perven, G.; So, N.K. Epileptic auras: Phenomenology and neurophysiology. *Epileptic Disord.* **2015**, *17*, 349–362.
31. Strong, V.; Brown, S.W. Should people with epilepsy have untrained dogs as pets? *Seizure* **2000**, *9*, 427–430.

32. Duffy, D.L.; Serpell, J.A. Predictive validity of a method for evaluating temperament in young guide and service dogs. *Appl. Anim. Behav. Sci.* **2012**, *138*, 99–109.
33. Beebe, S.C.; Howell, T.J.; Bennett, P.C. Using scent detection dogs in conservation settings: A review of scientific literature regarding their selection. *Front. Vet. Sci.* **2016**, *3*, 96.
34. Litt, B.; Krieger, A. Of seizure prediction, statistics, and dogs: A cautionary tail. **2007**, 250–251.
35. French, J.A.; Kanner, A.M.; Bautista, J.; Abou-Khalil, B.; Browne, T.; Harden, C.L.; Theodore, W.H.; Bazil, C.; Stern, J.; Schachter, S.C. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* **2004**, *62*, 1261–1273.
36. Piazzini, A.; Canevini, M.P.; Maggiori, G.; Canger, R. Depression and Anxiety in Patients with Epilepsy. *Epilepsy & Behav.* **2001**, *2*, 481–489.
37. Kersting, E.; Belényi, B.; Topál, J.; Miklósi, Á. Judging the effect of epilepsy-seizure alert dogs on human well-being by a self-administered questionnaire. *J. Vet. Behav.: Clin. Appl. Res.* **2009**, *2*, 84.
38. MacLean, E.L.; Hare, B. Enhanced selection of assistance and explosive detection dogs using cognitive measures. *Front. Vet. Sci.* **2018**, *5*, 236.

.

© 2019 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

3. DISCUSSION

Les résultats présentés au cours de cette étude soulignent l'importance de critères obtenus scientifiquement pour l'amélioration des pratiques en contexte appliqué. En effet, il apparait important que la sélection de chiens d'assistance pour aide aux personnes épileptiques puisse s'appuyer sur des données issues d'une population non biaisée par une pré-selection et un entrainement particulier. Nous avons donc exploré ces caractéristiques de façon à compléter les critères et connaissances des personnes de terrain, sur le choix du chien comme sur les critères d'inclusion et d'exclusion des bénéficiaires. Ces résultats demandent à être confirmés par des études en observation directe ou via des tests expérimentaux, néanmoins ils semblent indiquer qu'en dehors de traits comportementaux, il n'y a pas de profil particulier de chien d'alerte pour l'épilepsie (e.g. sexe, âge, provenance du chien) et que la sélection des personnes bénéficiaires peut être bien plus large qu'actuellement effectuée (e.g. Support Dogs, UK, Brown & Goldstein, 2011). Par ailleurs, la transversalité des alertes vis-à-vis des types et étiologies de crises qui est retrouvée dans ce travail et les précédents (Catala et al., 2018; Martos Martinez-Caja et al., 2019) va à l'encontre des approches utilisées à l'heure actuelle pour étudier la prédiction des crises (Kuhlmann et al., 2018). En effet, alors que les alertes des chiens semblent ne pas dépendre de la spécificité des épilepsies, depuis quelques décades les travaux sur la prédiction des crises (majoritairement via l'utilisation d'EEG) s'intéressent à des types de crises très précis. Par exemple des crises focales et secondairement bilatéralisées uniquement (Cook et al., 2013) ou encore une épilepsie de la face mésiale du lobe temporal (D'Alessandro et al., 2003).

Il n'est pas à exclure que l'indice utilisé par le chien soit commun à plusieurs types d'épilepsie (voire à toutes), et puisse reposer sur plusieurs modalités sensorielles, ou encore soit spécifique à chaque dyade humain-chien. Cependant, il apparait que l'indice peut être généralisé à des types de crises aux changements comportementaux très différents (i.e. un simple moment fixe vs une chute et des convulsions par exemple, voir Introduction Générale). Les circonstances de l'alerte obtenues par les questionnaires (i.e. distance, nuit et barrière physique opaque pour les plus fréquents à « réduire les alertes »), ainsi que l'importance de ce sens dans l'Umwelt du chien (Horowitz, 2014), nous ont orienté, pour la suite de ce travail, vers l'étude de l'implication de l'olfaction. Afin de s'affranchir de la subjectivité d'un questionnaire, la suite des recherches a été menée en utilisant des tests comportementaux, de façon à améliorer le niveau de preuve et compléter les manques de la littérature (voir ARTICLE 1).

Aussi, dans le chapitre suivant nous nous sommes intéressés à la question de l'existence d'une odeur associée avec la crise d'épilepsie par le biais de chiens entrainés, des réactions spontanées des chiens

de compagnie face aux mêmes odeurs (« crise », « non crise »), et enfin nous avons tenté de confirmer son existence avec des méthodes de chimie analytique et d'étudier sa dynamique.

IV. CHAPITRE 4 – L'ODORAT : UNE DES MODALITES D'INTERET

1. INTRODUCTION

L'olfaction et le goût sont des formes de chémoréception qui permettent aux organismes vivants de recevoir, d'enregistrer et d'utiliser des informations sur la présence de divers produits chimiques dans l'environnement. L'olfaction - le sens de l'odorat - est une modalité omniprésente du règne animal et, chez les vertébrés, elle est médiée par des cellules sensorielles olfactives spécialisées de la cavité nasale. Les auteurs qui écrivent sur différents aspects de l'olfaction, par exemple Marchlewska-Koj (2011), soulignent que chez certaines espèces animales, la vue et l'ouïe peuvent devenir superflues mais qu'aucune espèce animale ne manque de capacité à recevoir des stimuli chimiques de l'environnement. En particulier, dans le cas du chien la respiration et l'odorat se produisent par différentes voies d'écoulement dans le nez (Craven et al. 2010), et l'expiration des narines latérales diminue l'accoutumance aux odeurs (Settles et al. 2003). Ils ont un odorat aigu (e.g. Gazit & Terkel 2003 ; McCulloch et al. 2006), sens qui est utilisé par les éducateurs de chiens détecteurs de drogues, de narcotiques et d'explosifs notamment. Du point de vue de la sensibilité, les chiens atteignent des seuils de détection en ppt (*part per trilion*) (Walker et al., 2006), ce qui est supérieur aux performances montrées par exemple par les nez électroniques (i.e. seuils en *part per billion*) (Szulejko et al., 2010). Jusqu'à récemment, l'odorat était relativement négligé par les scientifiques par rapport à la vue et à l'ouïe, probablement car c'est un sens jugé moins important ou d'approche moins simple pour les humains. Le nombre d'articles sur l'olfaction publiés dans des revues à comité de lecture semble augmenter d'année en année (Figure 6), et en particulier l'olfaction canine est retrouvée dans les disciplines tant pures qu'appliquées (Table 1).

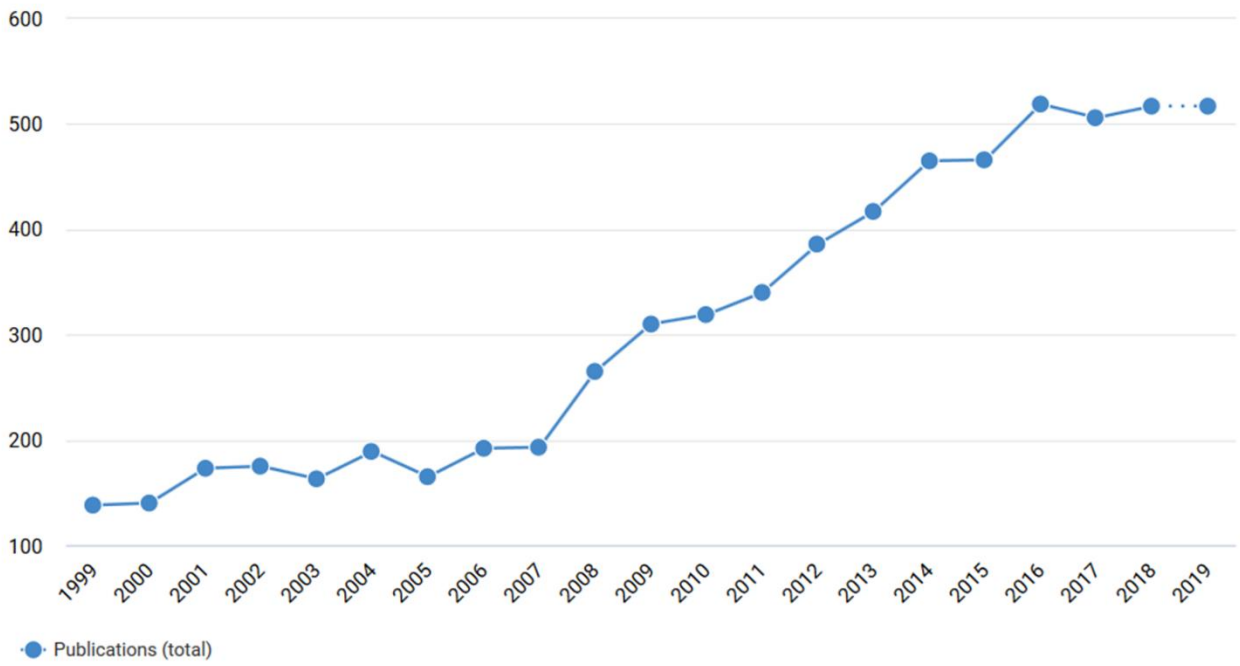


Figure 6. Nombre de publications comportant le terme olfaction en titre ou en résumé depuis 1999. Source : Dimensions.ai (https://app.dimensions.ai/discover/publication)

Domaine de recherche	Nombre de publications
Sciences médicales et santé	23
Sciences biologiques	15
Sciences vétérinaires et agriculture	12
Sciences de la chimie	11
Sciences de l'ingénieur	7

Table 1. Nombre de publications contenant « canine olfaction » en titre ou en résumé depuis 2010 par domaine de recherche. Source : Dimensions.ai (https://app.dimensions.ai/discover/publication)

Des tâches bien connues commencent par exemple à être adaptées en fonction de l'Umwelt, comme par exemple le test du miroir. Ce test, visant à évaluer globalement la reconnaissance de soi, repose sur la vision. L'animal se voit dans un miroir avec et sans modification de son image (e.g. point rouge sur le front) (Gallup, 1970). Pour évaluer cette capacité chez le chien, des chercheurs ont jugé plus pertinent de changer les paramètres de ce test pour le faire se baser sur des stimuli olfactifs. Ainsi ce n'est plus l'image du chien mais son odeur qui lui est présentée, avec ou sans altération (Gatti, 2016; Horowitz, 2017)).

Cette spécification pour l'odorat, en relation avec des indications données notamment par l'article précédent (i.e. la prédiction serait bridée par la distance ou les barrières physiques), ainsi que l'utilisation de façon empirique de l'olfaction dans certains protocoles d'éducation de chiens d'assistance, nous a fait nous intéresser à ce sens dans le contexte de l'épilepsie. Au cours de ce

chapitre, nous nous sommes attachés à déterminer s'il pouvait y avoir une odeur spécifique à l'épilepsie, que les chiens pourraient identifier. Nous avons ainsi étudié 1) les capacités de discrimination de chiens entrainés sur des odeurs prises en contexte de crise et en dehors de ce contexte, 2) le comportement de chiens de compagnie face à ces mêmes odeurs, et 3) la présence d'un pattern de COV spécifique à l'épilepsie ainsi que la dynamique de cette odeur, grâce à une approche en chimie analytique.

2. SYNTHESE ARTICLE 3

Questions. Les chiens peuvent-ils discriminer l'odeur d'une personne en crise d'une odeur d'une personne en dehors d'une crise ? Y a-t-il une différence entre l'odeur d'une personne dans une activité quotidienne et l'odeur de cette même personne en crise d'épilepsie ? Sachant que l'odeur corporelle varie constamment, est ce que cette différence est présente malgré des odeurs prises sur différents jours ou en contexte d'activité physique ? Enfin, est ce que la discrimination d'odeur est possible sur des échantillons de différentes personnes avec diverses étiologies d'épilepsie ?

Méthodes. Cinq personnes avec un diagnostic d'épilepsie confirmé ont participé à cette étude. Des odeurs ont été collectées dans différentes conditions grâce à un coton stérile frotté contre la paume des mains, la nuque et le front, en plus d'un souffle exhalé dans un sac hermétique. Sept échantillons ont été prélevés par personne : en contexte de crise, sur quatre jours différents en dehors d'une crise, et dans un contexte d'activité physique. Nous avons testé 5 chiens entrainés sur une tache de discrimination d'odeur déjà validée. Pour un essai, 7 réceptacles contenant chacun un échantillon issu d'une même personne étaient présentés, correspondant à un échantillon de crise, quatre échantillons en dehors d'une crise sur des jours différents, et deux échantillons en activité physique. Durant la tâche de 5 minutes maximum, le chien pouvait explorer les différents réceptacles et, marquer le pot « correct » (i.e. « crise ») en se figeant au-dessus. Chaque chien a participé à 9 essais : 5 premiers essais sur des odeurs randomisées d'une personne A, visant à étudier la discrimination, puis 4 essais avec des odeurs randomisées des 4 personnes restantes, de façon à voir si les chiens généralisaient la reconnaissance.

Résultats. Tous les chiens sont parvenus à marquer le pot correct avant les 5 minutes (moyenne 9,3s). La sensibilité et la spécificité étaient particulièrement élevées, i.e. pour trois chiens sur cinq à 100% et 100%, et pour les deux chiens restants à 67% et 95%. Les chiens ont passé significativement plus de temps au dessus du pot contenant l'échantillon « crise » par rapport à tous les autres ($p<0,0001$). Ils n'ont pas montré de différence dans leur comportement quand des odeurs d'autres personnes leur ont été présentées, et enfin ont discriminé correctement dès le premier essai. Leurs performances se sont maintenues au cours des essais, écartant l'hypothèse d'un possible apprentissage au cours de la tâche.

Conclusions. Les chiens discriminent clairement une odeur « de crise » d'une odeur « hors crise » ou d'activité physique, avec une grande précision, et ce pour toutes les personnes participantes, quelle que soit la cause de leur épilepsie. Ces résultats démontrent pour la première fois qu'il existe une signature olfactive, associée à la crise d'épilepsie, s'affranchissant de l'idiosyncrasie des épilepsies.

ARTICLE 3 : Démonstration de l'existence d'une odeur associée à la crise d'épilepsie par des chiens entraînés

Article publié le 28 Mars 2019 dans Scientific Reports

Amélie Catala[1,2], Marine Grandgeorge[1], Jean-Luc Schaff[2,3,4], Hugo Cousillas[5], Martine Hausberger[6] & Jennifer Cattet[7]

SCIENTIFIC REPORTS

Open

Dogs demonstrate the existence of an epileptic seizure odour in humans

Received: 8 October 2018
Accepted: 19 February 2019
Published online: 28 March 2019

Amélie Catala[1,2], Marine Grandgeorge[1], Jean-Luc schaff[2,3,4], Hugo Cousillas[5], Martine Hausberger[6] & Jennifer Cattet[7]

Although different studies have shown that diseases such as breast or lung cancer are associated with specific bodily odours, no study has yet tested the possibility that epileptic seizures may be reflected in an olfactory profile, probably because there is a large variety of seizure types. The question is whether a "seizure-odour", that would be transversal to individuals and types of seizures, exists. This would be a pre requisite for potential anticipation, either by electronic systems (e.g., e-noses) or trained dogs.
The aim of the present study therefore was to test whether trained dogs, as demonstrated for cancer or diabetes, may discriminate a general epileptic seizure odor (different from body odours of the same person in other contexts and common to different persons). The results were very clear: all dogs discriminated the seizure odour. The sensitivity and specificity obtained were amongst the highest shown up to now for discrimination of diseases. This constitutes a first proof that, despite the variety of seizures and individual odours, seizures are associated with olfactory characteristics. These results open a large field of research on the odour signature of seizures. Further studies will aim to look at potential applications in terms of anticipation of seizures.

Changes in human odour, as symptoms of specific diseases, have been noted since Hippocrates' time. Only recently though has human body odour been proven to vary in relation with health disorders. For example, the composition of exhaled breath is different in patients with lung cancer, inflammatory lung or liver disease, hepatic or renal dysfunction or diabetes[1–3].

Identification of odour profiles has become an important issue and some disease-specific volatile organic compounds (VOCs) have been found. Detection of these particular odours at the early stages of diseases is crucial and new screening technologies (e.g. electronic nose[4]) have been developed. However, the existing technologies are still not sufficient. Thus, in their review, Szulejko *et al.*[5] pointed out the difficulties, such as individual variations due to many factors and the fact that patients will never exhale clean air. Moreover, the large signal/noise ratio recurrent with trace analysis and database analysis also makes the isolation of the specific compounds difficult.

Because of their known high olfactory abilities, dogs have been used to detect breast or lung cancer, diabetes or kidney diseases with some success[6,7], although results are sometimes contradictory, perhaps because of the variety of training procedures (e.g. urine, sweat or breath odours)[8–10]. Nevertheless, dogs appear to outperform electronic noses[11], as they require an average VOC concentration of less than 0.001 part per billion ($1 \times 10–12$)[12] whereas e-noses have a detection threshold of 100 to 400 per billion ($1 \times 10–7$)[5].

In colorectal cancer, the most noninvasive test is the fecal occult blood test, where sensitivity reaches 43.8% for colorectal neoplasia[13], whereas canine scent sensitivity for breath samples was 91%. This means that dogs can provide a more successful and non-invasive screening method[8]. Also called medical detection, the detection of temporary physiological changes such as glycemic changes[14–16] or migraines[17] has been demonstrated in trained dogs, enabling the patient to anticipate oncoming crises within minutes to hours before.

[1]Univ Rennes, Normandie Univ, CNRS, EthoS (Éthologie animale et humaine) - UMR 6552, F-35380 Paimpont, france. [2]Association Handi'Chiens, 13 Rue de l'Abbé Groult, Paris, France. [3]Centre d'Observation et de Cure pour Enfants Epileptiques, Ets OHS de Lorraine, 46 rue du doyen J. Parisot, Flavigny-sur-Moselle, France. [4]Service de Neurologie du CHRU de Nancy, 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Nancy, France. [5]Univ Rennes, Normandie Univ, CNRS, EthoS (Éthologie animale et humaine) - UMR 6552, F-35000 Rennes, France. [6]cnRS, Univ Rennes, Normandie Univ, EthoS (Éthologie animale et humaine) - UMR 6552, F-35380 Paimpont, France. [7]Medical Mutts, Indianapolis, Indiana, USA. Correspondence and requests for materials should be addressed to A.C. (email: amelie.catala@univ-rennes1.fr)

Dogs	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Binomial Test P Value
Casey	100	100	$<1E^{-5}$
Dodger	100	100	$<1E^{-5}$
Lana	67	95	$4E^{-4}$
Zoey	100	100	$<1E^{-5}$
Roo	67	95	$4E^{-4}$
Total	86,8	98	–

Table 1. Latency, sensitivity and specificity for 5 dogs evaluated for representative results. Calculation of p value assumed binomial distribution probability of success = 0.14 and trials = 9 per dog. Total samples presented to each dog = 63.

A similar anticipation would be very important for epileptic patients, who could then seek a more secure environment before a seizure. Epilepsy is a neurologic disorder characterized by recurrent seizures[18] that can be classified in many types and imply various symptoms[19]. Epilepsy may arise from genetic or structural modifications in the brain, brain infections, head injuries, strokes or tumors[18]. Also various comorbid psychiatric disorders are commonly associated with epilepsy, such as anxiety and depression[20–23]. This can explain why epilepsy is individual-specific. This high variability may explain why no study has been undertaken on a potential seizure-specific odour yet. Anecdotal reports suggest that some pet dogs alert their epileptic owners about an imminent seizure, but the cues potentially used by these dogs are unknown[24]. Some associations/institutions have undertaken to train dogs to detect bodily odours, but on an individual (future owner)-specific basis (breath, sweat)(J. Cattet, pers. obs.) and with no clear proof of concept yet.

In the present study, we hypothesized that there may be a seizure-specific olfactory component that would be common to different individuals and types of seizures.

We tested this hypothesis by using a validated protocol[15] which consisted of presenting to trained dogs com- plex odours (breath and sweat) obtained from each epileptic patient during a seizure, outside a seizure (calm activity) or during sports sessions (to test for a potential sweat specificity).

We could thus test: (1) whether dogs are able to discriminate a seizure sample amongst odours obtained in other contexts, (2) whether this was not a mere discrimination of sweat, (3) whether dogs could detect a seizure odour from different patients, which would imply that there are volatile elements that are common to different types or causes of epilepsy. As we focused on ictal odour and not on pre-ictal, we did not make assumptions on seizure-alerting abilities of dogs, or on the timing of such anticipation, in this study.

Five neutered dogs (three females, two males of various breeds; aged 2 to 5 years, mean: X = 2.9 years, see Supplementary Table S2) from Medical Mutts (Indianapolis, USA), trained to respond in a particular way (approaching and standing above the can containing the target odour, i.e. "response behaviour") to bodily odours of patients with different diseases or disorders (diabetes, anxiety or epilepsy) were individually tested on a seven-choice task. At each trial, seven scent samples from one patient were presented in opaque cans: one from a seizure, two from a sports session, four taken pseudo-randomly on different days during calm activity. The samples were from 5 patients with different types of epilepsy (mostly partial symptomatic from various causes: frontal lobe complex partial seizure (n = 2), temporal lobe complex partial seizure (n = 2), continuous simple partial seizures and temporal lobe complex partial seizure (n = 1) due to Rasmussen syndrome (n = 1), Ring Chromosome 20 (n = 1), and cerebral malformations (dysplasia) (n = 3)). As the odours used for training were not from the patients, the dogs included in the present study were completely naïve to these particular odours. Each test trial began when the dog entered the room, ended with the response behaviour, and lasted a maximum of 5 minutes, with a 2-min-break between each trial in order to remove and replace the cans while the dog waited in another room. For all dogs, the trials were repeated five times for the odours from one person (patient A). Then, after a two-hour break, each dog was presented randomly the four remaining sets of scents from different persons (patients B, C, D, and E). Thus, each dog was involved in 9 trials in total.

Results

All dogs succeeded in each trial, exhibiting the "response behaviour" on the correct can (i.e. with seizure odour) in much less than the criterion of 5 min (mean latency ± SD: 9.3 ± 2.08 sec). Since in each trial, only one out of the 7 cans contained the seizure odour, the dogs' performance was well above the chance sensitivity (proportion of actual "positives" that were correctly identified[15]) level of 14%, with 67% to 100% sensitivity. Specificity (propor- tion of actual "negatives" (i.e. no-response behaviour on a non-epilepsy sample) also ranged from 95% to 100%. Three of the 5 dogs performed at 100% sensitivity and specificity. The two remaining dogs displayed 67% sensitiv- ity and 95% specificity, thus quite high performances still (Table 1, and Supplementary Table S1).

The dogs did not spend the same amount of time exploring the different samples ($X^2 = 117.1$, $p < 0.0001$). They examined for a much longer time the seizure samples (mean, 5.01 ± 1.34 sec) compared to the other samples (pooled data, mean, 0.70 ± 0.11 sec) (post hoc multiple comparison test, $p < 0.0001$; Fig. 1).

When comparing the responses of the dogs to the odours of the different patients, it appeared that the results were concordant (Kendall's concordance test permutational probabilities based upon 999 random permutations: W = 0.448, F = 3.246, prob F = 0.021, Chi2 = 13.441, Prob. Perm = 0.020).

The dogs showed the same interest in the seizure odour through all five repetitions with the same individual's (patient A) odour, and from the very beginning (Fig. 2). The very clear discrimination exhibited therefore could

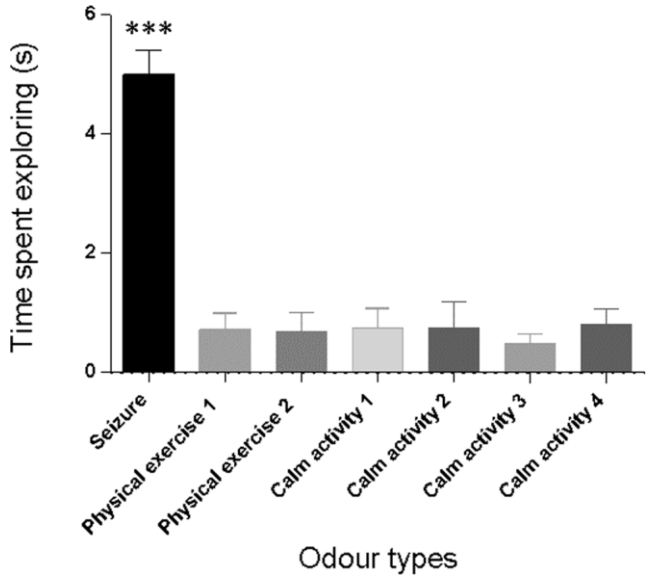


Figure 1. Mean time spent exploring (seconds) each odour type and 95% confidence intervals represented. (***$p < 0.001$). Odour types were from a seizure (*seizure*), two from a sports session (*physical exercise 1 & 2*), and four taken pseudo-randomly on different days during calm activity (*calm activity 1, 2, 3 & 4*).

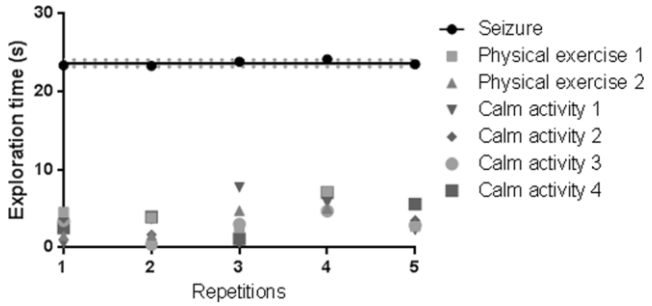


Figure 2. Exploration time (all dogs and five repeated subjects pooled) per type of odour, per repetition. Line = regression linear line for seizure sample, dots = means of exploration times per sample type, dotted lines = standard error for seizure sample. Prism's linear regression analysis revealed no effect of learning (slope not different from 0) in any of the conditions [seizure: $F(1,3) = 1.037$, $p = 0.38$; Physical exercise 1: $F(1,3) = 0.001$, $p = 0.97$, Physical exercise 2: $F(1,3) = 1.718$, $p = 0.28$; d 1: $F(1,3) = 0.32$, $p = 0.607$; d 2: $F(1,3) = 0.318$, $p = 0.612$; d 3: $F(1,3) = 0.329$, $p = 0.606$; d 4: $F(1,3) = 1.853$, $p = 0.267$.

not just result from learning from these samples. Also, all of the dogs choose correctly in the first trial and the number of false positives (more time spent on "incorrect" samples) did not decrease across repetitions.

Discussion

This study, in which trained dogs were confronted with bodily odours from epileptic patients sampled during and outside seizures, shows that these dogs were clearly able to discriminate the seizure odours from odours of the same patient outside seizures and for all patients tested. From the first trial on, they responded to the "right" odour and explored it longer than any of the other odours. This clearly demonstrates for the first time that there is indeed a seizure-specific odour across individuals and types of seizures.

This is especially remarkable as these dogs were trained for scent discrimination of various diseases or conditions. Future studies should involve a larger number of dogs and patients, but the dog sample size was in accordance with those in most studies on medical scent detection[25–29], as trained dogs require a long preparation. The patient sample size was limited for practical and ethical reasons relative to epilepsy specificities and would gain to be increased in the future. However, the results are extremely clear and constitute a first step towards identifying a seizure-specific odour

This demonstration that dogs can discriminate a seizure-specific odour does indeed open new lines of research on the potential general odour profile involved. Chemical analyses such as gas chromatography or mass spectrometry would have to be used to identify this profile beyond individual and seizure type variations. It could lead to significant improvements in terms of seizure detection or prediction systems. The responses observed

here show that generalization is much higher than expected. Moreover, nothing is known about the potential pre-ictal presence of an odour, which would be important to help patients anticipate and seek security before a seizure occurs.

One interesting aspect is also that in the case of epileptic seizures, dogs have to detect a temporary odour con- trary to the detection of chronic states with potentially a permanent similar odour (e.g. cancer[8,28]). Nevertheless, the sensitivity and selectivity observed here were amongst the highest shown up to now for the olfactory discrimination of diseases by dogs (13[30] to 100%[29] in cancer detection, 50[14,15] to 87.5%[15] sensitivity in diabetes). This may be related to the mix of odours used, which included breath and skin odour, and which have been rather successfully used[15,31,32].

Nevertheless, in real-life conditions, diabetes dogs appeared to show a poor reliability: 26.2 to 59.2% in sensitivity[33,34]; 36% sensitivity and the PPV of 12% only due to inappropriate alerts[35] with a large variability across dogs. Inconsistencies in the field of canine biomedical detection both within and across studies are likely attribut- able to several factors, including differences in dog characteristics (e.g. breed, age, sex), differences in training protocols and training time, experimental setup, and sample collection and storage (reviewed by[9,36]).

An intriguing issue is the reports of pet dogs that, without any formal training, alert for a seizure[37–39]. There is no clear knowledge of "the success rate" of these dogs nor on what cues they use. Beyond olfaction, responses to subtle visual cues may also be involved. The dogs may have learned to associate the particular behaviour of their owners with the specific odour or postural alterations that may precede the seizure. Only further studies could help answer these questions. The first aim of the study was to demonstrate that a specific odour exists and dogs are a good medium for detecting them. Further studies will aim at determining further the temporal dynamics of odour changes and dogs' responses.

In any case, we believe that these first results make an important contribution to the field of epileptic research and reopens the possibility that seizures may be anticipated by looking further at olfactory characteristics. This possibility was previously set aside because of the belief that epilepsy and seizure types were too individual-specific for a general cue to be found. Dogs demonstrate that there is hope in this direction.

Material and Methods

Ethics. The study received approval by the institutional review board of OHS de Lorraine for collection techniques used to obtain odour samples from patients with epilepsy. All institutional (Medical Mutts) and published guidelines (Assistance Dogs International) for the use of positive reinforcement in the care and use of the dogs were followed. The Animal Ethics Committee of Rennes was consulted for this study and confirmed there was no need to request an authorization for this research, since it did not affect dog welfare.

The present research was non-invasive and did not involve pharmacological interventions. Hence, in accordance with the Ethics Committee's guidelines, parents gave only an informed written consent to allow the child's participation in the experiment prior to their inclusion in the study.

Subjects. Five trained dogs participated in this study (Supplementary Table S2). All subjects lived in Medical Mutts facilities (USA) and had never been exposed to the experimental five patient odours. Medical Mutts selected dogs from shelters to be trained by professional trainers as service dogs. Selection criteria included temperament traits compatible for service dog training[40] and physical aptitudes. Dogs are trained for obedience for certification for public access in addition to scent discrimination. Dogs spent one hour per day, five days per week in a training session[15].

Odour samples. Patients were recruited in the Healthcare Centre OHS Flavigny, Flavigny sur Moselle, France. Ten participants were initially invited to participate after medical recommendations. One declined and the other 4 did not experience a seizure through the sample collection time of one week in December 2017. Thus, odours were collected from 5 females who were residents of the Healthcare Centre OHS. All had a confirmed diagnosis of epilepsy (See Supplementary Table S3) and none experienced psychogenic non-epileptic seizures. Psychogenic non-epileptic seizures (exclusive or in addition to epileptic seizures) were actually a factor of exclusion when recruiting patients on the basis of their medical diagnosis. Since they all lived in a medicalized structure at the time of the sampling, the diagnosis was further confirmed.

They received the same food without dietary restrictions. Since the seizures could be experienced at any time, the collection of epilepsy seizure samples could occur randomly at any time (night or day), whereas all other samples were collected during day. Patients were not given any specific recommendation (e.g. regarding hormonal contraception, perfume, smoking etc.), so as to maintain an "ecological" individual variability.

Odour sampling procedure. Three types of samples were collected: (a) a "seizure sample", collected during or right after (<5 min) an ictal event; (b) a "physical exercise sample", collected right after (<5 min) moderate exercise (defined as 1 min during which the patient ran approximately 30 m, and did leg and arm movements as step-touch and punches). Physical exercise samples served as control for movements or arousal that can be made or experienced during a seizure[41,42]. And (c) a "day sample" was collected at a pseudo-random moment during calm activity (e.g. drawing, paper crafting) in day time. The non-seizure samples were collected a minimum of 6 hours before or after a seizure in order to avoid a pre- or post-ictal collection.

For each patient, two physical exercise samples were collected on two different days and four day samples on four different days.

Odour collection was performed in accordance with the procedure used at Medical Mutts for training assis- tance dogs[15]: Patients were instructed to use a sterile cotton pad (10*10 cm, 4 fold) to wipe their hands, forehead and back of the neck, allowing a multiplicity of odour origins. The cotton pad was then placed into a zip-locked bag (Ziplock brand, SC Johnson, Racine, WI, USA) and the patient was instructed to exhale into the bag before

sealing it. Two cotton pads were collected from each patient, for each of the 7 types of odour. Each bag was labelled with the patient's initials, day and time of collection and the corresponding odour type (normal, physical exercise or seizure). The samples were stored in the freezer (Temperature −12 °C) then shipped from France to USA at ambient temperature and stored again in the freezer until use (average of 47 days, SD = 18). Freezing has been shown to preserve samples of human body odour without altering perceptions of these odours and freeze–thaw cycles to not affect sample quality[43].

Training. The dogs that participated in the study were trained using positive reinforcement methods [12, 13]. They underwent the general training for assistance dog (30 commands, staying under control in public areas, etc.). More specifically, the training for SAD required three main steps. First a positive association is created between the scent of a seizure and treats in order to induce a conditioned emotional response. Then the dog learns to go to the scent and to stand still above it. This indication behaviour (dog standing above the scent) is developed by adding distance and duration and using the command "Check". The second step consisted in a discrimination task, for additional scents (distractors, inter-ictal scent) were progressively added and the dog learned to only indicate the seizure scent.

In the third phase of training, the seizure scent was placed on a person. The 'stay-stand' indication was replaced by teaching the dog to alert by a poke of the nose on the person's body.

The odours used for training were not from the patients. Therefore, the dogs included in the present study were completely unfamiliar with these particuliar odours.

Experimental Setup. Tests took place from January 2018 to February 2018, in a closed room (9.1 × 6.1 m, 4 m high, 21 °C in average) (Supplementary Fig. S1) in the training facility. No experimenter was present in the testing room during a trial (see also[15]). Experimenter was in a room nearby, separated from the first one by a wooden door. One camera was linked to a monitoring system, and another recorded the trials. At the beginning of a trial, the room was open, the trainer gave the command ("Check"), then closed the door and stayed out of view or reach in the second room. The dog was free to explore the experimental set-up until the correct identifi- cation of the seizure sample. It was then rewarded with a treat from an automatic dispenser remotely activated by the trainer (Pet Tutor). Then the trainer opened the door and called the dog out of the room. The dog stayed in the second room in between two trials, while the experimenter changed the samples and put the cans in the right locations for the next trial.

The experimental set-up consisted of seven steel cans (18 cm high × 17 cm in diameter), each containing one small canister (5.2 cm in diameter, 2 cm high) in which one odour sample was placed. These canisters pre- vented the dog from being in direct contact with samples. The cans were in a semicircle arrangement, equidis- tant (2.08 m) from the Pet Tutor . Each can contained an odour sample that could be either a seizure, physical exercise or calm activity sample. Compared to the literature on similar experiments, this is a high average for the number of samples presented in line-up methods and the distance between cans (about 50 centimeters) was comparable[8,15,26].

At each test, all seven cans contained an odour from the same person: one seizure sample, two physical exer- cise samples and four calm sample.

Test procedure. Trials took place as follows: each dog had the first 5 trials using the same person's odour, a 2-hour break, and then one trial with each of the 4 remaining patients (See Fig. 2). Thus, each dog had 9 trials in one day. Each test trial lasted a maximum of 5 minutes, with a 2 min break between each trial in order to remove and replace the cans. Odour locations were pseudo-randomly determined prior to the sessions and changed between trials, with the constraint that the same location could not be used more than three times in a row for the same type of odour in order to avoid learning bias and inducing A-not-B errors (Smith *et al*., 1999).

Behavioural coding. Each trial was videotaped (30 fps, Sony Handycam HDR-CX380) and coded using frame-by-frame playback for accuracy of determination of investigatory behaviour. The latency of first response was measured as well as the time spent by the dog in the olfactory investigation of cans (i.e. nose at less than ten centimeters from the cans[44–46]). Given the indication behavior (remain standing with the head above the cans), an indication was counted if it lasted more than 3 seconds. The same person (A.C.), blind to the cans' contents, coded all trials. Another coder, unfamiliar with the goals of the study, verified the reliability of this coding on all trials. Inter-observer agreement was high ($\kappa = 0.91$).

Statistical analyses. Sensitivity and specificity were calculated after pooling the data across all trials for all dogs in accordance with[15].

In addition, as the data were not normally distributed, non-parametric statistical tests were used[47]. Performances for individual dogs were statistically assessed with binomial tests. A Friedman test compared the time spent exploring the different sample categories, with all dogs and trials pooled. To assess potential differ- ences between the odours of each patient, all dogs were pooled on the cumulated exploration time for the five different patients (first presentation of the repeated person and the last four persons). The concordance among dogs' performances according to persons was estimated using a Kendall test by permutation.

Data Availability

Raw measurement data of subjects and videos are available upon request.

References

1. Buszewski, B., Kesy, M., Ligor, T. & Amann, A. Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases. *Biomed. Chromatogr. BMC* **21** 553–566 (2007).
2. Sehnert, S. S., Jiang, L., Burdick, J. F. & Risby, T. H. Breath biomarkers for detection of human liver diseases: preliminary study.
3. *Biomarkers* **7**, 174–187 (2002).
4. Olsson, M. J. *et al*. The Scent of Disease: Human Body Odor Contains an Early Chemosensory Cue of Sickness. *Psychol. Sci.* **25**, 817–823 (2014).
5. Wilson, A. D. Advances in electronic-nose technologies for the detection of volatile biomarker metabolites in the human breath.
6. *Metabolites* **5**, 140–163 (2015).
7. Szulejko, J. E. *et al*. Evidence for Cancer Biomarkers in Exhaled Breath. *IEEE Sens. J.* **10**, 185–210 (2010).
8. Angle, C., Waggoner, L. P., Ferrando, A., Haney, P. & Passler, T. Canine Detection of the Volatilome: A Review of Implications for Pathogen and Disease Detection. *Front. Vet. Sci.* **3** (2016).
9. Edwards, T. L., Browne, C. M., Schoon, A., Cox, C. & Poling, A. Animal olfactory detection of human diseases: Guidelines and systematic review. *J. Vet. Behav. Clin. Appl. Res.* **20**, 59–73 (2017).
10. Sonoda, H. *et al*. Colorectal cancer screening with odour material by canine scent detection. *Gut* gut.2010.218305, https://doi.org/10.1136/gut.2010.218305 (2011).
11. Moser, E. & McCulloch, M. Canine scent detection of human cancers: A review of methods and accuracy. *J. Vet. Behav. Clin. Appl. Res.* **5**, 145–152 (2010).
12. Willis, C. M. *et al*. Olfactory detection of human bladder cancer by dogs: proof of principle study. *BMJ* **329**, 712 (2004).
13. Bijland, L. R., Bomers, M. K. & Smulders, Y. M. Smelling the diagnosis: a review on the use of scent in diagnosing disease. *Neth. J. Med.* **71**, 300–307 (2013).
14. Walker, D. B. *et al*. Naturalistic quantification of canine olfactory sensitivity. *Appl. Anim. Behav. Sci.* **97**, 241–254 (2006).
15. Hope, R. L. *et al*. Comparison of three faecal occult blood tests in the detection of colorectal neoplasia. *Gut* **39**, 722–725 (1996).
16. Dehlinger, K. *et al*. Can Trained Dogs Detect a Hypoglycemic Scent in Patients With Type 1 Diabetes? *Diabetes Care* **36**, e98–e99 (2013).
17. Hardin, D. S., Anderson, W. & Cattet, J. Dogs Can Be Successfully Trained to Alert to Hypoglycemia Samples from Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Ther.* **6**, 509–517 (2015).
18. Rooney, N. J., Guest, C. M., Swanson, L. C. M. & Morant, S. V. How effective are trained dogs at alerting their owners to changes in blood glycaemic levels?: Variations in performance of glycaemia alert dogs. *PLOS ONE* **14**, e0210092 (2019).
19. Marcus, D. A. & Bhowmick, A. Survey of Migraine Sufferers with Dogs to Evaluate for Canine Migraine-Alerting Behaviors. *J. Altern. Complement. Med.* **19**, 501–508 (2013).
20. Schachter, S. C. Seizure Disorders. *Med. Clin.* **93**, 343–351 (2009).
21. Fisher, R. S. *et al*. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* **58**, 522–530 (2017).
22. Beyenburg, S., Mitchell, A. J., Schmidt, D., Elger, C. E. & Reuber, M. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav. EB* **7**, 161–171 (2005).
23. Devinsky, O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy Behav.* **4**, 2–10 (2003).
24. Hermann, B. P., Seidenberg, M. & Bell, B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia* **41**(Suppl 2), S31–41 (2000).
25. Piazzini, A., Canevini, M. P., Maggiori, G. & Canger, R. Depression and Anxiety in Patients with Epilepsy. *Epilepsy Behav. EB* **2**, 481–489 (2001).
26. Brown, S. W. & Goldstein, L. H. Can seizure-alert dogs predict seizures? *Epilepsy Res.* **97**, 236–242 (2011).
27. Cornu, J.-N., Cancel-Tassin, G., Ondet, V., Girardet, C. & Cussenot, O. Olfactory Detection of Prostate Cancer by Dogs Sniffing Urine: A Step Forward in Early Diagnosis. *Eur. Urol.* **59**, 197–201 (2011).
28. Ehmann, R. *et al*. Canine scent detection in the diagnosis of lung cancer: revisiting a puzzling phenomenon. *Eur. Respir. J.* **39**, 669–676 (2012).
29. Gordon, R. T. *et al*. The Use of Canines in the Detection of Human Cancers. *J. Altern. Complement. Med.* **14**, 61–67 (2008).
30. McCulloch, M. *et al*. Diagnostic Accuracy of Canine Scent Detection in Early- and Late-Stage Lung and Breast Cancers. *Integr. Cancer Ther.* **5**, 30–39 (2006).
31. Pickel, D., Manucy, G. P., Walker, D. B., Hall, S. B. & Walker, J. C. Evidence for canine olfactory detection of melanoma. *Appl. Anim. Behav. Sci.* **89**, 107–116 (2004).
32. Elliker, K. R. *et al*. Key considerations for the experimental training and evaluation of cancer odour detection dogs: lessons learnt from a double-blind, controlled trial of prostate cancer detection. *BMC Urol.* **14**, 22 (2014).
33. Gadbois, S. & Reeve, C. Canine Olfaction: Scent, Sign, and Situation. in *Domestic Dog Cognition and Behavior* 3–29, https://doi.org/10.1007/978-3-642-53994-7_1 (Springer, Berlin, Heidelberg, 2014).
34. Reeve, C. *et al*. Assessing individual performance and maintaining breath sample integrity in biomedical detection dogs. *Behav. Processes*, https://doi.org/10.1016/j.beproc.2017.08.008 (2017).
35. Gonder-Frederick, L. A., Grabman, J. H. & Shepard, J. A. Diabetes Alert Dogs (DADs): An assessment of accuracy and implications.
36. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **134**, 121–130 (2017).
37. Gonder-Frederick, L. A. *et al*. Variability of Diabetes Alert Dog Accuracy in a Real-World Setting. *J. Diabetes Sci. Technol.* 1932296816685580, https://doi.org/10.1177/1932296816685580 (2017).
38. Los, E. A., Ramsey, K. L., Guttmann-Bauman, I. & Ahmann, A. J. Reliability of Trained Dogs to Alert to Hypoglycemia in Patients With Type 1. *Diabetes. J. Diabetes Sci. Technol.* **11**, 506–512 (2017).
39. Jezierski, T., Walczak, M., Ligor, T., Rudnicka, J. & Buszewski, B. Study of the art: canine olfaction used for cancer detection on the basis of breath odour. Perspectives and limitations. *J. Breath Res.* **9**, 027001 (2015).
40. Karl, S. & Huber, L. Empathy in dogs: With a little help from a friend–a mixed blessing. *Anim. Sentience Interdiscip. J. Anim. Feel.* **2**, 13 (2017).
41. Dalziel, D. J., Uthman, B. M., Mcgorray, S. P. & Reep, R. L. Seizure-alert dogs: a review and preliminary study. *Seizure* **12**, 115–120 (2003).
42. Kirton, A., Wirrell, E., Zhang, J. & Hamiwka, L. Seizure-alerting and -response behaviors in dogs living with epileptic children.
43. *Neurology* **62**, 2303–2305 (2004).
44. Haverbeke, A., Laporte, B., Depiereux, E., Giffroy, J.-M. & Diederich, C. Training methods of military dog handlers and their effects on the team's performances. *Appl. Anim. Behav. Sci.* **113**, 110–122 (2008).
45. King, J. *et al*. Isoprene and acetone concentration profiles during exercise on an ergometer. *J. Breath Res.* **3**, 027006 (2009).
46. King, J. *et al*. Dynamic profiles of volatile organic compounds in exhaled breath as determined by a coupled PTR-MS/GC-MS study.
47. *Physiol. Meas.* **31**, 1169 (2010).
48. Lenochova, P., Roberts, S. C. & Havlicek, J. Methods of Human Body Odor Sampling: The Effect of Freezing. *Chem. Senses* **34**, 127–138 (2009).
49. Horowitz, A. Smelling themselves: Dogs investigate their own odours longer when modified in an "olfactory mirror" test. *Behav. Processes* **143**, 17–24 (2017).

50. Lisberg, A. E. & Snowdon, C. T. The effects of sex, gonadectomy and status on investigation patterns of unfamiliar conspecific urine in domestic dogs, Canis familiaris. *Anim. Behav.* **77**, 1147–1154 (2009).
51. Salvin, H. E., McGrath, C., McGreevy, P. D. & Valenzuela, M. J. Development of a novel paradigm for the measurement of olfactory discrimination in dogs (Canis familiaris): A pilot study. *J. Vet. Behav. Clin. Appl. Res.* **7**, 3–10 (2012).
52. Siegel, S. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences* (1956).

Acknowledgements

We greatly appreciate the support of Medical Mutts for allowing this study. We also want to thank the Healthcare Centre OHS Flavigny, Flavigny sur Moselle, France, as well as its caretaker team and all the children and families involved. We are also thankful to Ugo Till for performing the reliability coding. Finally, we are very grateful to Janet Nelson-Arazi for her assistance with the English and to Marie-Claude Lebret and Alain Legrand for helping to initiate the research.

Author Contributions

A.C., M.H., M.G, J.C. and H.C. designed the experiments. J.C. provided the trained dogs and performed the experiments. J.L.S. provided the odour samples, A.C., M.H. and M.G. analysed the data. A.C., M.H. and M.G., wrote the manuscript; all authors have read and commented on the manuscript.

Additional Information

Supplementary information accompanies this paper at https://doi.org/10.1038/s41598-019-40721-4.

Competing Interests: This work was funded by Adrienne and Pierre Sommer Foundation, Handi'Chiens Association and ANRT, as well as Rennes 1 University and CNRS. The study sponsors had no involvement in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. The authors declare that they have no financial interests. Jennifer Cattet declares that she is the owner and head trainer for Medical Mutts. Other authors have no conflict of interest.

Publisher's note: Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Cre- ative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not per- mitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

© The Author(s) 2019

Il apparait dans cette étude que les chiens sont capables de discriminer une odeur relative à une crise d'épilepsie des odeurs hors de ce contexte (« hors crise »). Ici, ce sont des chiens entraînés sur de la discrimination d'odeurs et futurs chiens d'assistance qui ont passé ces tests. Or, dans l'Introduction générale comme dans notre travail (ARTICLE 2), il apparait que des chiens de compagnie peuvent, sans entrainement, démontrer des capacités d'alerte et/ou de réponse vis-à-vis des crises d'épilepsie.

En effet, de nombreuses anecdotes rapportent que le chien de compagnie de la personne s'est mis spontanément à présenter des comportements spécifiques aux moments des crises. Il y a plusieurs cas décrits par le biais de questionnaires dans la littérature (Dalziel et al., 2003; Kirton et al., 2004). Parmi ceux évoqués dans ces articles, on peut par exemple citer celui d'un Golden qui anticipait les crises nocturnes une vingtaine de minutes au préalable, ou d'un Rottweiler qui léchait les pieds d'un enfant pendant ses absences et qui le mettait en position latérale avant une crise. Ou encore une Akita qui empêche une jeune fille d'accéder aux escaliers 15 minutes avant une crise. Enfin, ils rapportent le cas d'une Montagne des Pyrénées qui reste très proche d'un enfant de 3 ans pendant des heures avant des convulsions généralisées sans se laisser distraire (ni même manger ou boire), et qui s'allonge de force sur la sœur (10 ans) 10 minutes avant qu'elle ne fasse une crise complexe.

D'après les données recueillies dans l'ARTICLE 4, il s'agit de comportements qui apparaissent très rapidement une fois le chien placé au contact de la personne, quel que soit l'âge, le sexe ou la race du chien. Considérant ces éléments, nous avons étudié le comportement de chiens de compagnie, sans entrainement préalable ni personne avec épilepsie dans leur entourage, face aux odeurs et utilisant le protocole de l'ARTICLE 3.

3. SYNTHESE ARTICLE 4

Questions

Des chiens non entrainés semblent spontanément présenter des comportements spécifiques à l'épilepsie d'après les témoignages de leurs propriétaires. Mais, est-ce que des chiens de compagnie, qui n'ont jamais été exposés à des odeurs relatives à l'épilepsie, présentent des comportements discriminants une fois libres d'explorer ces odeurs ? Est-ce que tous les chiens de compagnie vont réagir, ou est-ce que ces réactions vont être observées chez quelques individus uniquement ? Et auquel cas, quels facteurs pourraient influencer ces réactions ?

Méthodes

Le protocole décrit en ARTICLE 3 a été utilisé ici, ainsi que les mêmes échantillons d'odeur. Les seules différences tiennent 1) au lieu (i.e. tests réalisés à la Station Biologique de Paimpont) et 2) au renforcement (i.e. contrairement aux chiens entrainés, les chiens de compagnie n'étaient pas renforcés pour leurs comportements, afin de ne pas biaiser leur exploration et permettre l'étude de leurs réactions - ou absence de réactions- spontanées). La durée maximale de la tâche de 5 minutes a été fixée par défaut pour tous les essais, quel que soit le comportement du chien face aux odeurs (i.e. pas d'arrêt si l'échantillon « épilepsie » était « marqué »)

Résultats

L'odeur associée à une crise susciterait davantage de comportements d'exploration (OEE) chez les chiens de compagnie. En effet, davantage de chiens ont présenté ce comportement sur le réceptacle « crise » sur le premier essai comme sur la globalité des essais, par rapport aux autres réceptacles. Parmi l'ensemble des comportements observés, il apparait être le seul discriminant « entre les odeurs ». De grandes variabilités interindividuelles ont été observées dans la propension des chiens à aller explorer les pots (et ce, quelle que soit l'odeur). Il semblerait en particulier que les mâles de type berger soient particulièrement portés sur l'exploration. Dans nos conditions expérimentales, il en découle que la discrimination entre odeurs de « crise » et « hors crise » semble être principalement le fait de ces chiens.

Conclusions

Il semblerait que des chiens de compagnie qui n'ont jamais été préalablement exposés aux odeurs d'épilepsie soient capables de noter une différence entre ces odeurs et des odeurs « hors crise », bien que de façon subtile.

ARTICLE 4 : Exploration olfactive d'odeurs associées à l'épilepsie par des chiens de compagnie

Manuscrit en preparation

Olfactory exploration of epilepsy scent by pet dogs

Amélie Catala1,2*, Marine Grandgeorge1, Jean-Luc Schaff2,3,4, Hugo Cousillas1, Martine Hausberger1

1 Univ Rennes, Normandie Univ, CNRS, EthoS (Éthologie animale et humaine) - UMR 6552, F-35000 Rennes, France

2 Association Handi'Chiens, 13 Rue de l'Abbé Groult, Paris, France

3Centre d'Observation et de Cure pour Enfants Epileptiques, Ets OHS de Lorraine, 46 rue du doyen J. Parisot, Flavigny-sur-Moselle, France

4 Service de Neurologie du CHRU de Nancy, 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Nancy, France

Abstract

Recently, trained dogs demonstrated that an epileptic seizure could be associated with a specific scent, however, the question of whether epileptic seizure odour is perceived and elicits reactions in untrained pet dogs remains open. Here, we wanted to assess whether pet dog, without previous experience with epilepsy, will show a spontaneous reaction when confronted with the scent of a seizure, i.e. if they present a discrimination without training. Thus we replicated the exact same experiment that showed that seizure was associated with an olfactory signature with naïve pet dogs without prior experience with epilepsy. More dogs performed a deeper exploration of the seizure can (i.e. nose in the can up to the eyes) both at the first encounter with the odours and over the whole set of trials. This is especially remarkable, as dogs were not reinforced for any behavior. Individual variations were however high, especially in terms of motivation for an olfactory exploration of the cans, but the more consistently explorative dogs seemed to spend more time exploring the seizure cans. This study, in which untrained pet dogs were confronted with bodily odours from patients with epilepsy sampled during and outside seizures, reveals that the seizure odour could trigger a particular interest even in such dogs.

Introduction

Canines are used in a number of critically important roles for society, such as the search for live people, cadavers, explosives, drugs, endangered or invasive species, and diseases [1]. Organizations train and provide dogs as screening “tools” (cancer) or for medical alert (diabetes) two functions for which dogs are trained on the basis of olfaction. Given the high olfactory acuity of dogs [2,3], it is supposed that these dogs are detecting volatile organic compounds (VOCs) associated with patients ‘physiological changes. Trained dogs are even able to discriminate epileptic seizure samples from body odours of the same patients collected at other times, and for different patients. These results strongly suggest an odor signature of an epileptic seizure [4].

Epilepsy is one of the most important neurological diseases, affecting around 50 million people worldwide [5]. According to ILAE (International League Against Epilepsy) and IBE (International Bureau for Epilepsy), epilepsy is a neurologic disorder characterized by recurrent seizures [6]. An epileptic seizure is defined as a transient occurrence of signs and/or symptoms due to abnormal excessive or synchronous neuronal activity in the brain. The diagnosis of epilepsy requires the occurrence of at least two epileptic seizures [6].

Interestingly, the first reports of dogs showing seizure-specific behaviors were made by pet dog owners, and published in a lay publication for dog fanciers in the early 1990s [7]. Scientific evidence

remains scarce though being based mostly on self-reports in articles based on surveys or diaries kept by the participants [4,8].

Three studies based on questionnaires mention untrained dogs showing seizure-behavior in [9–11]. In Dalziel et al. 2003, 9 dogs were reported as demonstrating seizure-behaviors (6 seizure response dogs (SRD) and 3 seizure response and alert dogs) and age, breed, size or gender of the dog did not appear to be a factor in the alerting and/or responding behavior. The authors suggested that dogs may spontaneously alert and/or respond but that maintenance of this behavior would depend on the person's awareness and response to the dog's behavior. In Kirton et al. 2004, 13 SRD amongst which 9 dogs were also seizure-alert dogs (SAD). SAD were of various breeds (e.g. Golden Retriever, Standard Poodle, German Shepherd, Akita, Great Pyrenees) with a majority of females (7 out of 9). While the low sample of these two early studies prevented definite conclusions, Martos Martinez-Caja et al. 2019' study, based on 132 dogs reported as SAD confirmed that neither the reproductive status, breed, nor origin (e.g. breeder, pet shop, rescue center) of the dog were predictors of the development of alerting behaviors.

The human cues used by dogs to anticipate an incoming seizure are still unknown, but given the results of Catala et al (2019)'s study, one could expect scent to be one possible cue. However, this study focused on trained dog and thus the question of whether epileptic seizure odour is perceived and elicits reactions in untrained pet dogs remains open.

The aim of this article is to assess whether pet dog, without previous experience with epilepsy, will show a spontaneous reaction when confronted with the scent of a seizure, i.e. if they present a discrimination without training. Thus we replicated the exact same experiment as in Catala et al (4)'s study with naïve (to epilepsy) pet dogs and there was no reinforcement for their response to any sample.

Material and Methods

Ethics

The study received approval by the institutional review board of OHS (Social Hygiene Office) de Lorraine for collection techniques used to obtain odour samples from patients with epilepsy. Hence, in accordance with the Ethics Committee's guidelines, parents gave only an informed written consent to allow the child's participation in the experiment prior to their inclusion in the study.

The Animal Ethics Committee of Rennes was consulted for this study and confirmed that there was no need to request an authorization for this research, since it did not affect dog welfare. The present research was non-invasive and did not involve pharmacological interventions.

Subjects

Dog	Sex	Age	Breed	Source
Lago	M	2.5	Chihuahua	Breeder (backyard)
Lady	F	2.3	Crossbred: Bernese Mountain Dog and Beagle	Breeder (backyard)
Thalie	F	2.8	Crossbred: Shepherd	Shelter
Hermès	M	5.9	Malinois and German Shepherd	Breeder (backyard)
Kazu	F	3	Crossbred Husky	Breeder (backyard)
Lakissa	F	2.1	German Shepherd	Breeder (professional)
Link	M	2.4	Swedish Vallhund	Breeder (professional)
Latao	M	2.1	Australian Shepherd	Breeder (backyard)
Jilla	F	3.1	Australian Shepherd	Breeder (professional)
Looping	M	3	Beagle	n/a
Happy	F	5.4	Border Collie	Breeder (professional)
Leeroy	M	2.6	Crossbred Beauceron	n/a

Table 1. Individual characteristics (sex, age (year), breed) of the subjects.

12 privately owned pet dogs (six females and six males, mean age = 3.1 years; various breeds) participated in this study (Table 1). All subjects lived as pet dogs with their owners, who volunteered to bring their dogs to the Station Biologique de Paimpont for this study. These dogs had no prior experience with tests on scent discrimination nor had had any contact with persons with epilepsy according to the owners.

Odour samples

The samples used here were the same as in the previous study [4] (each odour sample was collected twice, one for the previous study, one for this study): patients were recruited in the Healthcare Centre OHS Flavigny, Flavigny sur Moselle, France. Ten participants were initially invited to participate after medical recommendations. One declined and the other 4 did not experience a seizure through the sample collection time of one week in December 2017. Thus, odours were collected from 5 women (mean age: 14.8 years) who were residents of the Healthcare Centre OHS. All had a confirmed diagnosis

of epilepsy (See Supplementary Table S3) and none experienced psychogenic non-epileptic seizures. Psychogenic non-epileptic seizures (exclusive or in addition to epileptic seizures) were actually a factor of exclusion when recruiting patients on the basis of their medical diagnosis. Since they all lived in a medicalized structure at the time of the sampling, the diagnosis was further confirmed. They all received the same food and had no dietary restrictions. Since the seizures could be experienced at any time, the collection of epilepsy seizure samples could occur randomly at any time (night or day), whereas all other samples were collected during day. Patients were not given any specific recommendation (e.g. regarding hormonal contraception, perfume, smoking etc.), so as to maintain an "ecological" individual variability.

Odour sampling procedure

Three types of samples were collected: (a) a "seizure sample", collected during or right after (<5 min) an ictal event; (b) a "physical exercise sample", collected right after (<5 min) moderate exercise (defined as 1 min during which the patient ran approximately 30 m, and did leg and arm movements as step-touch and punches). Physical exercise samples served as control for movements or arousal that can be made or experienced during a seizure [12,13]. And (c) a "day sample" collected at a pseudo-random moment during calm activity (e.g. drawing, paper crafting) in day time. The non-seizure samples were collected a minimum of 6 hours before or after a seizure in order to avoid a pre- or post-ictal collection.

For each patient, two physical exercise samples were collected on two different days and four day samples on four different days. Odour collection was performed in accordance with the same previously validated procedure [4,14]: patients were instructed to use a sterile cotton pad (10*10 cm, 4 fold) to wipe their hands, forehead and back of the neck, allowing a multiplicity of odour origins. The cotton pad was then placed into a zip-locked bag (Ziplock brand, SC Johnson, Racine, WI, USA) and the patient was instructed to exhale into the bag before sealing it. Two cotton pads were collected from each patient, for each of the 7 types of odour. Each bag was labelled with the patient's code, day and time of collection and the corresponding odour type (normal, physical exercise or seizure). The samples were stored in freezer refrigerator (Temperature 4 °C) until use (average of 13 days, SD = 3.5).

Experimental Setup

All tests took place in December 2017, in a closed room (7.5 × 6.5 m, 12 °C in average) equipped with a four-camera video recording system (Fig.1). The experimental set-up was based on that used by Catala et al (2019)[4] and consisted of seven steel cans (18 cm high × 17 cm in diameter), each containing one small canister (5.2 cm in diameter, 2 cm high) in which one odour sample was placed. These canisters prevented the dog from being in direct contact with samples. The cans were in a

semicircle arrangement, equidistant (2.08 m) from a chair on which the owner sit. Each can contained an odour sample that could be either a seizure, physical exercise or calm activity sample. At each test, all seven cans contained an odour from the same person: one seizure sample, two physical exercise samples and four calm sample.

Procedure

Trials took place as follows: each dog had at first 5 trials using the same person's odours, then a 2-hour break, and then one trial with an odour of each of the 4 remaining patients. Thus, each dog had 9 trials in one day. Each test trial lasted a maximum of 5 minutes, with a 2 min break between each trial in order to remove and replace the cans. Odour locations were pseudorandomly determined prior to the sessions and changed between trials, with the constraint that the same location could not be used more than three times in a row for the same type of odour in order to avoid learning bias and inducing A-not-B errors (Smith et al., 1999). To help ensure compliance, owners were given a distractor task: filling a survey on their dog.

Test

The experimenter was in a remote corner of the room during a trial, staying quiet and focusing on the laptop (Fig 1). The owner was with its dog in another part of the room and was instructed to let the dog free during the five minutes of test. At the end of the test trial, the dog and the owner went outside and the dog received a treat during this short break. During this time, the experimenter changed the locations of the cans for the next trial. Afterward, the owner was invited to re-enter in the room and the next trial could occur. The cans were all visually identical and thus could not be identified during the trial by the owner, who was not informed of the location of the scents in order to avoid any Clever Hans effect.

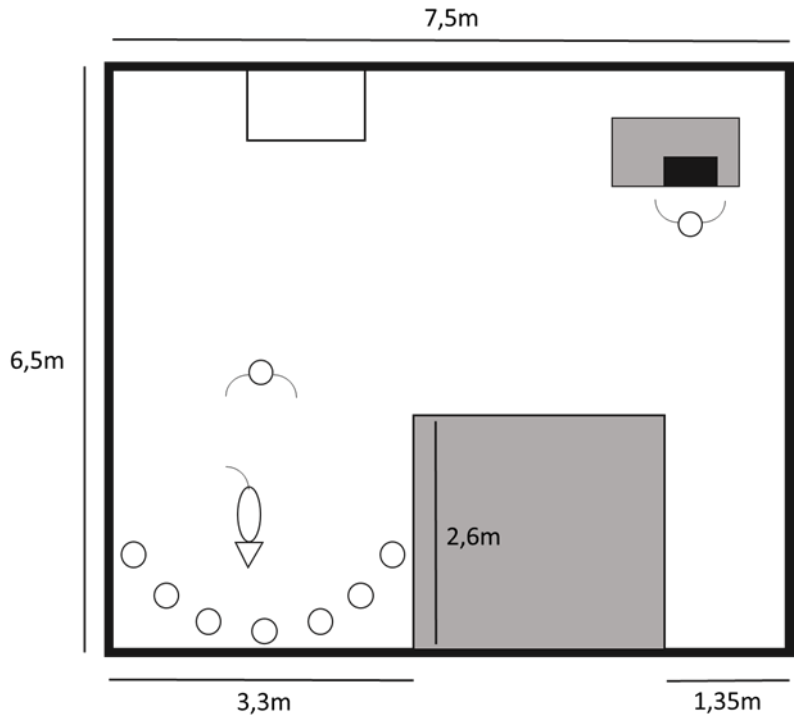


Fig 1. Testing room

Behavioural coding

Each trial was videotaped (25 fps, AXIS M10 Network Cameras) and coded using frame-by-frame playback. Measures were:

- The time spent in the olfactory exploration "OE" (i.e. nose of the dog that cross the can's line) of cans. When the eyes of the dogs crossed the can's upper limit, it was considered as olfactory exploration and eyes "OEE" behavior).

- The dogs' attention towards each can: number of gazes towards the cans (i.e. more than one second) and number of times the dog sniffed in the air toward a can (i.e. the dog's nose was directed above an horizontal line parallel to the ground, and toward a can).

The same person (A.C.), blind to the cans' contents, coded all trials.

Statistical analyses

As the data were not normally distributed, non-parametric statistical tests were used [47]. Performances for individual dogs were statistically assessed with binomial tests.

Results

General behavior

All dogs performed olfactory exploration (OE) of a can at least once. There were high inter individual variations: for example, three dogs explored the cans once out of the 9 trials, two dogs for all but one trial and one dog on all trials. (mean = 5.22 sd = 2.65 trials with can exploration;). This behavior was observed 2.35 +/- 1.97 times per can per trial. The average exploration time was of 1.59+/-1.87s).

Across all trials, 8.86 dogs (sd=1.21) explored a can at least once. (Fig. 2).

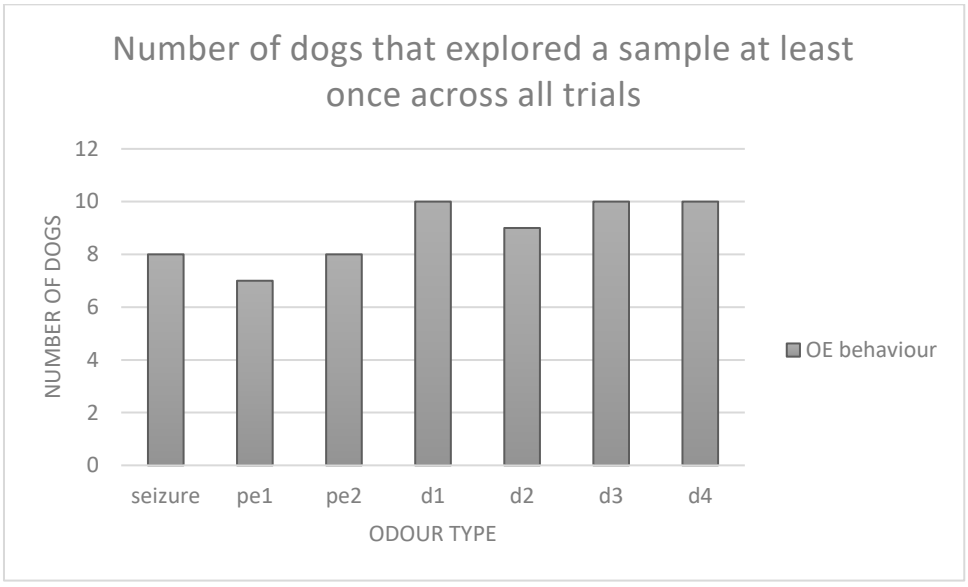


Fig. 2. Number of dogs that explored a sample at least once across all trials.

Nine out of the 12 dogs exhibited OEE behavior at least once. This behavior was observed 0.81 (sd = 1.35) time per can per trial. Four dogs (sd = 1.41) showed this behavior at least once across all trials and cans.

Visual attention was mostly characterized by glances (mean: 11.7; sd: 6.8 per can) whereas gazes were scarce (only 5 dogs exhibited this behaviour at least once).

Behaviour toward the seizure odour

In the first trial, all dogs glanced at the cans at least once (mean 21.83 time SD=15.04, 3.14 +/- 1.79 per can). Still in the first trial, 11 out of the 12 dogs went to explore the cans, each of them exploring 3.83 +/- 2.58 cans. More dogs performed OEE behavior at least once for the seizure can compared to the other odours on the first trial ((binomial test, p=0.049) (Fig.3 (A)). This result was further confirmed when all trials were being considered: more dogs showed “OEE” behaviour at least once for the seizure odour (Binomial test, p= 0.012) while there was no significant difference for the other odours (Fig.3 (B)).

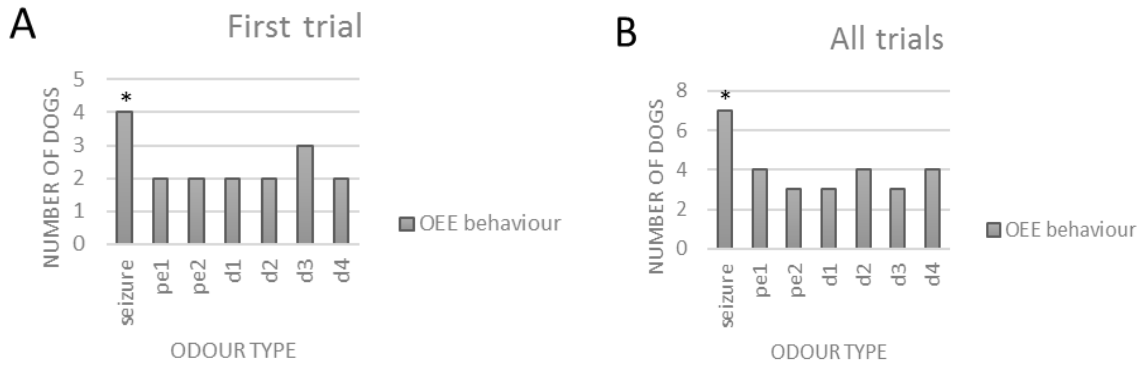


Fig 3. : Number of dogs performing OEE behaviour on odour type on the first trial (A) and on all trials (B).

Individual variations revealed more anecdotal but interesting preliminary features: 6 dogs showed consistent olfactory exploration across trials (>=4 sec total duration) for at least one can. These dogs consisted in 5 males and one female (Fisher test, p=0.08), and 4 were of sheepdog types (German Shepherd, Beauceron and Australian Shepherd, the remaining two were a Beagle and a Chihuahua) whereas the 3 less consistent dogs were a Bernese Mountain Dog cross bred, a Husky and a Swedish Vallhund. Amongst the 6 more consistent dogs, 4 spent more time exploring the seizure can, 2 explored all cans almost equally whereas the less consistent dogs all showed an equal interest towards the seizure vs non seizure odours (i.e. “physical exercise” and “day” sample) (Fig.4).

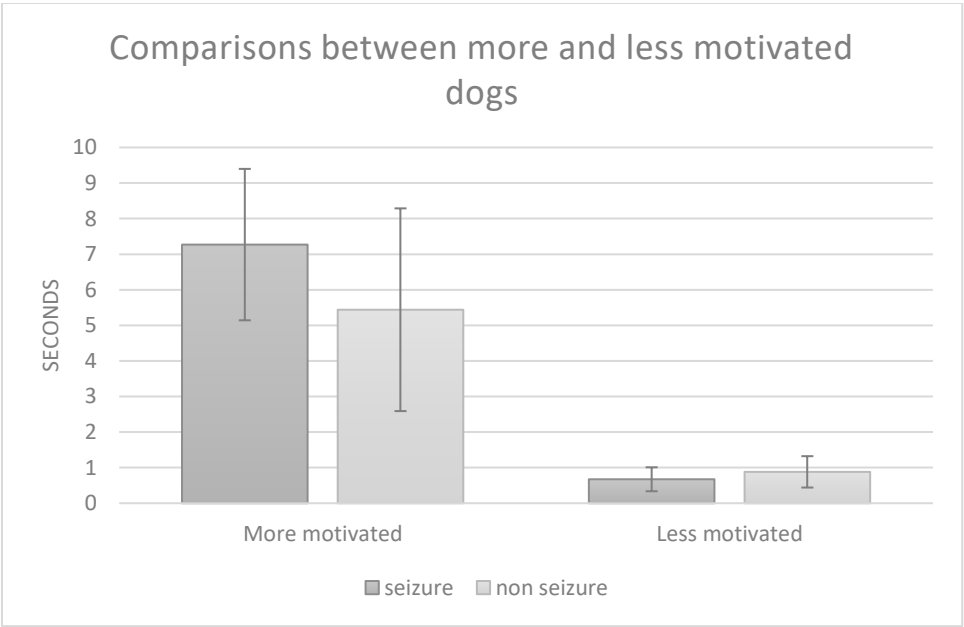


Fig. 4. Number of seconds of exploration of the 6 more motivated dogs on seizure and non seizure (sum of means per can) samples and of the 6 less motivated dogs on seizure and non seizure (sum of means per can) samples.

Discussion

This study, in which untrained pet dogs were confronted with bodily odours from patients with epilepsy sampled during and outside seizures, reveals that the seizure odour could trigger a particular interest even in such dogs. More dogs performed a deeper exploration of the seizure can (i.e. nose in the can up to the eyes) both at the first encounter with the odours and over the whole set of trials. This is especially remarkable, as dogs were not reinforced for any behavior. Individual variations were however high, especially in terms of motivation for an olfactory exploration of the cans, but the more consistently explorative dogs seemed to spend more time exploring the seizure cans. In comparison, dogs trained for scent detection are required to correctly identify a target odor, indicate its presence to their handler, and not indicate when the odor is absent [15,16].

This spontaneous interest of some untrained dogs for the seizure odour could explain the anecdotal reports of spontaneous SAD dogs, especially as in a home environment these behaviours are likely to be reinforced by the patient or the accompanying persons' responses. The high individual variation observed both in the motivation to go and explore odours, and in the consistency in the interest to the odour samples is also in accordance with the observation that not all pet dogs belonging to an epileptic owner do develop alert behaviours [17] (e.g. 18% of dogs in the sample responded to the seizure in a questionnaire study with 122 participants [10], and 19.8% were described as alerting to a seizure in another study with 187 participants owning a dog[18]). Whether these increased responses observed here to the seizure odours were due to novelty (i.e. a "strange" scent compared to other bodily odours) or their particular properties (i.e. particular VOCs, Catala et al., submitted) remains unknown. Dogs' attentional and motivational individual characteristics seem to be interesting lines to be followed, especially in terms of dog selection for service to epileptic persons. It is for example possible that males are more prone to explore odours in general and then pay more attention towards this particular odour. Although earlier questionnaire-based studies have not identified any dog characteristic that would explain individual differences [9,17], our preliminary findings indicate that pursuing experimental research on large samples of dogs of varying sexes and breeds could be quite promising in this respect.

References

1. Browne C, Stafford K, Fordham R. The use of scent-detection dogs. Ir Vet J. 2006;59: 97.

2. Craven BA, Paterson EG, Settles GS. The fluid dynamics of canine olfaction: unique nasal airflow patterns as an explanation of macrosmia. J R Soc Interface. 2010;7: 933–943. doi:10.1098/rsif.2009.0490

3. Jezierski T, Ensminger J, Papet LE. Canine olfaction science and law: advances in forensic science, medicine, conservation, and environmental remediation. CRC Press; 2016.

4. Catala A, Grandgeorge M, Schaff J-L, Cousillas H, Hausberger M, Cattet J. Dogs demonstrate the existence of an epileptic seizure odour in humans. Sci Rep. 2019;9: 4103. doi:10.1038/s41598-019-40721-4

5. WHO | Epilepsy: a public health imperative. In: WHO [Internet]. [cited 3 Jul 2019]. Available: http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/report_2019/en/

6. Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005;46: 470–472. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x

7. Pflaumer S. Seizure-alert dogs. Dog World. 1992;77(I): 42–43.

8. Brown SW, Goldstein LH. Can seizure-alert dogs predict seizures? Epilepsy Res. 2011;97: 236–242. doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.10.019

9. Martos Martinez-Caja A, De Herdt V, Boon P, Brandl U, Cock H, Parra J, et al. Seizure-alerting behavior in dogs owned by people experiencing seizures. Epilepsy Behav. 2019;94: 104–111. doi:10.1016/j.yebeh.2019.02.001

10. Kirton A, Wirrell E, Zhang J, Hamiwka L. Seizure-alerting and -response behaviors in dogs living with epileptic children. Neurology. 2004;62: 2303–2305. doi:10.1212/WNL.62.12.2303

11. Dalziel DJ, UTHMAN BM, Mcgorray SP, Reep RL. Seizure-alert dogs: a review and preliminary study. Seizure. 2003;12: 115–120.

12. King J, Kupferthaler A, Unterkofler K, Koc H, Teschl S, Teschl G, et al. Isoprene and acetone concentration profiles during exercise on an ergometer. J Breath Res. 2009;3: 027006. doi:10.1088/1752-7155/3/2/027006

13. King J, Mochalski P, Kupferthaler A, Unterkofler K, Koc H, Filipiak W, et al. Dynamic profiles of volatile organic compounds in exhaled breath as determined by a coupled PTR-MS/GC-MS study. Physiol Meas. 2010;31: 1169. doi:10.1088/0967-3334/31/9/008

14. Hardin DS, Anderson W, Cattet J. Dogs Can Be Successfully Trained to Alert to Hypoglycemia Samples from Patients with Type 1 Diabetes. Diabetes Ther. 2015;6: 509–517. doi:10.1007/s13300-015-0135-x

15. Reeve C, Cummings E, Smith S, McLaughlin E, Gadbois S. Can Dogs Detect Hypoglycemic Breath Samples? Can J Diabetes. 2017;41: S49. doi:10.1016/j.jcjd.2017.08.129

16. Marchal S, Bregeras O, Puaux D, Gervais R, Ferry B. Rigorous Training of Dogs Leads to High Accuracy in Human Scent Matching-To-Sample Performance. PLOS ONE. 2016;11: e0146963. doi:10.1371/journal.pone.0146963

17. Catala A, Cousillas H, Hausberger M, Grandgeorge M. Dog alerting and/or responding to epileptic seizures: A scoping review. PLOS ONE. 2018;13: e0208280. doi:10.1371/journal.pone.0208280

18. Pinikahana J, Dono J. The lived experience of initial symptoms of and factors triggering epileptic seizures. Epilepsy Behav. 2009;15: 513–520. doi:10.1016/j.yebeh.2009.06.004

Suite à cette étude, il semble donc qu'un effet de l'entrainement puisse expliquer les différences de résultats, en plus, potentiellement, de la sélection des chiens. Dans ces conditions expérimentales, les chiens nécessitent d'être entrainés pour répondre correctement à ces odeurs. Nous ne savons pas, à l'heure actuelle, quelle modalité ou combinaison de modalités les chiens pourraient utiliser pour prédire les crises, ni si ces modalités ne sont pas en fait spécifiques de chaque dyade. Si l'on considère l'hypothèse de l'odeur, il a pourtant été rapporté que des chiens de compagnie ont développé spontanément des capacités de prédiction de crises en conditions « naturelles ». Il est possible d'imaginer qu'étant donné que les chiens montrent déjà des réactions face à l'odeur de crise sortie de son contexte, une fois confrontés à une crise d'épilepsie et à la saillance de ce phénomène (e.g. chute, convulsions, ou de façon plus subtile changement comportemental de type fixité), ils puissent développer des comportements spécifiques avant la survenue de celle-ci s'ils ont les indices nécessaires. Pour ce faire, il faudrait que l'odeur soit libérée avant la survenue de la crise. C'est ce que nous avons souhaité tester par la suite, ainsi que la validation des résultats montrés par les chiens relatifs à une signature olfactive des crises d'épilepsie.

4. SYNTHESE ARTICLE 5

Questions

Par le biais de tests expérimentaux, nous avons montré que des chiens, sur la base de leur odorat, discriminent une odeur de « crise » par rapport à des odeurs « non crise ». Est-ce qu'une odeur associée aux crises d'épilepsie peut être identifiée via une analyse chimique, confirmant ainsi nos résultats et validant alors qu'une détection des crises est possible par le biais de l'odeur ? Quelle est la dynamique d'apparition de cette odeur, e.g. apparait-elle avant le début de la crise ? Auquel cas combien de temps auparavant ?

Méthodes

La même méthode d'échantillonnage que dans les études préalables a été appliquée pour collecter des odeurs. Spécifiquement pour cette étude, en plus des odeurs « crise » et « sport », les personnes récupéraient un échantillon d'odeur toutes les trois heures sur la période jour, soit 5 échantillons hors crise collectés par jour. A posteriori, nous avons attribué le nom « n-1 » au dernier échantillon collecté avant une crise, « n-2 » à l'avant dernier, et hors crise à un échantillon éloigné de 6h de toute crise. Les odeurs de 14 personnes au diagnostic d'épilepsie confirmé ont ainsi été analysées en SIFT-MS (Selected ion flow tube mass spectrometry ou spectrométrie de masse par flux d'ions sélectionnés) de façon à obtenir le « profil d'odeur » de chaque échantillon.

Résultats

Comme attendu, une grande variabilité des spectres liée aux personnes a été observée. Les spectres des échantillons collectés en crise se sont révélés être différents de ceux collectés lors d'un exercice physique ou hors crise. D'autre part, les spectres des échantillons « crise », « n-1 » et « n-2 » étaient différents de ceux des échantillons « exercice physique » et « hors crise ». Un modèle a été proposé, avec d'un côté les odeurs « liées aux crises » : crise, n-1 et n-2 et de l'autre les odeurs « non liées aux crises » : hors crise et exercice physique. Il est parvenu à classifier une grande majorité (99.5%) des échantillons de 12 personnes, et, sur une validation avec deux personnes supplémentaires, il a permis de classifier 85.2% des échantillons.

Conclusions

Ces résultats démontrent pour la première fois qu'il est possible de faire de la détection et de la prédiction de crise par le biais d'analyses des composants organiques volatils. Cela a été effectué en utilisant un modèle mathématique simple, avec un temps de prédiction parmi les plus larges décrits dans la littérature (a minima 3h30 en avance selon nos conditions expérimentales), quel que soit le type ou la cause de l'épilepsie, et de façon non-invasive.

ARTICLE 5 : L'odeur de l'épilepsie, prédiction et détection de crises d'épilepsie humaines via des données chimiométriques de SIFT-MS

Manuscrit soumis

Scent of epilepsy: prediction and detection of human seizures through SIFT-MS chemometric data

Amélie Catala[1,2]*, Cécile Levasseur-Garcia[3], Marielle Pagès[4], Jean-Luc Schaff[5], Ugo Till[6], Leticia Vitola Pasetto[3], Martine Hausberger[2], Hugo Cousillas[2], Frederic Violleau[3‡], Marine Grandgeorge[2‡]

[1] Association Handi'Chiens, 13 Rue de l'Abbé Groult, Paris, France.

[2] Univ Rennes, Normandie Univ, CNRS, EthoS (Éthologie animale et humaine) - UMR 6552, F-35000 Rennes, France

[3]Laboratoire de Chimie Agro-industrielle (LCA), Université de Toulouse, INRA, University of Toulouse, National Polytechnic Institute of Toulouse, Ecole d'ingénieurs de Purpan, Toulouse, France

[4]Equipe Physiologie, Pathologie et Génétique Végétales (PPGV), University of Toulouse, National Polytechnic Institute of Toulouse, Ecole d'ingénieurs de Purpan, 75 voie du TOEC, BP 57611, F-31076, Toulouse Cedex 03, France

[5]Service de Neurologie du CHRU de Nancy, 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, Nancy, France

[6] Independent researcher

*Correspondence to: amelie.catala@gmail.com.

One Sentence Summary: Through volatile chemical analysis, seizure detection and prediction (one hour thirty) can be achieved, which is general to different types of epilepsy and non-invasive.

Abstract: Epilepsy is considered a public health issue but, to date, the unpredictability of seizures is an imperative in the burden of epilepsy. Prediction results with EEG are mixed, and the idiosyncratic character of epilepsy makes a single method of detection or prediction for all patients currently almost impossible. For the first time, we demonstrate that not only can detection of epileptic seizures be done by global chemometric analysis of SIFT-MS data, but also that prediction (mean: 3h30 in advance, 99.5% and 85.2% of samples correctly classified in a training and validation process, respectively) is possible using a small mathematical model. These findings should lead to non-invasive applications (e.g. electronic nose) that would be general to different types of epilepsy and remove the burden of the unpredictability of seizures.

Introduction

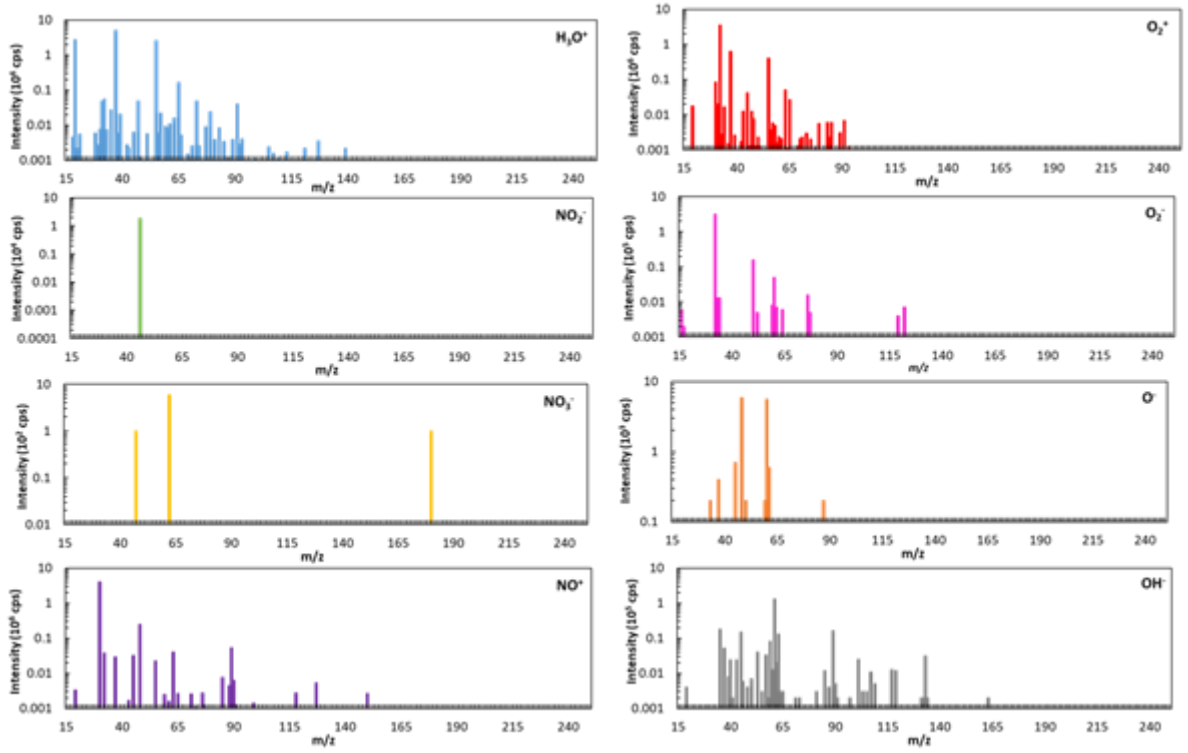
With an estimated 50 million people affected worldwide, epilepsy is recognized as a major public health concern (1). It is characterized by a repetition of unpredictable seizures, that present a risk of injuries and accidents, as well as associated psychosocial (2) and comorbidities factors (3–5) (restriction from operating a motorized vehicle, difficulties to obtain and keep meaningful employment, memory impairment, anxiety, depression, suicide, amongst other psychiatric disorders). About 30% of persons with epilepsy are pharmaco-resistant, and the apparent unpredictability of epileptic seizures puts an immense psychological burden on patients and substantially compromises their quality of life (6, 7). An accurate prediction of seizures will thus significantly improve the quality of life of patients (in particular their psychological stress), and reduce the burden on caregivers. In addition, prediction could prevent a trauma or a possible life-threatening accident. Accurate and reliable prediction of seizure has the potential to revolutionize the treatment of epilepsy. Furthermore, as epileptic seizures vary widely in clinical phenomenology (8), there is no generalized detection system to help people to monitor their seizure (9). Although electroencephalography (EEG) is considered the gold standard for the monitoring of seizures, it remains difficult to use in an everyday life environment. Moreover, in general it shows a very short predictive time (10) (on average 18.75s before the seizure (11)), which is not enough for the patient and caregiver to react appropriately (12).

Recently, it has been found that trained dogs are able to discriminate seizure odors from non-seizure odors, independently of the type or etiology of the seizure and the person (13). This discovery opens a new possibility that an olfactory signature, efficient beyond variations in the clinical phenomenology,

could be found. Following this study using dogs, we aimed to assess the feasibility of seizure detection on the basis of volatile organic compounds (VOCs), and to explore the kinetics of these changes.

Here, we have undertaken an analysis based on mass spectrometry to examine VOC profiles of epileptic patients. Selected ion flow tube mass spectrometry (SIFT-MS) is an online gas analytical method that applies a soft chemical ionization reaction for the absolute quantification of targeted VOCs (14). This can be performed in real time, making it a particularly appealing analytical technique for use in a clinical setting. It has sensitivity down to ppt (part per trillion) for some volatile compounds (15) and can detect several target compounds simultaneously or record full profiles (as presented in Fig. 1). The approach used in this study is a non-specific recognition, model learned-based. It corresponds to a relative comparison between the different modalities, founded on global VOCs profils.

Fig. 1. SIFT-MS spectra for each precursor ion obtained from one example of odor sample. These spectra represent the product ions generated from the ionization reaction of the sample with each one of 8 precursor ions (three positives: H3O+, NO+, O2+ and five negatives: NO2−, NO3−, O2−, HO−, O−). In total, 187 odor samples from 14 epileptic patients were analyzed. Samples were obtained for the conditions of physical exercise (number of samples: n=24), interictal (n=39), n-2 (n=36), n-1 (n=42) and seizure (n=46).



This method has already been applied to analyze exhaled breath in clinical studies to distinguish patients over healthy controls for various conditions such as nonalcoholic fatty liver disease (16), oesophago-gastric cancer (17), inflammatory bowel disease (18), or pulmonary arterial hypertension (19).

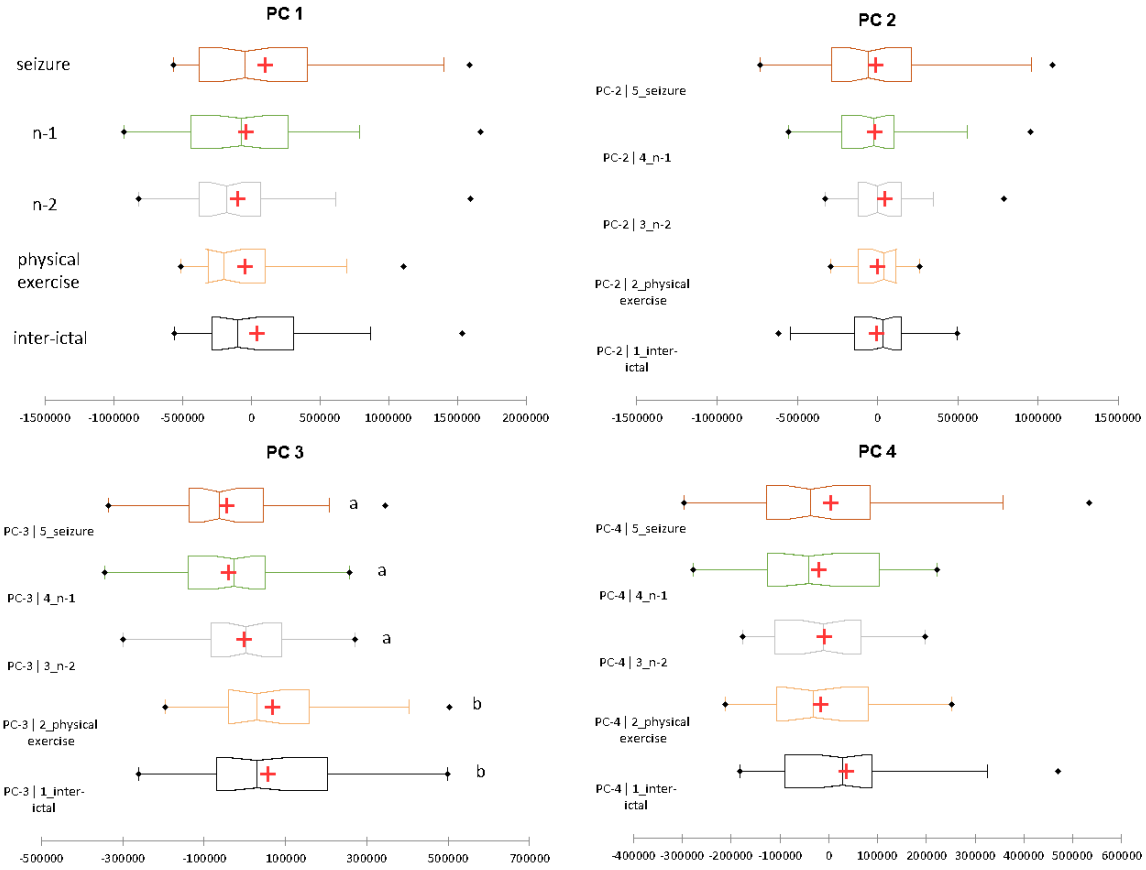
Results

Odors were collected from 14 persons with a confirmed diagnosis of epilepsy. They consisted in a mix of different body odors (i.e. hands, forehead, back of the neck and breath) and were collected in five contexts : (a) a “seizure sample”, collected during or right after (<5 min) an ictal event; (b) a “physical exercise sample”, collected right after (<5 min) moderate exercise, (c) n-1 : the last sample collected before the seizure occurs, (d) n-2 : the sample before the n-1 (antepenultimate before the seizure), and (e) interictal : a sample collected a minimum of 6 hours before or after a seizure. Samples were analyzed by SIFT-MS and the results were processed by chemiometric analysis.

Development of a mixed model to group the 5 patients’ status into a seizure and a non-seizure related groups

A mixed model was developed from the first four principal components (PC1 to PC4), and the 187 SIFT-MS spectra. "Patient" was used as a random factor and "status" as a fixed factor. The only significant mixed model is the one constructed for the 3rd main component, PC3. According to Bonferroni's multiple comparison tests, the SIFT-MS spectra collected from individuals in periods of physical exercise or inter-ictal are different from those collected in periods of seizure, or n-1 or n-2 ($n=187$, $DF=4$, $F=6.673$, $p\text{-value}<0.0001$). Based on these results, the categories of patients’ status were assembled in a seizure-related group (that included seizure, n-1 and n-2 samples) and a non-seizure-related group (inter-ictal and physical exercise samples) (Figure 2).

Fig. 2. Box-plots of the four main principal components (PC1 to PC4), extracted from the 1888 features of the SIFT-MS spectra, for the 5 different status of the epileptic patients (inter-ictal, physical exercise, n-2, n-1 and seizure)



Seizure prediction with a TreeNet® Gradient Boosting Machine

The 1888 SIFT-MS variables were used as input features, and two groups of status of patients were used as output features for the models: a) seizure, n-1 and n-2 versus b) interictal and physical exercise. The model was a TreeNet® Gradient Boosting Machine, applied on the 187 spectra. After optimization, the best model selected 36 out of the 1888 variables of the SIFT-MS spectra. This model led to very high rates of correctly classified samples (Table 1): 99% of the SIFT-MS spectra were correctly classified in training, and 85% in 10-folds-cross-validation (Table 1).

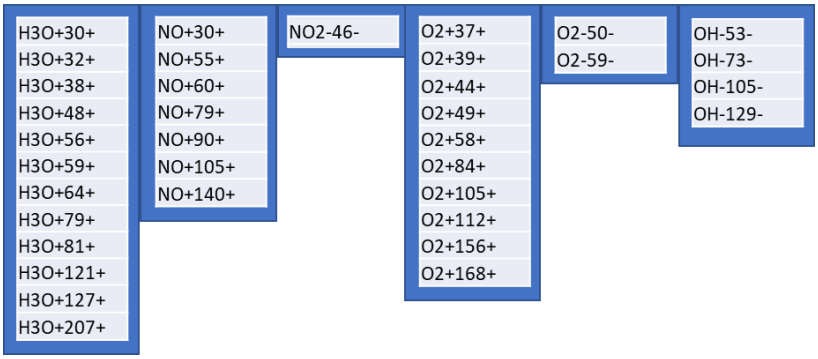
Tab. 1. Confusion matrix for the prediction of epileptic patient's condition (TreeNet® Gradient Boosting Machine)

From \ *To*	*Interictal and physical exercise*	*Seizure, n-1, n-2*	*Total*	*Well-Classified Samples (%)*
Training				
Interictal and physical exercise	63	0	63	100 (Specificity)
Seizure, n-1, n-2	1	123	124	99.2 (Sensitivity)
Total	64	123	187	99.5
10-Folds-Cross-Validation				
			Interictal and physical exercise	82.5 (Specificity)
			Seizure, n-1, n-2	87.9 (Sensitivity)
			Total	85.2%

In cross-validation, the SIFT-MS spectra of patients in the interictal phase or in physical exercise are well identified by the algorithm, in 102 cases out of 124, or 83%. This rate is worth 88% for the "seizure-related" group. The 36 variables retained by the model are presented in Figure 2.

Fig. 2. List of the 36 main ions of the SIFT-MS spectra, used for modeling of seizure-related status of epileptic patients (top: regarding their relative importance in the TreeNet® Gradient Boosting Machine model, bottom: grouped by ions family)

Variables	Relative importance (%)	Variables	Relative importance (%)
H3O+59+	100	H3O+79+	82.18
H3O+81+	98.71	NO+55+	81.97
NO+30+	96.03	O2+156+	81.27
H3O+32+	93.81	O2+105+	80.73
H3O+127+	93.28	O2-59-	80.52
O2+37+	90.59	H3O+56+	78.67
O2+49+	89.44	O2+58+	78.26
O2+112+	88.58	OH-53-	76.28
NO2-46-	88.1	H3O+121+	74.65
H3O+64+	87.86	NO+90+	74.62
NO+79+	87.11	O2-50-	74.59
OH-73-	86.5	OH-105-	74.12
NO+105+	86.26	O2+39+	71.76
NO+60+	85.63	O2+168+	70.16
O2+44+	84.88	H3O+38+	69.54
H3O+30+	84.16	NO+140+	68.4
H3O+48+	83.35	OH-129-	66.41
O2+84+	83.32	H3O+207+	66.05



The precursor ions used are H3O+, NO+, O2+, O2- and OH-. While 8 precursors ions were tested by SIFT-MS technology, five seems to be really relevant to discriminate the seizure-related status of epileptic patients: H3O+, NO+, O2+, O2- and OH-.

Discussion

Such a classification result confirmed our hypothesis that ictal sample would be different from interictal sample and sport sample. It implies that a specific scent, or VOC profile was associated with an epileptic seizure, as suggested in the study on dogs (13). These results also indicated that this profile did not depend on the type or etiology of epileptic seizures, reinforcing the hypothesis of an olfactory signature of epilepsy.

In cross-validation, high rates of correct classifications were found with 85% of samples correctly classified (Table 1). These results were amongst the higher found in the literature (10, 11) in terms of time of prediction before a seizure, but also sensitivity and specificity, while being originally obtained with VOC profiles instead of the classical machine learning techniques based on EEG spectra.

Recently other methods (12, 24) have been used giving good predictive results (for some >90%) but are complex to process (e.g. large data processing capacity or tRNA expression analysis) and usually invasive with blood, implant, or other internal fluid collections. In addition, and compared to the context, our results present the characteristic, as observed for detection, to be general to all types of seizure or epilepsy's etiologies tested and not just a highly specific type of seizure or a precise location of the onset.

Limitations of our study include a small sample size due to practical reasons, which, if larger, would have further improved learning capacity and validation of the model. Also, as our sampling method was voluntarily based on a whole body approach, we could not assess the source(s) (precise location) of these VOCs, and further research is needed to assess it (e.g. skin, breath) or the possible involvement of sweat glands such as eccrine or apocrine glands. Additionally, we still do not know the biomarker that underlies these findings, as the pattern of VOCs that gives this signature is yet to be defined.

From our findings we can emphasize the fact than n-2 is slightly different from n-1 and seizure but still can be grouped with the seizure group compared to inter-ictal and physical exercises. Therefore, our results suggest that predicting a seizure using this chemometric method is possible using the n-2 dataset (mean = 206±11.8min).

In conclusion, although further research is needed to understand fully the mechanism of these findings, this small proof-of-concept study shows that epileptic seizures can be rather simply detected using VOC analysis with whole spectra approach. Through this use of odours, our findings suggest that seizure can even be predicted, and with a delay that could be useful for persons with epilepsy and their caretakers. Taken together, these results represent a huge opportunity toward a great improvement of the life of persons with epilepsy, general to the genre or type, and the type of seizures or etiology. Furthermore, while this proof of concept is demonstrated through SIFT-MS, these results can pave the way for everyday life monitoring technologies. Indeed, the rising development of wearable electronic noses, concomitant with these findings, should allow in very few years to provide the patients with efficient, non-stigmatizing sensor that can finally guarantee their safety.

Materials and Methods

Ethics

This study received approval by the institutional review board of OHS (Social Hygiene Office) de Lorraine (France) for collection techniques used to obtain odor samples from patients with epilepsy. The present research was non-invasive and did not involve pharmacological interventions. Hence, in accordance with the Ethics Committee's guidelines, the adult person or guardian, in the case of a minor, were only require to give an informed written consent to allow their own or the child's participation in the experiment prior to their inclusion in the study. Information sanitization was fully anonymous.

Odor samples

Patients were recruited in healthcare centre OHS Flavigny, Flavigny sur Moselle, France. Twenty patients were initially invited to participate after medical recommendations. The sampling occurred from March to May 2019. Six participants declined the invitation. Thus, odors were collected from 14 persons (7 women, 7 men) with ages varying from 10 to 43 years (mean: 27.7 ± 11.31 years). All had a confirmed diagnosis of epilepsy (Table 2) and none experienced psychogenic non-epileptic seizures. Psychogenic non-epileptic seizures (exclusive or in addition to epileptic seizures) were actually a factor of exclusion when recruiting patients on the basis of their medical diagnosis. Since they lived in a medicalized structure at the time of the sampling, the diagnosis was further confirmed. Patients from the same unit received the same food without dietary restrictions. Since the seizures could be experienced at any time, the collection of epilepsy seizure samples could occur randomly at any time (night or day), whereas all other samples were collected during day. Patients were not given any specific recommendation (e.g. regarding hormonal contraception, perfume, smoking etc.), so as to maintain an "ecological" individual variability.

Table 2. Person's information

Person	*Sex*	*Age (year)*	*Etiology*	*Seizure type(s)*	*Seizure type sampled*	*Frequency of seizures (number per month)*	*Comorbidities*
1	M	13	Lennox-Gastaut syndrom	myoclonic absence // tonic	n/a	4 // 4	cognitive impairment
2	M	35	Lennox-Gastaut syndrom	atypical absence // tonic clonic	tonic-clonic	30 // 4	behavioural disorders
4	F	38	neonatal anoxia	tonic-clonic	tonic-clonic	4	hiatal hernia and vision disorder
6	M	18	frontal dysplasia	motor and morpheic	n/a	4	urticaria and ADHD
7	M	12	frontal dysplasia	motor and morpheic	motor	30	behavioural disorders
9	F	10	Lennox-Gastaut syndrom	myoclonic absence // Tonic-clonic	myoclonic absence	30 // 4	no comorbidity
10	M	25	neonatal anoxia	tonic-clonic	tonic-clonic	20	gastrointestinal bleeding
11	M	25	anoxia post-SUDEP	myoclonic	myoclonic	3	cortical blindness and reflux esophagitis
12	M	33	neonatal anoxia	tonic-clonic	tonic-clonic	10	west syndrome and upper motor neuron syndrome
13	F	43	herpes simplex encephalitis	absence	absence	5	intellectual disability
17	F	28	neonatal anoxia	tonic-clonic	tonic-clonic	7,5	intellectual disability and pyramidal lobectomy
18	F	26	structural - West syndrome	tonic	tonic	15	light intellectual disability and clavicle and mandibular fracture
20	F	41	structural - encephalopathy	tonic-clonic	tonic-clonic	7,5	intellectual disability
21	F	41	Bourneville's tuberous sclerosis	tonic	tonic	35	no comorbidity

Odor sampling procedure

The sampling procedure consisted in collecting 5 samples per day, with a three-hour interval between each sample. This method allowed to collect five samples per day during inter-ictal or pre-ictal state, afterward they were compared to the time of occurrence of the seizure. In addition, two types of samples were collected : (a) a "seizure sample", collected during or right after (<5 min) an ictal event; (b) a "physical exercise sample", collected right after (<5 min) moderate exercise (defined as 1 min during which the patient ran approximately 30m, and did leg and arm movements such as step-touch and punches). Physical exercise samples served as control for movements or arousal that can be made

or experienced during a seizure (25, 26). Within the 5 samples collected per day, three additional types of samples were defined a posteriori : (c) n-1 : the last sample collected before the seizure occurs, (d) n-2 : the sample before the n-1 (antepenultimate before the seizure), and (e) interictal: a sample collected a minimum of 6 hours before or after a seizure in order to avoid a pre- or post-ictal collection. For each type of sample, only one sample was analyzed per person. The average time between the n-1 sample and the seizure was 206min (standard deviation: 11.8min). When two extreme times (n-1 sample and the seizure sample being on two different days) were removed, the time between n-1 sample and seizure sample was 92min in average (sd : 2min).

The sampling ended with the occurrence of the seizure (in case where physical exercise sample was collected before, otherwise it was done the day after), thus it lasted from 1 to 5 days, depending on the patient.

Odor collection was performed in accordance with the procedure used in previous studies (13, 27): patients were instructed to use a sterile cotton pad (5*5cm, 4 fold) to wipe their hands, forehead and back of the neck, allowing a multiplicity of odor origins. The cotton pad was then placed into a zip-locked bag (Ziplock brand, SC Johnson, Racine, WI, USA) and the patient was instructed to exhale into the bag before sealing it. Each bag was labelled with the patient's code, day and time of collection. The samples were stored in a refrigerator (Temperature 4°C) until use (average of 60 days, SD = 9.7).

SIFT-MS

The method used was based on (28).

SIFT-MS is an analytical technique based on chemical ionization coupled with a direct mass spectrometry. The eight precursor ions are produced by microwave discharge and then selected by a first quadrupole mass filter so that only one precursor at a time is injected to a reaction chamber by a nitrogen flow (180 NmL min−1). The sample (heated at 37 °C during 10 hours in a controlled temperature oven) is introduced by a calibrated capillary (20 NmL min−1) in the reaction chamber, which is kept at 115 °C and 0.07 kPa. The product ions generated at a specific mass-to-charge ratio (m/z) are quantified by a second quadrupole mass spectrometer, allowing consequently the sample quantification (29). As in classical mass spectrometry devices, SIFT-MS operates in two modes: multiple ion monitoring (MIM) and full mass scans (FS). Due to the lack of any specific knowledge on the possible metabolic change triggered by epileptic seizures or "pre-seizures", the FS mode was privileged since – for each selected precursor ion – the second quadrupole spectrometer scans over a large mass range (from 15 to 250 m/z), calculating a count rate (signal intensity in cps) for each unit of m/z.

Four scans were recorded for each sample. Each one of the first scans were not used for analysis as they served as a purge between samples. The three others were averaged and used for further analysis.

Statistical analysis

Traditionally, the analysis of SIFT-MS spectra is performed by multiple ion monitoring (MIM), for targeted analysis of selected molecules of interest (14). The approach proposed herein was based on applying chemometrics not of individual peaks, but of the entire spectra, like usually done with infrared spectroscopy (30). This study focused on the analysis of a global fingerprint.

Firstly, a Principal Components Analysis (PCA) was performed. PCA is an orthogonal transformation that converts the set of 1888 possibly correlated SIFT-MS variables into a set of linearly uncorrelated variables called principal components (PCs). PCA is defined so that the first PC accounts for as much variability in the SIFT-MS spectra as possible, with the subsequent PCs accounting for less and less variability (31). PCA was used to reduce the multidimensionality of SIFT-MS spectral data (32), in order to develop the mixed model. PCA was done with The Unscrambler (v. X; CAMO A/S, Oslo, Norway).

A mixed model was developed to model not only the means of the SIFT-MS spectra, regarding the status of the patient, but also the variances and covariances. The mixed REML method was applied to the 187 samples, using "Patient" as a random factor and "Status" as a fixed factor. This model was developed for each of the first 4 principal components (PCs), which represent 95% of the initial variability of the SIFT-MS spectra. The differences regarding the status of epileptic patients were analyzed using Bonferroni post-hoc test (McGill, Tukey, & Larsen, 1978), conducted at $p \leq 0.05$ with SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) (21) (null hypothesis is that the average value of the dependent variable is the same for all the status of patients). With this test, a multiple-comparison post-hoc correction was used running the many simultaneous tests.

Once two groups of patient status were created (seizure-related and non-related groups), a predictive model could be developed from the 1888 variables of the SIFT-MS spectra, with Salford Predictive Modeler 8.0. The model was challenged with a 10-folds-cross-validation. Its quality was evaluated by calculating classification errors and prediction accuracy from confusion matrices (22, 23).

References and Notes:

1. World Health Organization, Epilepsy (2019), (available at https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy).

2. M. F. O'Donoghue, D. M. Goodridge, K. Redhead, J. W. Sander, J. S. Duncan, Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study. Br J Gen Pract. 49, 211–214 (1999).

3. O. Devinsky, Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. Epilepsy & Behavior. 4, 2–10 (2003).

4. B. P. Hermann, M. Seidenberg, B. Bell, Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. Epilepsia. 41 Suppl 2, S31-41 (2000).

5. A. Piazzini, M. P. Canevini, G. Maggiori, R. Canger, Depression and Anxiety in Patients with Epilepsy. Epilepsy Behav. 2, 481–489 (2001).

6. J. A. French, A. M. Kanner, J. Bautista, B. Abou-Khalil, T. Browne, C. L. Harden, W. H. Theodore, C. Bazil, J. Stern, S. C. Schachter, D. Bergen, D. Hirtz, G. D. Montouris, M. Nespeca, B. Gidal, W. J. Marks, W. R. Turk, J. H. Fischer, B. Bourgeois, A. Wilner, R. E. Faught, R. C. Sachdeo, A. Beydoun, T. A. Glauser, Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, American Epilepsy Society, Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology. 62, 1261–1273 (2004).

7. A. Schulze-Bonhage, A. Kühn, Unpredictability of seizures and the burden of epilepsy. Seizure prediction in epilepsy: from basic mechanisms to clinical applications, 1–10 (2008).

8. R. S. Fisher, J. H. Cross, J. A. French, N. Higurashi, E. Hirsch, F. E. Jansen, L. Lagae, S. L. Moshé, J. Peltola, E. Roulet Perez, I. E. Scheffer, S. M. Zuberi, Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 58, 522–530 (2017).

9. A. Ulate-Campos, F. Coughlin, M. Gaínza-Lein, I. S. Fernández, P. L. Pearl, T. Loddenkemper, Automated seizure detection systems and their effectiveness for each type of seizure. Seizure. 40, 88–101 (2016).

10. L. Kuhlmann, K. Lehnertz, M. P. Richardson, B. Schelter, H. P. Zaveri, Seizure prediction — ready for a new era. Nat Rev Neurol. 14, 618–630 (2018).

11. U. R. Acharya, Y. Hagiwara, H. Adeli, Automated seizure prediction. Epilepsy & Behavior. 88, 251–261 (2018).

12. M. J. Cook, T. J. O'Brien, S. F. Berkovic, M. Murphy, A. Morokoff, G. Fabinyi, W. D'Souza, R. Yerra, J. Archer, L. Litewka, S. Hosking, P. Lightfoot, V. Ruedebusch, W. D. Sheffield, D. Snyder, K. Leyde, D. Himes, Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study. Lancet Neurol. 12, 563–571 (2013).

13. A. Catala, M. Grandgeorge, J.-L. Schaff, H. Cousillas, M. Hausberger, J. Cattet, Dogs demonstrate the existence of an epileptic seizure odor in humans. Scientific Reports. 9, 4103 (2019).

14. D. Smith, P. Španěl, Selected ion flow tube mass spectrometry (SIFT-MS) for on-line trace gas analysis. Mass Spectrometry Reviews. 24, 661–700 (2005).

15. J. Dummer, M. Storer, M. Swanney, M. McEwan, A. Scott-Thomas, S. Bhandari, S. Chambers, R. Dweik, M. Epton, Analysis of biogenic volatile organic compounds in human health and disease. TrAC Trends in Analytical Chemistry. 30, 960–967 (2011).

16. N. Alkhouri, F. Cikach, K. Eng, J. Moses, N. Patel, C. Yan, I. Hanouneh, D. Grove, R. Lopez, R. Dweik, Analysis of breath volatile organic compounds as a noninvasive tool to diagnose nonalcoholic fatty liver disease in children. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 26, 82 (2014).

17. S. Kumar, J. Huang, N. Abbassi-Ghadi, P. Španěl, D. Smith, G. B. Hanna, Selected Ion Flow Tube Mass Spectrometry Analysis of Exhaled Breath for Volatile Organic Compound Profiling of Esophago-Gastric Cancer. Anal. Chem. 85, 6121–6128 (2013).

18. K. Dryahina, P. Španěl, V. Pospíšilová, K. Sovová, L. Hrdlička, N. Machková, M. Lukáš, D. Smith, Quantification of pentane in exhaled breath, a potential biomarker of bowel disease, using selected ion flow tube mass spectrometry. Rapid Communications in Mass Spectrometry. 27, 1983–1992 (2013).

19. F. S. Cikach, A. R. Tonelli, J. Barnes, K. Paschke, J. Newman, D. Grove, L. Dababneh, S. Wang, R. A. Dweik, Breath Analysis in Pulmonary Arterial Hypertension. Chest. 145, 551–558 (2014).

20. R. McGill, J. W. Tukey, W. A. Larsen, Variations of box plots. The American Statistician. 32, 12–16 (1978).

21. Addinsoft, XLSTAT statistical and data analysis solution. Long Island, NY, USA. https://www.xlstat.com (2019).

22. S. Visa, A. Ralescu, in Proceedings of the sixteen midwest artificial intelligence and cognitive science conference (sn, 2005), vol. 2005, pp. 67–73.

23. C. Levasseur-Garcia, C. Couderc, H. Tormo, Discrimination of lactic acid bacteria Enterococcus and Lactococcus by infrared spectroscopy and multivariate techniques. Journal of Near Infrared Spectroscopy. 25, 231–241 (2017).

24. M. C. Hogg, R. Raoof, H. E. Naggar, N. Monsefi, N. Delanty, D. F. O'Brien, S. Bauer, F. Rosenow, D. C. Henshall, J. H. M. Prehn, Elevation of plasma tRNA fragments precedes seizures in human epilepsy. J Clin Invest. 129, 2946–2951 (2019).

25. J. King, A. Kupferthaler, K. Unterkofler, H. Koc, S. Teschl, G. Teschl, W. Miekisch, J. Schubert, H. Hinterhuber, A Amann, Isoprene and acetone concentration profiles during exercise on an ergometer. J. Breath Res. 3, 027006 (2009).

26. J. King, P. Mochalski, A. Kupferthaler, K. Unterkofler, H. Koc, W. Filipiak, S. Teschl, H. Hinterhuber, A. Amann, Dynamic profiles of volatile organic compounds in exhaled breath as determined by a coupled PTR-MS/GC-MS study. Physiol. Meas. 31, 1169 (2010).

27. D. S. Hardin, W. Anderson, J. Cattet, Dogs Can Be Successfully Trained to Alert to Hypoglycemia Samples from Patients with Type 1 Diabetes. Diabetes Ther. 6, 509–517 (2015).

28. L. Vitola Pasetto, V. Simon, R. Richard, J.-S. Pic, F. Violleau, M.-H. Manero, Aldehydes gas ozonation monitoring: Interest of SIFT/MS versus GC/FID. Chemosphere (2019), doi:10.1016/j.chemosphere.2019.06.186.

29. P. Španěl, K. Dryahina, D. Smith, A general method for the calculation of absolute trace gas concentrations in air and breath from selected ion flow tube mass spectrometry data. International Journal of Mass Spectrometry. 249–250, 230–239 (2006).

30. L. E. Agelet, C. R. Hurburgh Jr, A tutorial on near infrared spectroscopy and its calibration. Critical Reviews in Analytical Chemistry. 40, 246–260 (2010).

31. J. D. Jobson, Applied multivariate data analysis: volume II: Categorical and Multivariate Methods (Springer Science & Business Media, 2012).

32. H. Martens, T. Naes, Multivariate Calibration; John Willey & Sons. Inc.: New York (1989).

Acknowledgments: We thank the Healthcare Centre OHS Flavigny, Flavigny sur Moselle, France, as well as its caretaker team and all the children and families involved. We are also thankful to Valérie Lemetter for her help with the samples management, and to Katie Collier for her assistance with the English.

Funding: There are no funding source specific for this study. Adrienne and Pierre Sommer Foundation, Handi'Chiens Association and ANRT provided Amélie Catala's salary, and Rennes 1 University and CNRS provided furniture support. These organizations had no involvement in this study.

Author contributions: A.C., U.T. conceived the study, and A.C., U.T., M.G., MH, HC, F.V. designed the experiment. J-L. S. collected the samples. A.C., M.P., L.V.P contributed to the acquisition of the dataset. C. L-G. performed statistical analyses. A.C., U.T., M.G., F.V., C. L-G., M.P. contributed to the interpretation of results. A.C. and U.T. wrote the first draft and A.C., U.T., M.G., F.V., C. L-G., M.P., M.H. and H.C. substantially revised the manuscript.;

Competing interests: The authors declare no competing interests.

Data and materials availability: The data that supports the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

5. DISCUSSION

Les résultats obtenus dans ces trois études démontrent l'intérêt d'une approche de l'épilepsie par le biais de l'olfaction et plus généralement des COV. Les chiens ont tout d'abord montré qu'il était possible de discriminer une odeur associée à une crise d'épilepsie d'autres odeurs, de façon très claire pour les chiens entrainés, et plus variable pour des chiens de compagnie. Une analyse chimique a permis de confirmer ces résultats en premier lieu, et aussi de démontrer que ce pattern de COV est dégagé avant la crise, avec un temps de prédiction parmi les plus hauts de la littérature de la prédiction basée sur l'EEG (2 secondes à 91 minutes avant la crise, moyenne à 18,75 secondes, pour revue voir Acharya et al., 2018).

Une grande majorité de personnes épileptiques considèrent l'imprévisibilité des crises comme un problème majeur ("WHO | Epilepsy,"). Plus de 30 ans d'efforts internationaux ont été consacrés à la prédiction des crises via EEG, dans le but d'alléger le fardeau de cette l'imprévisibilité et d'associer un traitement novateur et spécifique dans le temps à la technologie de prédiction des crises. Dans une revue récente (Kuhlmann et al., 2018), il apparaissait que le meilleur espoir reposait sur une étude démontrant que la prédiction était possible par le biais d'électrodes intra-craniennes et d'implants de poitrine (Cook et al., 2013). Quinze personnes portaient ces technologies, pour un total de 17 effets indésirables liés aux implants dont 4 graves (e.g. migrations de l'appareil, infections, séromes –i.e. épanchement ou accumulation de lymphe-) avec un temps de prédiction allant de 3 à 19 minutes. Pour 11 personnes, les performances de l'appareillage étaient correctes, avec une sensibilité de 65 à 100%. Pour 3 patients, l'algorithme n'est en revanche pas parvenu à prédire une crise. Très récemment, il semble que ces décennies de recherches en EEG pour la prédiction de crise ait fini par porter ses fruits puisqu'elle a été rendue possible en EEG de scalp via des techniques de *deep learning* (Daoud and Bayoumi, 2019). Cependant, ce sont des techniques complexes et lentes, et l'application au quotidien pour les patients va nécessiter au préalable plusieurs étapes de développement et sera limitée par la technique (e.g. port d'électrodes). Au-delà de l'EEG, de nouvelles approches commencent à émerger pour explorer les phases pré-ictales et *in fine* permettre de la prédiction. Par exemple, une étude récente a montré qu'il y avait des modifications de taux d'ARNt plasmatique avant des crises (Hogg et al., 2019). Non invasive, moins complexe, et plus proche de l'applicatif (au vue de récents brevets ; United States Patent No. US20190101501A1, 2019), l'utilisation de composants organiques volatils apparait comme une nouvelle perspective d'intérêt pour la prédiction et la détection des crises d'épilepsie au quotidien.

Dans ce chapitre, nous avons donc montré que les crises pouvaient être détectées et prédites par des techniques d'analyse de composés organiques volatils émis par la personne, ouvrant ainsi la voie à des

développements de technologie comme celui cité plus haut ou des nez électroniques et appuyant l'hypothèse de l'utilisation de la modalité olfactive pour la prédiction des crises par les chiens.

Il faut cependant noter que la présence d'un chien dans la vie de la personne n'est pas dépourvue d'effets et n'est, intrinsèquement et indépendamment de ses comportements relatifs à l'épilepsie, pas négligeable dans ce contexte (cf Introduction générale). C'est pourquoi dans le chapitre suivant, nous nous sommes intéressés à l'impact du chien pour la personne avec épilepsie, au-delà de l'alerte et la réponse aux crises d'épilepsie.

V. CHAPITRE 5 – IMPACT DE L'ARRIVEE D'UN CHIEN D'ASSISTANCE POUR LA PERSONNE AVEC EPILEPSIE

1. INTRODUCTION

Comme nous l'avons vu en Introduction générale, il semble que la présence d'un chien d'assistance apporte une certaine amélioration de la qualité de vie de la personne ayant un handicap. Dans le contexte de l'épilepsie, les données qui le suggèrent sont issues d'études rétrospectives (Catala et al., 2018), ce qui signifie dans ce cas que les personnes vivaient déjà avec leur chien au moment de l'échantillonnage. Ces personnes devaient donc répondre subjectivement et de mémoire selon qu'elles pensaient que leur qualité de vie s'était améliorée depuis l'arrivée du chien, et auquel cas, sur quels points (Kirton et al., 2008). Aussi, le niveau de preuve s'avère être assez limité, bien que les différentes études aillent globalement dans le sens d'une amélioration en présence d'un chien.

Comme recommandé (Kersting et al., 2009), nous avons souhaité mettre en place un design avant/après l'arrivée du chien, de façon à nous affranchir de différents biais subjectifs. Ceux-ci pourraient notamment reposer sur les problèmes de mémoire liés à l'épilepsie (aux crises directement ou au(x) traitement(s) médicamenteux) (Helmstaedter, 2002; Thompson and Corcoran, 1992), ou encore liés à leur interprétation du comportement de leur animal (Kujala et al., 2017). Ce questionnaire visait à être rempli systématiquement par les bénéficiaires de chiens d'aide pour l'épilepsie issus de l'association Handi'Chiens.

Un autre point d'intérêt est qu'il n'y a eu dans la littérature que deux utilisations de questionnaires validés pour l'évaluation de la qualité de vie, dont un étant en réalité une adaptation de questionnaire existant (Kirton et al., 2004, 2008). Dans cet article, nous avons donc voulu utiliser des outils standardisés de façon à permettre une certaine reproductibilité et d'étudier des concepts validés. Afin de déterminer l'effet de la présence d'un chien d'assistance pour l'épilepsie dans la vie de la personne, nous avons donc assemblé deux questionnaires classiquement utilisés dans la littérature médicale, en suivant un protocole établi de 4 semaines avant et 4 semaines après l'arrivée de l'animal.

2. SYNTHESE ARTICLE 6

Questions

La présence d'un chien d'assistance a souvent été décrite comme ayant un impact positif pour la personne, notamment épileptique, via des études rétrospectives. Est-ce que ces résultats sont reproductibles dans une démarche prospective ? Auquel cas, sur quels aspects de la qualité de vie et/ou de l'épilepsie, l'arrivée d'un chien d'assistance pour l'épilepsie va-t-elle jouer ?

Méthodes

Nous avons assemblé deux questionnaire validés et classiquement utilisés dans la littérature médicale, le SF-36, généraliste, et le SSQ, plus spécialiste, de façon à recueillir des informations sur 1) la qualité de vie de la personne en général, via plusieurs sous échelles, et 2) la qualité de vie dans son lien aux crises d'épilepsie et à la pathologie. Les questionnaires ont été proposés aux personnes en liste d'attente pour recevoir un chien d'aide pour l'épilepsie de l'organisation Handi'Chiens, puis à la suite de la remise du chien (4 semaines avant, et 4 semaines après l'arrivée du chien). Les chiens ont tous le même cursus et le même entrainement, et les personnes sont toutes sélectionnées suivant les mêmes critères, garantissant une standardisation du protocole. Sur les 7 bénéficiaires existants à l'heure actuelle, 5 personnes ont participé.

Résultats

Les résultats préliminaires indiquent que la complétion des deux questionnaires n'a pas été la même, celle du SSQ ayant été globalement moins bonne que celle du SF-36. Concernant ce dernier, il semble que l'arrivée d'un chien améliore les scores de bien-être émotionnel et, bien que non significativement, toutes les sous échelles sauf deux (i.e. 6/8) sont améliorées en comparaison avant/après. Pour le SSQ, sur les 4 personnes l'ayant rempli, 2 n'ont pas fait de crise dans les 4 semaines après l'arrivée du chien, alors qu'elles indiquaient avoir 1 à 2 crises par mois pour l'une, et 5 à 6 par mois pour la seconde. En outre le questionnaire a permis de rapporter les perceptions que les personnes ont de leur épilepsie.

Conclusions

Cet outil montre, alors même que nous sommes dans des conditions préliminaires, qu'il y a des effets positifs à l'arrivée d'un chien d'assistance pour l'épilepsie dans la vie d'une personne. Il n'est pas certain que la version définitive de ce questionnaire, à destination de l'association Handi'Chiens pour le suivi de leur dyade chien-humain, conservera le SSQ, compte tenu du faible taux de réponse. Il sera possiblement réduit à quelques questions générales pour une plus grande facilité au remplissage. Ces résultats sont en lien avec la littérature existante, et de nouvelles voies d'investigation de ce phénomène sont suggérées afin d'en spécifier les effets et les causes.

ARTICLE 6 : Effets de chiens d'alerte entrainé sur la qualité de vie, l'intensité et la fréquence des crises ; une étude préliminaire

Manuscrit en preparation

Effect of trained seizure-dog on quality of life, seizure intensity and frequency: a preliminary study

Amélie Catala[1,2], Ulrick Deniau[2], Martine Hausberger[1], Marine Grandgeorge[1]

[1] Univ Rennes, Normandie Univ, CNRS, EthoS (Éthologie animale et humaine) - UMR 6552, F-35000 Rennes, France

[2] Association Handi'Chiens, 13 Rue de l'Abbé Groult, Paris, France

Abstract

The presence of a service dog has often been described as having a positive impact on the person with epilepsy through retrospective studies. Two validated questionnaires, the Short Form (36) health survey (SF-36) and the Seizure Severity Questionnaire (SSQ), were used in a prospective approach (i.e. baseline and follow-up) to assess the person's overall quality of life as well as the frequency and severity of seizures before and after reception of an epilepsy service dog. Five people participated in this preliminary study, all recipients of the same organization. The completion of the SF-36 was better than that of the SSQ. The results of the SF-36 suggested that the arrival of a service dog improves emotional well-being scores. Two of the 4 people who completed the SSQ reported no seizure within 4 weeks of the service dog's arrival, while one reported 1 to 2 seizures per month and the other 5 to 6 seizures per month. In addition, the questionnaire was used to report people's perceptions of their epilepsy. Although preliminary, this study allowed us to show positive effects on the arrival of a service dog for epilepsy in a person's life.

Introduction

Impact of service dogs on quality of life (QOL) has been shown in different populations such as persons with physical disabilities [1] persons with diabetes [2] or veterans with post-traumatic stress disorder (PTSD) [3]. Although often relying on retrospective data, it has been suggested that in addition to helping with the task they have been trained for, they could improve the psychosocial health of their owners by reducing anxiety level [4,5], depression and feelings of loneliness[6,7] as well as increasing their social support [5,7,8], self-esteem [6,9] and general quality of life [1,10]. It has also been reported that persons living with a service dog experienced enhanced perceptions of health, independence and feelings of safety [4,7,8].

Since several decades, service dogs are trained for persons with epilepsy [11], a neurologic disorder characterized by recurrent seizures [12]. There are anecdotal reports of some dogs spontaneously displaying specific behaviors associated with human seizures (i.e. seizure-dog) [13]. Although still poorly documented, this phenomenon represents a growing field of research and some of the major outcomes for such persons consists in an improved quality of life and a decrease in seizure frequency.

As epilepsy is associated with various comorbid disorders (e.g. anxiety, depression [14–17] and considering the outcomes described above, it seems that the subject is indeed of interest.

In the literature, four studies tried to answer these questions (i.e. quality of life and seizure frequency) by using questionnaires with different methodologies. Two studies surveyed two populations of persons with epilepsy, aiming to assess the quality of life of these persons living with or without a seizure-dog [18,19], while two others [20,21] surveyed retrospectively persons with epilepsy that were living with a dog. Taken together, these questionnaire-based studies indicate an increase in quality of life when living with a dog demonstrating seizure-related behavior (e.g. in a study [21], the overall QOL was clearly major in 82% of patients and moderate in 18%).

Nevertheless, the comparison of families with and without pet may not be a suitable technique to assess factors such as quality of life. Indeed, it has been demonstrated that a number of confounding factors exists, in particular on socio-demographics differences that could largely influence the health [22]. In addition, biases can arise by surveying a population retrospectively without baseline, even more when it comes to an object of emotional attachment as a pet can be [23]

Moreover, two of these studies [20,21] also noted improvement decrease in seizure frequency, for example in 45% of the patients in Kirton et al. 2008 [21]. Kersting and colleagues [20] reported that seizure-dog owners state a decrease of seizures and accidents, as well as the need for medical interventions. These results are confirmed through a prospective study [24] in which 10 patients with tonic-clonic seizure frequency were monitored over a 48-week period (consisting of a baseline after entry period - subjects being their own control- a 12-week training period and a 24-week follow-up). They note that when comparing baseline seizure frequency to the last 12 weeks of follow-up, there is an average reduction of seizures by 43%. However, two main factors tend to moderate these results: the use of seizure diary self-report and a considerable inter-individual variability, with a large fluctuation width.

As the field is growing, there is a crucial need to confirm these results and to develop a reliable, simple and fast test to assess the impact of seizure-dogs on persons with epilepsy's life, both on quality of life and on seizure severity and frequency.

To achieve this aim, two validated questionnaires on QOL have been used, i.e. the Seizure Severity Questionnaire (SSQ) and the 36-Item Short Form Health Survey questionnaire (SF-36). The SF-36 is a very popular instrument for evaluating Health-Related Quality of Life [25] while the SSQ has since been increasingly used in large clinical trials to assess the severity of seizures [26,27]. This is a prospective and preliminary study, assembling two validated tools to assess the impact of seizure-dogs on persons

with epilepsy's life, both on quality of life and on seizure severity and frequency, as well as to precise the size of this effect.

Method

Patients

This questionnaire was designed for Handi'Chiens recipients of the seizure-dog program. These people were all French native, with a majority of women (80%) and a mean age of 33 years (sd = 9.7 years). Type of seizure, etiology and seizure frequency were listed in Table 1. Data were collected across the two first sessions of service dog providing, thus in February-March 2018 and November-December 2018.

Patient	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**
Seizure type	focal, tonic-clonic, absence	tonic-clonic, absence	tonic-clonic	focal	tonic-clonic
Etiology	brain tumor	unknown	cerebral palsy	tuberous sclerosis (bourneville disease)	idiopathic
Seizure frequency	5-6 per month	one absence per day, one tonic-clonic per month	1-2 per month	2 per day	1-2 per month

Table 1: Information provided by the organization on patient's epilepsies.

Context

Handi'Chiens, a French dog training charity, aims to provide persons with epilepsy seizure-dogs. They underwent the same standardized training and were given to their recipients twice a year (six-month interval for training). Each session is organized on the same way with a two-weeks internship then the person come back home with her/his service dog (Labrador or Golden Retriever). Three to 6 persons receive a dog per session. These two questionnaires were sent to future recipients of Handi'Chiens, in order to be completed 4 weeks before and 4 weeks after a seizure-dog arrival. For now, the 7 current recipients have been proposed to participate in this study.

Instruments

SF-36

The SF-36 measures health concepts: physical functioning, bodily pain, role limitations due to physical health problems, role limitations due to personal or emotional problems, emotional well-being, social functioning, energy/fatigue, and general health perceptions. Component analyses showed that there are two distinct concepts measured by the SF-36: a physical dimension, represented by the Physical Component Summary (PCS), and a mental dimension, represented by the Mental Component Summary (MCS). All scales contribute in different proportions to the scoring of both PCS and MCS measures. Each particular domain was individually scored and interpreted. SF-36 subscales were calculated according to the SF-36 manual [28]. Physical component summary (PCS) and mental component (MCS) scores were not calculated as the correct calculation of SF-36 summary measures PCS and MCS requires the use of special algorithms, which are strictly controlled by a private company [25].

SSQ

The SSQ is a 24-item questionnaire with three sections, addressing aura/warning, ictal, and postictal events. Items in the first section address the frequency and helpfulness of "warning" signs. Items in the second section reflect severity and bothersomeness of ictal movement and altered consciousness. The third section is divided into questions about the cognitive, emotional, and physical aspects of postictal recovery, also asking about severity and bothersomeness. The two final items ask which component of recovery is most severe and bothersome. The SSQ version used include a baseline questionnaire and a follow-up questionnaire. The core items were the same but the follow-up questionnaire had an added item in each section asking about change since baseline. Seven response categories are described for each question (1 = never to 7 = always, 1 = no bother at all to 7 = very bothersome), with higher scores indicating greater severity. In this analysis, differentiation between seizure types was evaluated for individual SSQ scale items 1–7.

Analysis

As the data were not normally distributed, non-parametric statistical tests were used [29]. In order to compare the scores of participants before and after the dog's arrival, Wilcoxon signed-rank tests were used on each subscale separately. Given the low response rate for the SSQ, results were described qualitatively.

Results

Data completeness

Not all recipients filled in the questionnaire: six out of 7 answered, and 5 out of 6 answered both before and after the dog's arrival. Details were given below.

SF-36 results

Data for 5 persons were analyzed, it consisted in answers of these 5 persons before and after the arrival of the dog. The score for each of these 8 subscales were also compared separately and, although there were no significant differences for all other subscales, the score for the subscales "Emotional Wellbeing" was significantly higher in the follow-up surveys (Wilcoxon Signed Rank test: z = -2.032; p = 0.042). A majority of the item scores was improved "after" but not significantly (Table 2).

	BEFORE (M±SD)	**AFTER (M±SD)**	**P-VALUE**
PHYSICAL FUNCTIONING	78±10.21	77,5±14.58	0.854
ROLE LIMITATIONS DUE TO PHYSICAL HEALTH	53.33±40.23	80±27.39	0.144
ROLE LIMITATIONS DUE TO EMOTIONAL PROBLEMS	66.67±40.82	86,67±29.81	0.102
ENERGY/FATIGUE	24.67±19.27	35±27.16	0.357
EMOTIONAL WELLBEING	48.8±19.27	64±16.25	0.042
SOCIAL FUNCTIONING	57.5±27.39	75±29.32	0.461
PAIN	52±32.37	74±31.75	0.144
GENERAL HEALTH	35±22.36	35±25	1.000

Table 2: Comparisons for each subscale and p-values associated with Wilcoxon Signed Rank tests.

SSQ results

On 5 persons, one did not fill the follow-up part of the SSQ and thus it was considered as not completed and excluded of further analysis. Two additional did not fill it as they did not experience any seizure on the 4 weeks after the dog arrival (their seizure frequency was 1-2 per month and 5-6 per month before service dog's arrival, i.e. patients E and A respectively). Thus, only two persons (D and B) completed the SSQ before and after the service dog's arrival.

Four weeks before service dog's arrival, the person D experienced auras that were very useful to prepare for a seizure. During a seizure, there were movements or gestures that were moderately severe and very bothersome. The person did not experienced seizures that were only characterized by

altered consciousness or sensations (no movement or action). After a seizure, the person recovered immediately from her seizures and did not have cognitive effects (e.g. confusion, loss of memory or speech, walk or talk without purpose). There were no emotional effects (e.g. depression, anxiety, anger) after seizures, but the person did have physical effects (e.g. sleepy, tired, weak, sore muscles, headaches). These physical effects were always present after a seizure, they were moderately severe and very bothersome. Overall, in the past 4 weeks, the seizures were moderately severe and very bothersome. The most bothersome about her seizure was activities during the seizure (with movements of right arm, contraction of all muscles and falling).

Four weeks after the arrival of a service dog, the differences with baseline consisted in movement during the seizure that were somewhat more severe (5 points vs previously 4 on a 7-points scale), the frequency of physical effects after a seizure was moderately diminished (6 points vs previously 7 on a 7-points scale), the severity of these effects was increased (6 vs 4) and they were a bit more bothersome (7 vs 6). Also, the seizure severity changed from moderate (4) to very severe (7).

In general (i.e. without regard for the service dog's arrival status), the person D experienced seizures of focal onset tonic/hyperkinetic.

Four weeks before service dog's arrival, the person B experienced auras that were moderately useful to prepare for a seizure. The person experienced seizures that were only characterized by altered consciousness or sensations (no movement or action) and these seizures were very bothersome. During a seizure, there were movements or gestures that were very severe and very bothersome. There was no emotional effect after seizures, but the person did have physical effects (e.g. sleepy, tired, weak, sore muscles, headaches). These physical effects were always present after a seizure, they were moderately severe and moderately bothersome. After a seizure, the person did not recover immediately from her seizures and had cognitive effects (e.g; confusion, loss of memory or speech, walk or talk without purpose) that were very frequent, very severe and very bothersome. Overall, in the past 4 weeks, the seizures were very severe and very bothersome. The most bothersome about her seizures was the recovery after the seizure.

Four weeks after service dog's arrival, the differences with baseline consisted in the absence of auras, the movements during the seizure changed from very severe to moderately severe (4 points vs previously 7 on a 7-points scale) but as bothersome. On seizures only characterized by altered consciousness or sensations, the severity decreased from 6 points to 3 on a 7-points scale. The physical effects became more severe (7 points vs previously 5 on a 7-points scale) but both the overall severity of seizure and the overall bothersomeness improved moderately (5 points vs 6 on a 7-points scale previously for both).

The person B experienced tonic-clonic seizure 4 weeks before service dog's arrival and myoclonic seizure on the 4 weeks after the service dog's arrival.

Discussion

We highlighted here substantially positive mental effects of service dogs on their new owners with epilepsy. The completion rate was good for SF-36 and poor or misleading for SSQ. One could argue that this questionnaire, in combination with the previous one, was difficult to fulfill and/or that there was a bias for answering (i.e. no seizure given that it allowed to not fill it).

Although preliminary, our results were promising and were similar to those of a previous work [30] that used SF-36 to score service dog owner and a matched control (i.e. group of people with physical disabilities without service dog). They showed that service dog owners' mental score (MCS) was significantly higher than the control groups', indicating that the service dogs contribute to an improved QOL by improving their owners' mental QOL. Mental health (equivalent to emotional well-being in another version of SF-36) had the highest score from all subscales and emotional role as well as physical functioning scored significantly higher for service dog owners. In the present study, it is possible that the very low sample size did not allow drawing perfectly the same conclusions, even if the mental health was already appearing as significant. Similarly, persons living with a service dog (not specific for epilepsy) have reported to experience enhanced perceptions of health, independence and feelings of safety [4,5,8,9].

However, it has also been shown that pet dogs' ownership can improve mental and physiological health status [31]. Future research should aime to precise the specificity of these effects, between a pet and a service dog, as well as between a service dog for persons with epilepsy and a service dog trained for other purposes. It is a point of controversies in this area. As an example in a critical study on seizure-dogs [32], authors noted the potential therapeutic effect of owning seizure-alert dogs but said that "the benefic is more likely to be psychological than neurologic". A possible way to test it would be to propose this questionnaire with the same period (4 weeks before, 4 weeks after) to persons that will adopt a pet dog (e.g. in a shelter), in order to compare it the differences before/after for their owners with the one relative to recipients of service seizure-dog. To precise this effect and its specificity for people with epilepsy, it would even be possible to give the survey to other human/dog dyads formed by service dog charity such as Handi'Chiens (dogs for people with physical disabilities for example). In addition, this would allow a standardized comparison between dogs that underwent the same selection, living and training process (in exclusion of some specific parts or commands).

Another factor that would be interesting to measure in further research is the period. Four weeks was considered a time long enough for a follow-up in SSQ design [27], thus adapted for people with epilepsy after a change in medication for example. But it could be not long enough to stabilize the relationship with the dog and it would be interesting to add another follow-up to re-test some months later.

Besides, even without considering the task(s) that the dog is trained to or spontaneously performed, the presence of the dog can positively impact on stress [33,34], in particular for stressed or socially isolated individuals. Interacting with a pet has been reported to reduce anxiety [35,36], depression [37–39], and to enhance the quality of life [39,40]. As comorbid associated disorders with epilepsy include anxiety and depression, the presence of a dog can be valuable for a person with epilepsy. It could even trigger a decrease in seizure frequency as it is known that stress and loss of control are factors on seizure occurrence [16,24,41]. Thus, in addition to potentially detect or alert for a seizure, the dog brings another dimension and impact on the quality of life of a person with epilepsy.

Conclusion and perspectives

Although the technique is still in early validation, our preliminary investigations continue for the time being with subjects as their own control and our results are already congruent with works on similar fields. In conclusion, in order to investigate the impact of a seizure-dog on the quality of life of a person with epilepsy, we propose the use of SF-36 questionnaire in addition to questions relative to seizure frequency and severity. This approach should allow a good questionnaire completion as well as a collection of data of interest.

References

1. Hall SS, MacMichael J, Turner A, Mills DS. A survey of the impact of owning a service dog on quality of life for individuals with physical and hearing disability: a pilot study. Health Qual Life Outcomes. 2017;15. doi:10.1186/s12955-017-0640-x

2. Lippi G, Cervellin G, Dondi M, Targher G. Hypoglycemia alert dogs: a novel, costeffective approach for diabetes monitoring? Altern Ther Health Med. 2016;22: 14.

3. Yarborough BJH, Stumbo SP, Yarborough MT, Owen-Smith A, Green CA. Benefits and challenges of using service dogs for veterans with posttraumatic stress disorder. Psychiatr Rehabil J. 2018;41: 118–124. doi:10.1037/prj0000294

4. Guest CM, Collis GM, McNicholas J. Hearing dogs: a longitudinal study of social and psychological effects on deaf and hard-of-hearing recipients. J Deaf Stud Deaf Educ. 2006;11: 252–261. doi:10.1093/deafed/enj028

5. Lane DR, McNicholas J, Collis GM. Dogs for the disabled: benefits to recipients and welfare of the dog. Appl Anim Behav Sci. 1998;59: 49–60. doi:10.1016/S0168-1591(98)00120-8

6. Allen K, Blascovich J. The value of service dogs for people with severe ambulatory disabilities. A randomized controlled trial. JAMA. 1996;275: 1001–1006.

7. Hart LA, Zasloff RL, Benfatto AM. The socializing role of hearing dogs. Appl Anim Behav Sci. 1996;47: 7–15. doi:10.1016/0168-1591(95)01006-8

8. Whitmarsh L. The Benefits of Guide Dog Ownership. Vis Impair Res. 2005;7: 27–42. doi:10.1080/13882350590956439

9. Valentine DP, Kiddoo M, LaFleur B. Psychosocial implications of service dog ownership for people who have mobility or hearing impairments. Soc Work Health Care. 1993;19: 109–125. doi:10.1300/J010v19n01_07

10. Lundqvist M, Alwin J, Levin L-Å. Certified service dogs – A cost-effectiveness analysis appraisal. PLOS ONE. 2019;14: e0219911. doi:10.1371/journal.pone.0219911

11. Brown SW, Goldstein LH. Can seizure-alert dogs predict seizures? Epilepsy Res. 2011;97: 236–242.

12. Schachter SC. Seizure Disorders. Med Clin. 2009;93: 343–351. doi:10.1016/j.mcna.2008.10.001

13. Catala A, Cousillas H, Hausberger M, Grandgeorge M. Dog alerting and/or responding to epileptic seizures: A scoping review. PLOS ONE. 2018;13: e0208280. doi:10.1371/journal.pone.0208280

14. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, Elger CE, Reuber M. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. Epilepsy Behav EB. 2005;7: 161–171. doi:10.1016/j.yebeh.2005.05.014

15. Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. Epilepsy Behav. 2003;4: 2–10.

16. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. Epilepsia. 2000;41 Suppl 2: S31-41.

17. Piazzini A, Canevini MP, Maggiori G, Canger R. Depression and Anxiety in Patients with Epilepsy. Epilepsy Behav EB. 2001;2: 481–489. doi:10.1006/ebeh.2001.0247

18. Dalziel DJ, UTHMAN BM, Mcgorray SP, Reep RL. Seizure-alert dogs: a review and preliminary study. Seizure. 2003;12: 115–120.

19. Kirton A, Wirrell E, Zhang J, Hamiwka L. Seizure-alerting and -response behaviors in dogs living with epileptic children. Neurology. 2004;62: 2303–2305. doi:10.1212/WNL.62.12.2303

20. Kersting E, Belényi B, Topál J, Miklósi Á. Judging the effect of epilepsy-seizure alert dogs on human well-being by a self-administered questionnaire. J Vet Behav Clin Appl Res. 2009;4: 84. doi:10.1016/j.jveb.2008.09.059

21. Kirton A, Winter A, Wirrell E, Snead OC. Seizure response dogs: Evaluation of a formal training program. Epilepsy Behav. 2008;13: 499–504. doi:10.1016/j.yebeh.2008.05.011

22. Saunders J, Parast L, Babey SH, Miles JV. Exploring the differences between pet and non-pet owners: Implications for human-animal interaction research and policy. PLOS ONE. 2017;12: e0179494. doi:10.1371/journal.pone.0179494

23. El-Alayli A, Lystad AL, Webb SR, Hollingsworth SL, Ciolli JL. Reigning Cats and Dogs: A Pet-Enhancement Bias and Its Link to Pet Attachment, Pet-Self Similarity, Self-Enhancement, and Well-Being. Basic Appl Soc Psychol. 2006;28: 131–143. doi:10.1207/s15324834basp2802_3

24. Strong V, Brown S, Huyton M, Coyle H. Effect of trained Seizure Alert Dogs ®on frequency of tonic–clonic seizures. Seizure. 2002;11: 402–405. doi:10.1053/seiz.2001.0656

25. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. SAGE Open Med. 2016;4: 2050312116671725. doi:10.1177/2050312116671725

26. Borghs S, de la Loge C, Brabant Y, Cramer J. Sensitivity testing of the Seizure Severity Questionnaire (SSQ). Epilepsy Behav. 2014;31: 281–285. doi:10.1016/j.yebeh.2013.10.010

27. Cramer JA, Baker GA, Jacoby A. Development of a new seizure severity questionnaire: initial reliability and validity testing. Epilepsy Res. 2002;48: 187–197.

28. Ware JE. Scoring the SF-36. SF-36 Health Surv Man Interpret Guide. 1993.

29. Siegel S. Nonparametric statistics for the behavioral sciences. New York, Etats-Unis d'Amérique, Canada, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord; 1956.

30. Shintani M, Senda M, Takayanagi T, Katayama Y, Furusawa K, Okutani T, et al. The effect of service dogs on the improvement of health-related quality of life. Acta Med Okayama. 2010;64: 109–113. doi:10.18926/AMO/32851

31. Friedmann E, Son H. The Human–Companion Animal Bond: How Humans Benefit. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2009;39: 293–326. doi:10.1016/j.cvsm.2008.10.015

32. Litt B, Krieger A. Of seizure prediction, statistics, and dogs: a cautionary tail. Neurology. 2007;68: 250–251. doi:10.1212/01.wnl.0000255912.43452.12

33. Allen K, Shykoff BE, Izzo Jr JL. Pet ownership, but not ACE inhibitor therapy, blunts home blood pressure responses to mental stress. Hypertension. 2001;38: 815–820.

34. Barker SB, Knisely JS, McCain NL, Schubert CM, Pandurangi AK. Exploratory study of stress-buffering response patterns from interaction with a therapy dog. Anthrozoös. 2010;23: 79–91.

35. Cole KM, Gawlinski A, Steers N, Kotlerman J. Animal-assisted therapy in patients hospitalized with heart failure. Am J Crit Care. 2007;16: 575–585.

36. Beetz A, Uvnäs-Moberg K, Julius H, Kotrschal K. Psychosocial and psychophysiological effects of human-animal interactions: the possible role of oxytocin. Front Psychol. 2012;3: 234.

37. Marr CA, French L, Thompson D, Drum L, Greening G, Mormon J, et al. Animal-assisted therapy in psychiatric rehabilitation. Anthrozoös. 2000;13: 43–47.

38. Nathans-Barel I, Feldman P, Berger B, Modai I, Silver H. Animal-assisted therapy ameliorates anhedonia in schizophrenia patients. Psychother Psychosom. 2005;74: 31–35.

39. Souter MA, Miller MD. Do animal-assisted activities effectively treat depression? A meta-analysis. Anthrozoös. 2007;20: 167–180.

40. Colombo G, Buono MD, Smania K, Raviola R, De Leo D. Pet therapy and institutionalized elderly: a study on 144 cognitively unimpaired subjects. Arch Gerontol Geriatr. 2006;42: 207.

41. Amir M, Roziner I, Knoll A, Neufeld MY. Self-Efficacy and Social Support as Mediators in the Relation Between Disease Severity and Quality of Life in Patients with Epilepsy. Epilepsia. 1999;40: 216–224. doi:10.1111/j.1528-1157.1999.tb02078.x

3. DISCUSSION

Nos résultats, bien que préliminaires, confirment ceux précédemment obtenus par le biais d'études rétrospectives (Kersting et al., 2009; Kirton et al., 2004). Ceci renforce ainsi l'hypothèse que l'arrivée d'un chien dans la vie d'une personne épileptique améliore sa qualité de vie. Cependant, comme soulevé dans l'article, la question de la cause de cet effet reste posée. Il serait important de préciser s'il est spécifique au chien en général (i.e. « pet effect » ; Serpell, 1991), au chien d'assistance, ou au chien alertant et/ou répondant spontanément. Est-ce que cela repose par exemple sur des améliorations en terme psychosocial et d'activité, ou est-ce spécifique à des tâches liées à l'épilepsie ? Un début de réponse a déjà été apporté par une étude (Kirton et al., 2004) qui a comparé les scores de qualité de vie des répondants épileptiques selon qu'ils avaient ou non un chien, et selon si ce chien présentait ou non des comportements spécifiques à l'épilepsie. Le score de qualité de vie s'avérait plus haut dans le cas de la présence d'un chien de compagnie comparé aux familles sans chien, et il était particulièrement élevé si le chien présentait des comportements relatifs aux crises. Cependant la faible taille d'effet demanderait une recherche approfondie pour confirmer ces résultats, en particulier sur la différence entre chien et chien avec comportement spécifique aux crises.

Il serait également possible que la présence d'un chien d'alerte soit associée à une diminution de la fréquence des crises (Strong et al, 2002). Les auteurs ont supposé que la possibilité de savoir en avance qu'une crise va avoir lieu a permis aux patients de faire davantage d'activités qu'avant et a réduit leur degré de peur relatif aux crises. Globalement, leur assurance ou confiance en eux aurait été améliorée ainsi que leur sentiment de contrôle, ce qui aurait mené à la diminution des crises. Cependant, après représentation graphique des données brutes de cette étude, l'effet apparait clairement moindre que celui présenté. Pour une personne il n'y a pas eu d'amélioration, et pour les autres la réduction des crises était de 34% ou plus (9/10 personnes), 40% ou plus (6/10) et 50% ou plus chez 4 personnes. Il n'est pas impossible qu'il s'agisse majoritairement de bruit, comme le propose une autre revue de littérature sur le sujet (Wohlfarth et al, 2013) puisque la taille de la fluctuation était considérable (calculée entre 0 et 50%). L'étude a aussi l'inconvénient d'être basée sur des journaux de crises, qui ne constituent pas des données fiables (Fisher et al., 2012), et comporte un biais puisqu'elle n'est pas faite en aveugle. Néanmoins cet effet, suggéré à la fois par cette étude et nos données, semble très intéressant et demande à être confirmé dans des études ultérieures. De la même façon, la cause de ces améliorations et leurs implications nécessitent de plus amples travaux scientifiques.

Dans le chapitre qui suit nous avons souhaité proposer des développements méthodologiques de façon à envisager d'autres façons d'étudier le phénomène des chiens d'alerte et la prédiction des crises, avec des mesures indépendantes de la personne.

VI. CHAPITRE 6 – PERSPECTIVES : VERS DES DEVELOPPEMENTS METHODOLOGIQUES

1. INTRODUCTION

« Assurons-nous bien du fait, avant de nous inquiéter de la cause. »

Bernard Le Bouyer de Fontenelle, Histoire des Oracles 1687

Si cette thèse porte sur la caractérisation et les modalités d'entrainement des chiens pour aide aux personnes, il faut bien mentionner la raison principale qui fait s'intéresser aux chiens dans le contexte de l'épilepsie. Au-delà des chiens de réponse pouvant s'avérer tout autant utiles et du caractère non négligeable du chien sur la qualité de vie de la personne, il s'agit du chien capable de prédire les crises d'épilepsie. Or, à ce jour et à notre connaissance, les preuves de ce phénomène reposent majoritairement sur des rapports subjectifs de propriétaires dans des questionnaires qui, s'ils sont nombreux, n'impliquent pour autant pas que les capacités des chiens d'alerte soient réelles. En l'occurrence, nous avons montré par le biais de cette thèse qu'une voie insoupçonnée et potentiellement utilisable par les chiens permet de prédire les crises, ce qui n'aurait probablement pas été le cas si les rapports concernant les chiens dans un contexte d'épilepsie n'avaient justement pas attiré notre attention sur ce phénomène, ou qui aurait pris largement plus de temps. Ceci étant, il reste des travaux à mener pour vérifier s'il s'agit bien de la modalité sensorielle, unique ou en association avec d'autres, effectivement utilisée par les chiens pour la prédiction au quotidien, et si les chiens sont bien capables de prédire des crises. L'étude qui permettrait pour la première fois d'observer ce phénomène repose sur un paradigme simple, proposé à plusieurs reprises dans la littérature (pour revues, Brown & Goldstein, 2011; Catala et al., 2018) : de la vidéo, pour enregistrer le comportement du chien, et de l'EEG afin d'assurer la présence ou l'absence d'une crise ainsi que le moment auquel elle survient. Plusieurs essais ont été effectués, mais la grande majorité des études impliquées ont été biaisées par un mauvais diagnostic des participants et ont observé des crises psychogènes au lieu de crises d'épilepsie (Doherty and Haltiner, 2007; Krauss et al., 2007; Ortiz and Liporace, 2005). Si les chiens semblent effectivement présenter des comportements spécifiques au préalable, il est suggéré que ces comportements puissent être déclencheurs des crises au lieu de les prédire. Cela a jeté un certain discrédit sur les chiens d'alerte pour l'épilepsie. Ceci étant, le fait que le chien « alerte » des crises psychogènes ne permet pas de tirer des conclusions sur ses capacités à alerter des crises d'épilepsie (Brown & Goldstein, 2011; Doherty & Haltiner, 2007). Comme présenté en introduction, quelques études ont effectivement réalisé des observations en VEEG (vidéo-électroencéphalographie) avec des patients présentant des crises d'épilepsie à l'enregistrement. Pour leur part, les résultats ont été soit non rapportés précisément, soit assez négatifs (1 crise alertée 2 secondes au préalable en se levant rapidement et en fixant la personne pour une seule des 8 crises mentionnées (sommeil du chien le reste du temps) (Ortiz and Liporace, 2005) mais les auteurs précisent que cela pourrait être lié aux conditions d'enregistrement. En effet, le chien et son propriétaire étaient dans un contexte clinique

non familier, avec de multiples personnes dans les environs immédiats, avec et sans épilepsie. Il était discuté de la possibilité de réaliser ces enregistrements dans des conditions « naturelles » familières pour le chien comme pour la personne, de façon à ne pas changer ou aussi peu que possible les conditions de base et qu'un résultat « négatif » ne puisse ainsi pas être attribué à ces caractéristiques. Ici, nous proposons donc un développement méthodologique visant à permettre ces observations en milieu quotidien pour la personne. Cela constitue la première étude prospective dans ces conditions, et propose des descriptions du comportement de chiens exposés à des crises d'épilepsie.

2. SYNTHESE ARTICLE 7

Question

Les précédentes tentatives d'étude en video-électroencéphalographie (ou VEEG) avec des chiens d'alerte ont toutes partagé le même écueil : le chien étant en contexte non familier et en présence d'autres personnes malades, on ne peut rien conclure de ses capacités d'alerte. Ici, nous avons souhaité savoir s'il était possible d'étudier un chien et la personne épileptique en EEG couplé à de la vidéo dans leur environnement quotidien.

Méthodes

Pour réaliser cette étude prospective impliquant la personne humaine, un avis favorable d'un comité de protection des personnes a été obtenu. Une personne avec épilepsie a été recrutée pour cette étude, vivant avec deux chiens, une chienne de compagnie et un Handi'Chien spécialisé pour l'épilepsie. Les enregistrements vidéo ont été réalisés au moyen de deux caméras placées dans la pièce principale du domicile de la participante. Les enregistrements EEG ont été effectués avec un EEG de scalp et un holter de façon à permettre à la personne de se déplacer librement avec le casque. Les enregistrements, réalisés en plusieurs sessions pré-établies avec la personne, étaient d'une durée d'environ 6h par jour. Nous appuyant sur les résultats obtenus dans les études précédentes, nous avons considéré 1h30 de période pré-ictale, et avons observé, durant et hors de cette période, le comportement des chiens ; l'EEG servant de confirmation de l'occurrence de la crise.

Résultats

En termes de faisabilité, les données montrent que le protocole est utilisable en l'état bien que quelques optimisations puissent être réalisées. Le comportement des chiens et l'occurrence des crises ont pu être enregistrés et traités de façon satisfaisante, et des pistes d'amélioration sont proposées telles que des caméras enregistrant en continu plutôt qu'en fractionné et une synchronisation préalable des caméras entre elles et avec le holter. Bien qu'il ne s'agisse pas du but premier, sur la durée de l'enregistrement, chaque chien a été exposé à trois crises. Nous proposons de nous intéresser qualitativement à différentes variables telles que le nombre de regards (i.e. augmenté pour les deux chiens) ou encore la proportion de temps passée à différents endroits, élément qui semble varier selon que l'on se trouve en période pré-ictale ou inter-ictale. Toujours de façon qualitative, nous décrivons ensuite deux situations (une par chien) avant une crise de façon à documenter ce phénomène, pauvrement et rarement détaillé dans la littérature.

Conclusions

Cette étude, à la fois pilote et prospective, conclut à la faisabilité d'un enregistrement en EEG couplé à de la vidéo d'une personne avec épilepsie et de chien d'alerte à domicile. Elle offre de plus des données sur le comportement des chiens, de compagnie comme entrainé, avant une crise. Globalement, ces résultats ouvrent la voie à des études ultérieures visant à démontrer ou non les capacités d'alerte des chiens pour aide aux personnes épileptiques.

ARTICLE 7 : Les comportements d'alerte de chiens d'assistance et de compagnie ; une étude pilote en enregistrement EEG couplé à de la vidéo à domicile

Manuscrit en preparation

Seizure-alerting behaviours of service and pet dogs owned by an epileptic person: prospective pilot and proof of concept study using EEG and video recorded at home.

Amélie Catala1,2, Marine Grandgeorge1, Martine Hausberger1, Hugo Cousillas1

1 Univ Rennes, Normandie Univ, CNRS, EthoS (Éthologie animale et humaine) - UMR 6552, F-35000 Rennes, France

2 Association Handi'Chiens, 13 Rue de l'Abbé Groult, Paris, France

Abstract

In the field of alert dogs for people with epilepsy, few studies have been carried out to observe the dog's behaviour with EEG control over the person. This type of approach is indeed the most appropriate to confirm or invalidate the dog's alerting capabilities. However, previous attempts to study alert dogs using video-EEG monitoring have mainly involved people with psychogenic seizures (PNES) and have observed the dog in unfamiliar contexts or even in the presence of other sick people, which does not allow us to conclude on the alert capacities of dogs in the context of epilepsy. In a pilot study, we wanted to respond to the methodological development needs raised by the literature. A person with a confirmed diagnosis of epilepsy without PNES was recruited, as well as her two dogs: a companion dog and a service dog. We wanted to assess whether it was possible to perform EEG associated with video recordings (VEEG) at home and to observe, during and outside this period, the dogs' behaviour; the EEG being used to confirm the occurrence of the seizure. In terms of feasibility, the data show that the protocol is usable as it stands, although some optimizations can be made. The behaviour of the dogs, and the occurrence of seizures, could be recorded and treated correctly, and suggestions for improvement are proposed. The behaviour of the two dogs is described qualitatively and observation criteria (i.e. number of looks or proportion of time spent in different places) are proposed. This pilot and prospective study concludes that it is feasible to record a person with epilepsy and dogs at home using VEEG technique. It also provides data on the behaviour of dogs, both pet and trained, before a seizure. Overall, these results pave the way for further studies to demonstrate whether or not dogs can alert to help people with epilepsy.

Introduction

As the second motive of consultation in neurology, epilepsy is recognized as a major public health concern (World Health Organization, 2019). To assist patients with epilepsy, the use of seizure-dogs is becoming a promising method (Catala et al., 2019). Two types of dogs are considered; firstly, seizure-response dogs, whose behaviours will occur during the seizure; secondly, seizure-alert dogs which will exhibit a specific behaviour before the seizure occurs. The latter are a subject of controversies as seizure prediction is complex and, as far as we know, no technology (e.g. electro-encephalography) can achieve the prediction time reported by the dogs. Anecdotal stories about dogs exhibiting seizure-related behaviours emerged in the early 1990s, but though the undeniable interest of the public and the possible major help it could constitute for the patient, the reliability of seizure-alert dogs remains unknown (Catala et al, 2018).

The method of reference that has been proposed by various authors to answer this question relies on video-electro-encephalography (video-EEG) recordings (Brown and Goldstein, 2011; Catala et al., 2018; Doherty and Haltiner, 2007; Litt and Krieger, 2007). This method would allow to record the dog's behaviour and validate seizures through EEG. Until now, only three studies focused on observation or validation of dog seizure-alerting behaviours using EEG. The first one was a retrospective chart and video-EEG review of two patients with seizure-alert dogs admitted in an Epilepsy Care Unit (Ortiz and Liporace, 2005). The dogs' performance was poor for Patient 1 because only one seizure among eight was alerted, 2 seconds before seizure occurs. And it was misleading for Patient 2: the dog did alert, 7 minutes before the seizure but it was a psychogenic non-epileptic seizure (PNES) thus not an epileptic seizure. A second study using a video-EEG telemetry was a case report of a person with seizures who owned a dog considered as alerting and responding to seizures. Nevertheless, the dog was not present during the recordings and the diagnosis was that she experienced PNES (Doherty and Haltiner, 2007). The third one was an observational study of four patients with seizure-alert dogs that were all diagnosed with PNES (Krauss et al., 2007). As far as we know, only one conference abstract was published (Lyons et al., 2014), reporting the use of video-EEG on a patient with epileptic seizures with a dog, but crucial details are missing as the number of seizures observed, if the dog alerted or not, duration of the recording, conditions of it, etc.

In addition to point out that it is necessary to obtain a reliable epilepsy diagnosis as a prerequisite to have a seizure-alert dog as the dog's behaviour could reinforce the patient's psychogenic events, these studies press for more video-EEG observations of this phenomena. A main limitation was raised about the context of the recordings, as the environment was not familiar neither for the patient nor for the dog, and as it was possible that the dog could be distracted by other patients having seizures in nearby rooms. Furthermore, the only dog exposed to epileptic seizure was a service dog, and its training relied on possible behavioural changes prior to a seizure. Though the cue that the dogs could use to potentially predict a seizure is still unknown (even if odors seem to be good candidate; Catala et al., 2019, various training methods are currently used in an attempt to obtain seizure-alert dogs (e.g. based on visual, olfactory or auditory cues). A way to exclude this possible bias is to observe dogs without training, said as demonstrating seizure-alerting behaviours.

The purpose of the present study was to expose a prospective VEEG paradigm involving 2 seizure-alert dogs (one trained and a pet) and a patient with a confirmed diagnosis of epilepsy in their familiar and everyday context. The development of such a method would then allow to validate or invalidate the phenomena of seizure-alert dogs in addition to precise dog behaviour and its timing.

Material and Methods

Ethic

A detailed research protocol of the study (n°2018-A01499-46) has been submitted to the Protection of Persons Committee (PPC), in accordance with the French Public Health Code (Code de la Santé Publique) and obtained a favorable opinion the 07/03/2019. Concerning the dogs, the experiment was carried out in accordance with directive 2010/63/EU of the European Parliament and the French law relative to the protection of the animal used in scientific experiment (Décret n°2013-118 13 février 2013; Article R. 21488). This experiment only included behavioural observations and consequently did not require an authorization to experiment.

Patient

The patient was a 41-year-old woman with Bourneville's tuberous sclerosis with focal seizures (left central region) occuring daily. Her current treatment was rufinamide and lacosamide. The patient was recruited through personal recommendation. She felt that the most bothersome about her seizure was motor activities during the seizure i.e. movements of right arm, contraction of all muscles and falling.

Dogs

The patient lived with two dogs, a dog trained (named Lasso) by a charity (Handi'Chiens association) to alert and respond to her seizures, and a pet dog (named Pitchoune). The service dog was a 3-years-old male Labrador Retriever, it entered the patient's family in March 2018 while it was 2 years old. At that time, the patient which was 40 years old experienced daily clusters of seizure. The dog's tasks regarding the seizures were to 1) alert by touching repeatedly any limb of the person using its muzzle and 2) when the seizure was occurring, respond by applying a pressure with its head on the person torso.

The pet dog was a 10-years old female mix breed, it entered the patient's family in 2010 while it was one year old. It was not trained for work assistance. After some months of common life with the newly arrived service dog, the pet dog developed spontaneously specific behaviours related to seizures (as reported by patient). The owner reported that before the seizure, the dog would sit in front of her, stare at her and do not respond to any owner stimulations. However, this behaviour was inconsistent across seizures and did not appeared in the last month before the recording.

VEEG Procedure

The system used consisted in a helmet with 21 electrodes, and a recording device (holter) (Be Micro, EB Neuro S.p.A.) and of two videorecorders (25 fps, JVC QUAD PROOF EverioR GZ-RX645BE). The tests were performed during three days. Initially planned to last one week, it was shortened to the first three days for medical reasons relative to the service dog. The participant was recorded using an EEG helmet and through video for 6 hours per day. This timing was defined 1) according to the participant schedule and 2) in order to optimize the chance in recording the seizures, based on the participant knowledge of her own seizure frequency. Thus, a first session of a 4-hours recording was planned from 10am to 2pm, and a second one from 9.30pm to 11.30pm. A total of 18 hours of VEEG was obtained from the entire recording session.

Analysis

This study aimed to assess the feasibility of VEEG recording at home in the context of seizure-alert dog field (i.e. observation of human and dog behaviour). In EEG, according to medical documentation (Blume et al., 1984; Vespignani, 2003) a focal epileptic seizure is generally described by:

"a) An abrupt onset, but it may not coincide exactly with the onset of clinical manifestations. It is marked by the disappearance of intercritical activity if it existed before or by:

- the sudden onset of slow sinusoidal waves, repetitive paroxysms, the association of the two,

- a focal attenuation of the amplitude of the background activity determined by the occurrence of fast rhythms of very low amplitude.

b) During the seizure, there is a gradual transition from slow sinusoidal activity to repetitive potential activity. Usually, the amplitude increases as the frequency decreases. The aspects are as follows:

- small fast rhythmic peaks of 10-20 c/s low voltages that increase in amplitude and gradually decrease in frequency to form rhythmic peaks interrupted by slow waves,

- these same fast waves constitute the entire seizure and give a transient flattening aspect to the alignments,

- slow sinusoidal waves from theta, delta or alpha bands,

- positive slow waves theta of single or bilateral projection theta often in the temporal or frontal regions

c) The end of the seizure is abrupt with, as the case may be:

- the immediate reappearance of pre-seizure activity, but it is rare for the components of intercritical activity to reappear immediately,

- the occurrence of identical intermittent paroxysmal episodes,

- the appearance of some slow waves of the same topography,

- a transient depression of the plots before the reappearance of pre-seizure activity"

We used this description to identify ictal periods via EEG. Based on previous work on volatile organic compounds (Catala et al., in rev.)., we stated that a pre-ictal period was defined, as a period of time of 1h30min before a seizure (Catala et al., sub.).

We coded different behavioural items. Two items were coded as point event (binary): "poke" defined as touching repeatedly any limb of the person using its muzzle and "seizure", defined as a seizure visually beginning (e.g. movements of right arm, contraction of all muscles and falling). Other items were coded as state event: "gaze", where the dog stares at a person for more than 3 seconds, and "positions" of the dogs corresponding to different areas of the room (for the service dog : below the couch, carpet, dog bed, outside the camera field; for the pet dog : on the couch, dog bed, outside the camera field). These positions were established after observation of the different areas of interest for these two dogs. Gaze frequency was recorded as number of gaze behaviour per hour.

For illustrative purposes in a poorly explored area, we described qualitatively two pre-ictal times for the dogs.

Results

Feasability

It took about 10min to set up the cameras for the first time, and they were leaved in place during the three days recording period. Thus, only one minute per session was required for further sessions. Cameras recorded each session by blocks of 25min (e.g. for 1 hour of recording, three videos per camera were created, two of 25min and one of 10min) and were not synchronized a priori, between cameras, nor with the EEG. Time displayed on PC screen was recorded by video in order to allow an *a posteriori* synchronization. EEG set up took around 15min per session. About 45min were required after each session to transfer the EEG data from holter to pc or hardware, transfer video data from SD card to pc or hardware, and to clean the EEG helmet. The recording could end at any time according the participant's needs or discomfort, but it did not happen during this study.

The service dog has been exposed to three seizures during the recording time, two on the first day and one on the third day. The pet dog has also been exposed to three seizures during the recording time,

one on the first day, two on the third day. All these seizures and the time of their occurrence were confirmed with EEG data (see description of seizure in Methods).

Dogs behaviour

Concerning the service dog, gaze frequency was higher (2.36 per hour) during pre-ictal period, than in post or inter-ictal ones (0.95 per hour). This result was also found for the pet dog, as the gaze frequency was higher in pre-ictal period (3.27 per hour) than in post or inter-ictal period (0.54 per hour). Poke behaviour (service dog only) occurred only once during the pre-ictal period of the first seizure recorded. Proportion of time spent in different areas for each dog are presented in Fig.1.

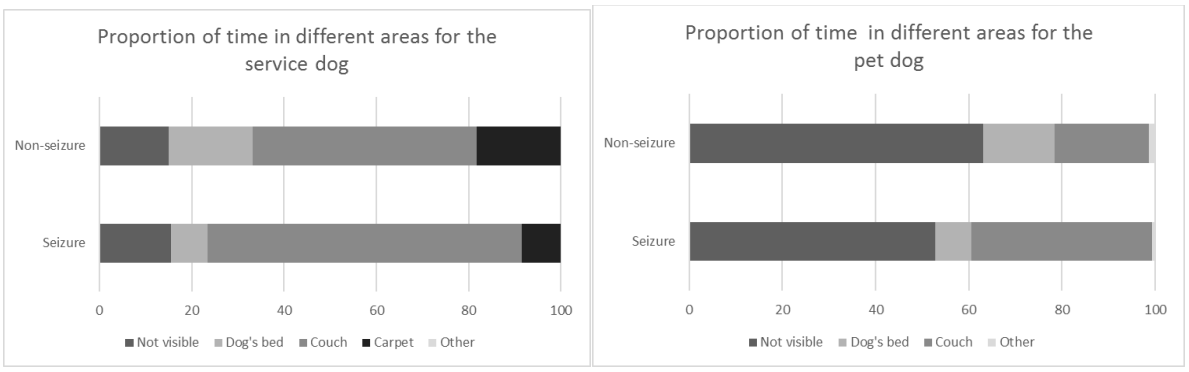


Fig.1. Proportion of time spent in different areas for the service dog (left) and the pet dog (right).

Qualitative description of examples seizures:

Service dog:

For the first recorded seizure, Lasso gazed its owner for 7 seconds, 34min before the seizure. It poked at its owner right after the gaze, then gazed twice (at 34 and 33min before the seizure, respectively during 17s and 9s) and once more 5min before the seizure for 3s.

Pet dog:

For the second recorded seizure, Pitchoune gazed its owner for 6s 26min before the seizure, then for 3s 9min before the seizure. It jumped on the couch where its owner was sitting 9min before the seizure, and jumped out 10s before the seizure beginning.

Discussion

The main aim of this pilot study was to explore the feasibility of an “at home” video-EEG recordings. This pilot study showed that it was possible to record video-EEG at home, in everyday life conditions, with EEG allowing to monitor seizures and the video part for the behaviour of the dog.

Results of methodological choices were conclusive. First, in our case, the fact that the participant spent a large amount of time in the same room made our experiment easier, as well as the choice of this participant for the seizure frequency that allowed us to test our protocol in a shorter time. In this prospective study we had also the opportunity to record two dogs, a trained and a pet dog. Considering the results, both seems to be interesting although, before recording a pet dog alone, we recommend to check with the participant whether the dog has recently and regularly shown alerting behaviours in order to maximize the chance of observing it prior a seizure.

The first results were promising for the study of dogs’ seizure-alert abilities. Although these results were only qualitative, they suggested that dogs behaviours changed before a seizure. Behaviour frequencies and proportion of time spent in different areas seem to be appropriate to report it, whereas medical statistics as sensitivity, specificity or odd ratio are theoretically less appropriate in this context (in particular to determine false negative on behaviours).

Concerning pet dogs alerting spontaneously a seizure, although in various studies these dogs were reported as alerting by showing attention-getting or proximity seeking behaviours (Kirton et al., 2004; Martos Martinez-Caja et al., 2019), it seems that this type of behaviour changes need to be reconsidered as it seems more ambiguous. In addition, they should include distance, as for some cats reporting to hide when a seizure is about to occur (Brown and Goldstein, 2011). It is possible that there is a bias in reporting it as it can be negatively or not perceived by the owner, and thus not reported in surveys. In a less critical way than suggested in a report on pet dogs reacting strongly or deadly to human seizures (Strong and Brown, 2000), subtle changes in dogs behaviours trying to avoid the proximity of a person about to have a seizure could be widely present.

Although slight changes of behaviours were observed, the trained behaviour (“poke”) of the service dog did not appeared reliable at the time of the study. As one of the first service dog for persons with epilepsy provided by the charity Handi’Chiens, it appears important to not extrapolate the efficacy observed for the service dog included in this study to other service dogs. Indeed, the training was still continuing at home and could have not been maximized. In addition, there are many factors, both intrinsic or environmental that could have affected its performances (Troisi et al., 2019) and further research is needed to precisely assess this issue.

The main result of this study was the methodological validation of such a paradigm: recording by VEEG the behaviour of the dog as well as human seizures, in an everyday life context. Our protocol allowed us to successfully achieve this aim, although some improvements can be recommended. For example, in our case the fact that cameras and EEG recording setup were not synchronized allowed us to have a large system modularity, crucial for a pilot, but an a priori synchronization of cameras together with the EEG could be implemented in order to ease data treatment afterward. About cameras, a continuous recording would improve the treatment, and an interesting path could be the use of wide-angles cameras. The recording times and durations need to be established with the participant and to be adaptable as needed. In this study the participant was staying in the same room, and did not have crucial appointments during the day for the study period, but this is a factor that must be assess before the beginning of the study. Participants that experienced mostly night seizures are not the best suited for this kind of study, as well as participants that do not have frequent seizures as one per week can be considered as a short recording period in context of epilepsy. In this study all these factors were respected, which contributed to this validation.

To conclude, although the results of this pilot study do not allow us to conclude yet about seizure-alerting dogs abilities, we demonstrated the feasibility of VEEG recording at home in the presence of dogs (both trained and pet) which open new lines of research on seizure-alert dog abilities. This study constitutes a first step toward a larger study involving more patients and dogs in order to conclude on seizure-alert abilities of dogs.

References

Blume, W.T., Bryan Young, G., and Lemieux, J.F. (1984). EEG morphology of partial epileptic seizures. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 57, 295–302.

Brown, S.W., and Goldstein, L.H. (2011). Can seizure-alert dogs predict seizures? Epilepsy Res. 97, 236–242.

Catala, A., Cousillas, H., Hausberger, M., and Grandgeorge, M. (2018). Dog alerting and/or responding to epileptic seizures: A scoping review. PLOS ONE 13, e0208280.

Catala, A., Grandgeorge, M., Schaff, J.-L., Cousillas, H., Hausberger, M., and Cattet, J. (2019). Dogs demonstrate the existence of an epileptic seizure odour in humans. Sci. Rep. 9, 4103.

Doherty, M.J., and Haltiner, A.M. (2007). Wag the dog: skepticism on seizure alert canines. Neurology 68, 309.

Kirton, A., Wirrell, E., Zhang, J., and Hamiwka, L. (2004). Seizure-alerting and -response behaviours in dogs living with epileptic children. Neurology 62, 2303–2305.

Krauss, G.L., Choi, J.S., and Lesser, R.P. (2007). Pseudoseizure dogs. Neurology 68, 308–309.

Litt, B., and Krieger, A. (2007). Of seizure prediction, statistics, and dogs: a cautionary tail. Neurology 68, 250–251.

Lyons, P., Bodamer, M., Lyons, E., and Harry, L. (2014). Seizure alert dog as an effective seizure detection device in refractory symptomatic localisation related epilepsy: a case report. Epilepsy Curr 14, 1535–7597.

Martos Martinez-Caja, A., De Herdt, V., Boon, P., Brandl, U., Cock, H., Parra, J., Perucca, E., Thadani, V., and Moons, C.P.H. (2019). Seizure-alerting behaviour in dogs owned by people experiencing seizures. Epilepsy Behav. 94, 104–111.

Ortiz, R., and Liporace, J. (2005). “Seizure-alert dogs”: Observations from an inpatient video/EEG unit. Epilepsy Behav. 6, 620–622.

Strong, V., and Brown, S.W. (2000). Should people with epilepsy have untrained dogs as pets? Seizure 9, 427–430.

Troisi, C.A., Mills, D.S., Wilkinson, A., and Zulch, H.E. (2019). Behavioural and cognitive factors that affect the success of scent detection dogs.

Vespignani, H. (2003). L’EEG: de la technique à la clinique (John Libbey Eurotext).

World Health Organization (2019). Epilepsy.

3. DISCUSSION

Cette étude répond à un besoin, la question de la faisabilité d'un enregistrement EEG associé à de la vidéo à domicile, dans le cadre de l'épilepsie et des chiens d'aide. D'après nos résultats, on peut bel et bien effectuer ce type d'étude, et, bien qu'il n'était ici question que de première étape, visant à en explorer la faisabilité et à documenter les comportements observés, des études ultérieures devront permettre de répondre à la question concernant la preuve formelle. En effet, la littérature concernant le phénomène des chiens d'alerte manque crucialement d'études prospectives visant à démontrer son existence.

L'inclusion de chiens de compagnie alertant spontanément dans ce genre de paradigme, en vertu de leur caractère non biaisé par un quelconque entrainement, devra en particulier permettre d'explorer non seulement le comportement présenté « naturellement » par un chien relatif à des crises, mais aussi la ou les modalités impliquées dans la prédiction.

Comme mentionné dans la revue de littérature en Introduction générale, la modalité sensorielle (ou les modalités) qui pourrait être utilisée par les chiens n'est pas connue. Cependant certains auteurs parmi les plus retrouvés dans la littérature sur ce phénomène (Brown & Goldstein, 2011; Brown & Strong, 2001; Strong et al., 1999) suggèrent qu'il s'agirait de changements subtils du comportement de la personne, et entrainent leurs chiens sur la base de cette hypothèse. Comme vu en Introduction générale, les chiens étant d'excellents observateurs du comportement humain, il est effectivement probable que si changements il y avait, ils puissent les déceler et potentiellement y répondre. L'éthologie propose des méthodes pour réaliser une analyse fine du comportement, or elle n'a que très rarement été considérée dans ce contexte. Aussi nous proposons cette approche.

A ce jour et notre connaissance, seules deux études se sont intéressées à observer des caractéristiques comportementales de patients, une uniquement pendant les crises (Bertti et al., 2010), et l'autre en crise ainsi qu'1 minute avant et 1 minute après, sans validation EEG du temps de début et de fin de la crise (Dal-Cól et al., 2006). Nous n'avons donc pas, à l'heure actuelle, d'étude qui évalue le comportement humain en phase pré-ictale, et le compare à des phases inter-ictales, de façon à savoir si le comportement change avant une crise. De plus, ces travaux ne s'intéressaient qu'à un seul type de crise or les alertes des chiens ne semblent pas être spécifiques d'un type de crise (cf revue et ARTICLE 3). Nous avons donc souhaité appliquer les méthodologies de l'éthologie sur une période pré-crise de façon à voir si on retrouvait des comportements spécifiques, sur la base de vidéos enregistrées via des caméras classiques.

Une étude préliminaire a été menée sur des vidéos de 15 patients venus à l'occasion d'un enregistrement VEEG au CHU de Rennes (données rétrospectives). Pour une exploration, nous nous

sommes intéressés aux 5 minutes précédant la crise. Ce temps a été choisi en fonction des contraintes liées aux enregistrements, pour comparaison avec certaines anecdotes d'alertes par des chiens, et pour ne pas être trop proche temporellement des crises étant donné que leur début n'est pas annoté sur les vidéos. Ces 5 minutes précédant les crises étaient étudiées par le biais de techniques d'observation du comportement et d'échantillonnage (scan sampling[5] de 10 secondes et focal sampling[6]). Un répertoire comportemental a été établi suite à des observations en focal sampling de vidéos pilotes. Il comportait des mouvements selon la partie du corps concernée (i.e. tête, bras, main, jambe, pied, haut du visage), des gestes autocentrés, des déglutitions, contraction des mâchoires, pincement des lèvres, ouverture et fermeture de la bouche. La position des cables relatifs aux EEG était aussi relevée, ainsi que la luminosité de la pièce (i.e. lumière allumée, éteinte, tamisée), l'emplacement de la porte (i.e. à droite ou à gauche de la personne) et la visibilité du corps global. Une analyse en classification ascendante hiérarchique effectuée sur le logiciel XLSTAT version 2017 nous a permis de définir trois différents groupes ou catégories de comportements.

[5] Technique dans laquelle l'observateur enregistre l'activité en cours d'un individu à des pas de temps préalablement établis (Altmann, 1974)

[6] Méthode d'échantillonnage dans laquelle a) toutes les occurrences d'(inter)actions spécifiques d'un individu, ou d'un groupe d'individu, sont enregistrées durant chaque période d'échantillonnage, et b) un enregistrement est fait sur l'entière durée de chaque période d'échantillonnage et, pour chaque individu focal, sur la quantité de temps où il est effectivement en vue. Une fois choisi, un individu focal est suivi autant que possible durant chaque période d'échantillonnage. (Altmann, 1974)

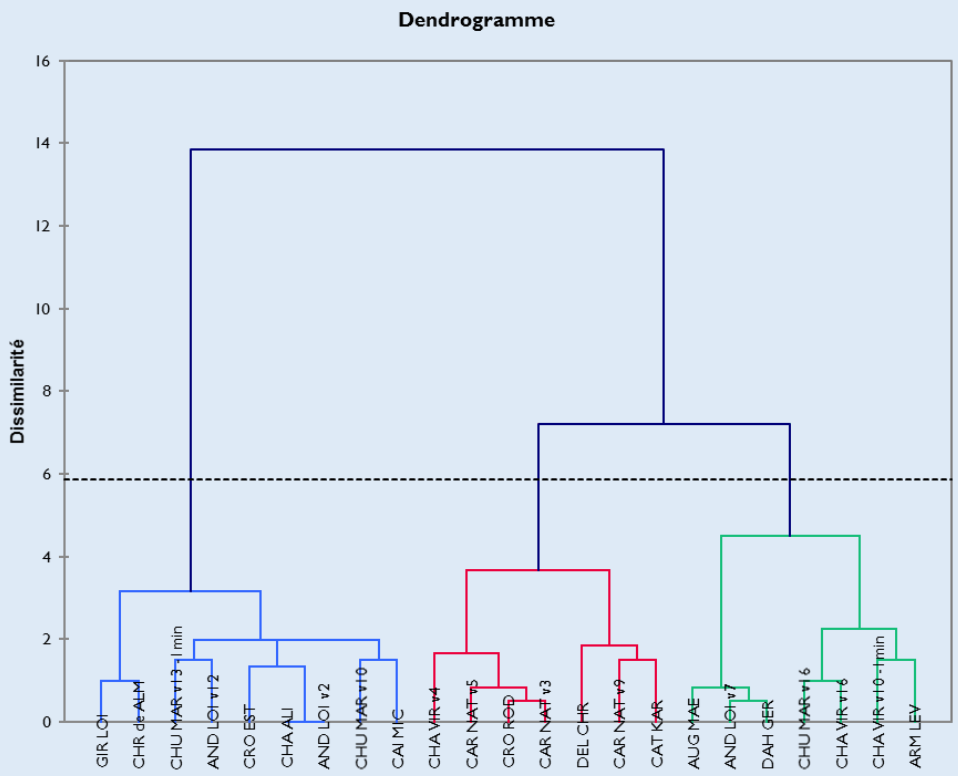


Figure 7.Dendrogramme de l'analyse

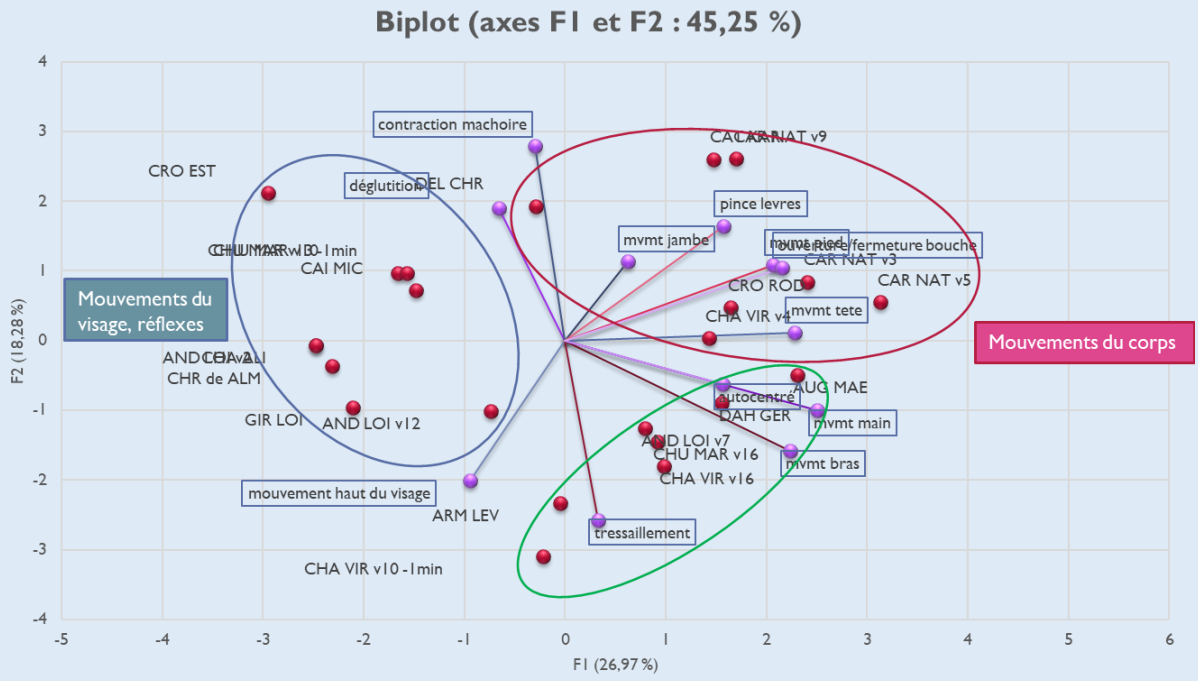


Figure 8. Biplot du modèle, approchant de la réalité à 45.25%

Nous avons identifié trois groupes par le biais d'une analyse en classification ascendante hiérarchique (Figure 7). A ce stade préliminaire, il semble que nous puissions donc déjà observer, par le biais d'une

analyse en composante principale, des comportements précédant la crise, et que ces comportements puissent être groupés en catégorie (Figure 8). Le groupe de personnes correspondant à l'ellipse bleue se caractériserait plutôt par des mouvements du visage et des mouvements réflexes, tant que dans le cas de l'ellipse rouge, il s'agirait de mouvements du visage et des jambes. Enfin dans l'ellipse verte, on retrouverait en particulier des mouvements de bras et des tressaillements. Une des hypothèses est que ces catégories de comportements seraient différentes selon le type de crise de la personne (nous recouperions possiblement différents syndromes).

Néanmoins dans le contexte de ces observations, nous ne connaissons pas le début précis de la crise. Il est donc possible que certains comportements relevés fassent déjà partie des crises. De plus, nous n'avons pas d'information sur le type de crise des patients, ni s'il s'agit d'épilepsie ou de crises psychogènes (non-épileptiques). Bien que cette méthodologie soit prometteuse, un travail supplémentaire est donc nécessaire pour tirer des conclusions sur cette étude. Une comparaison entre les phases pré-ictales et inter-ictales serait également nécessaire.

En conclusion, dans ce chapitre, nous proposons des méthodes ouvrant la voie à de nouvelles investigations à la fois sur les chiens d'alerte et sur la caractérisation des phases pré-ictales, visant notamment à évaluer les signaux ou indices visuels sur lesquels le chien pourrait s'appuyer.

VII. CHAPITRE 7 – DISCUSSION GENERALE

L'objectif de ce travail de doctorat était d'explorer le phénomène du chien d'aide pour personne épileptique afin de compléter significativement les connaissances actuelles et permettre une meilleure adéquation entre la personne épileptique et le chien dans ce contexte. Forts d'une revue de littérature sur les chiens d'alerte et de réponse (ARTICLE 1), nous nous sommes positionnés à l'interface de différentes disciplines pour répondre aux questions soulevées.

Au terme de cette thèse, il apparait que ce domaine souffre d'un manque de données et de recherches en général (ARTICLE 1). Nous avons donc souhaité contribuer à des apports significatifs le concernant. Tout d'abord, il semble que les chiens d'alerte pour l'épilepsie ne présentent pas un profil particulier les différenciant d'autres chiens, pas plus que les personnes vivant avec eux et leur épilepsie, bien qu'ils se caractérisent par des traits de personnalité positifs (ARTICLE 2). En nous appuyant notamment sur les résultats obtenus dans ce deuxième article, notre stratégie a été d'explorer la modalité olfactive. L'odeur associée à un échantillon de crise est discriminable donc différente d'une odeur de la même personne hors crise. Cela a été testé via i) des chiens entrainés (ARTICLE 3), ii) des chiens de compagnie, bien que les résultats soient moins clairs que ceux des chiens entrainés (ARTICLE 4) mais aussi via iii) l'outil technologique qu'est la SIFT-MS (ARTICLE 5). Par ailleurs, ce travail (ARTICLE 5) a permis de mettre en évidence que ladite odeur est présente au moins 1h30 avant le début de la crise, dévoilant ainsi la possibilité de prédire une crise d'épilepsie par le biais de COV. Nous avons corroboré, sur un petit échantillon, que la présence d'un chien d'aide pour l'épilepsie a un effet positif sur la qualité de vie des personnes (en particulier sur la composante émotionnelle) et pourrait influer, directement ou indirectement, sur la fréquence des crises (ARTICLE 6). Enfin, sur le plan méthodologique, nous proposons des développements avec (1) la faisabilité d'une étude en EEG couplé à de la vidéo à domicile de façon à pouvoir apporter des preuves de l'existence de l'alerte par les chiens (ARTICLE 7) et (2) une possible nouvelle façon d'étudier la phase pré-ictale par le biais de l'étude du comportement humain (Chapitre 6).



Figure 9. Représentation schématique en cartementale des objectifs et des principaux résultats obtenus au cours de ce travail

1. LE CHIEN POUR AIDE AUX PERSONNES EPILEPTIQUES

Tout au long de notre travail de recherche, et notamment grâce aux études impliquant des chiens non entrainés, nous avons mis en évidence certains aspects importants. Ils sont à prendre en compte plus largement dans l'étude des chiens d'assistance et ouvrent de nouvelles perspectives de recherches.

a. Profil du chien

Nos résultats ont montré qu'il ne semblait pas y avoir un profil spécifique pour les chiens de compagnie s'étant mis à alerter les crises spontanément. Notamment, l'âge, la race ou encore le sexe ne semblent pas différer entre ceux-ci et ceux n'alertant pas. En revanche, des traits de personnalité semblent particulièrement retrouvés en association avec le développement de comportement d'alerte (Motivation et Focus à l'entrainement) ou au contraire, ces chiens présentent des scores moins hauts (Névrosisme, qui englobe la nervosité, l'instabilité émotionnelle et l'impact négatif sur le comportement). Le facteur du tempérament est à mettre en parallèle avec les grandes variations interindividuelles retrouvées dans l'exploration d'odeurs liées ou non à des crises d'épilepsie.

L'établissement d'un profil dans le cas de chiens de travail, en particulier ici d'assistance, est rendu nécessaire par des implications importantes, notamment financières. En effet, tous les chiens ne peuvent pas être des chiens d'assistance, et les taux d'échec sont relativement importants. Pour des études sur des centres avec leur propre programme d'élevage, il est question de taux de réussite allant de 30 à 50% (Bray et al., 2019; Serpell & Duffy, 2016), pour des chiens dont le coût est estimé entre 10 000 et 45 000 euros selon l'organisation/vendeur et le rôle du chien (e.g. pour personnes à mobilité réduite, chien guide, pour personnes malentendantes, etc.) (Berns et al., 2017; Bogaerts et al., 2019).

Dans le cas de certaines disciplines, comme les chiens de recherche de personnes, de détection de restes humains, de conservation ou de sauvetage (e.g. avalanche, décombres), des critères physiques pourront être sélectionnés, principalement sur la base de contraintes de terrain. En effet, le travail dans des environnements complexes rend cruciaux des facteurs morphologiques (e.g. race, taille, santé) et moteurs (e.g. agilité, endurance). Dans le cas de la conservation par exemple, les races sélectionnées sont de tailles moyennes à grande (évitant généralement des petits ou très grands chiens, gérant moins bien le froid ou la chaleur, respectivement), principalement des races voire des lignées de travail, et une attention particulièrement peut même être portée sur la longueur et le type du poil (en fonction du terrain et de la température) (pour revue : (Beebe et al., 2016)). D'un point de vue sensoriel, il n'est pas clair que la sensibilité olfactive soit dépendante du nombre de récepteurs, ni qu'il faille aller jusqu'aux limites de détection pour avoir un chien performant. Plusieurs auteurs considèrent que, de façon générale, toutes les races ont les capacités olfactives pour la plupart des

taches de détection et qu'il n'y a pas de race particulièrement avantagée sur ce critère unique (Beebe et al., 2016; Hurt and Smith, 2009).

D'autres facteurs, tels que la race ou le sexe, semblent être des critères, mais particulièrement basés sur les attentes, croyances et l'expérience des conducteurs ou des propriétaires. Il semblerait notamment que les mâles sont plus souvent retrouvés (Lazarowski et al., 2018; Rooney & Bradshaw, 2004), et que femelles et mâles soient perçus différemment (Rooney & Bradshaw, 2004), mais les résultats en pratique sont assez divergents dans l'estimation des différences liées au sexe (e.g. en terme de capacité d'apprentissage « Trainability » des résultats opposés ont été trouvés avec les femelles scorées plus haut que les mâles dans des questionnaires et au travers de tests comportementaux) (Hart & Hart, 2016; Jamieson et al., 2017; Lazarowski et al., 2018; Rooney & Bradshaw, 2004).

Dans le cas de la race, certaines semblent être préférées pour différents rôles, comme le Berger Allemand pour la police (Adamkiewicz et al., 2013), le Berger Belge malinois pour la détection (Cornu et al., 2011), ou encore les retrievers en assistance (Batt et al., 2008b; Rooney et al., 2019; Yamamoto et al., 2011). Mais, il apparait que les conducteurs ont largement tendance à préférer des races avec lesquelles ils ont déjà travaillé (Rooney & Bradshaw, 2004). Cette préférence peut aussi reposer sur la disponibilité des chiens, et sur les traditions de régions ou de pays (Jezierski et al., 2014). On retrouve par exemple l'English Springer Spaniel en tête des races préférées pour la détection de drogues et d'explosifs en Grande-Bretagne, ce qui n'est pas le cas dans d'autres pays (e.g. chez les conducteurs de chiens de recherche des États-Unis, puisque le spectre des races utilisées par cette population est différent de celui du Royaume-Uni ; Rooney & Bradshaw, 2004). De plus il ne semble pas y avoir de différence marquée entre les races les plus retrouvées (Golden Retriever et Labrador Retriever) dans la réussite du chien à terminer un programme de chien d'assistance par exemple (Bogaerts et al., 2019).

En général, en dehors de critères établis en fonction de besoins cruciaux (comme la morphologie dans le cas des chiens de conservation), la sélection est donc principalement faite sur des caractéristiques de tempérament. En effet, une quantité croissante de preuves empiriques, en plus d'une abondance de rapports anecdotiques sur le terrain, suggère que les facteurs de tempérament (e.g. stabilité émotionnelle), et non les capacités physiques (e.g. olfaction), sont les principaux déterminants de l'efficacité des chiens détecteurs sur le terrain (King et al., 2012; Maejima et al., 2007; McGarrity et al., 2016). Par exemple, les chiens qui présentent des comportements de crainte sont plus susceptibles de devenir anxieux en présence de bruits forts, ce qui les empêche de travailler efficacement comme chiens détecteurs d'explosifs dans les zones de conflit (Overall and Dunham, 2005).

A cette fin, une grande variété de tests comportementaux a été développée. Les inconvénients en sont que leur valeur prédictive est reconnue comme limitée par des facteurs d'âge (Batt et al., 2008b), qu'ils peuvent manquer de standardisation (Bogaerts et al., 2019) ou encore avoir tendance à ne pas refléter réellement des tendances comportementales (Jones and Gosling, 2005). Ceci étant, ils permettent néanmoins d'évaluer le chien sur différents facteurs d'intérêt. Si on s'intéresse aux critères fréquemment retrouvés comme désirables chez des chiens d'assistance et étant corrélés avec le succès du chien, on retrouve la motivation du chien (Maejima et al., 2007; Rooney and Bradshaw, 2004; Wilson et al., 2019), la capacité d'apprentissage (« trainability ») (Bray et al., 2019; Hare et al., 2018) et à l'inverse, la peur (sociale comme non sociale) et les comportements agressifs (envers les congénères comme les humains) sont les principaux critères d'échec du chien dans le programme (Bogaerts et al., 2019; Bray et al., 2019; Hare et al., 2018; LaFollette et al., 2019; Serpell and Duffy, 2016). D'autres facteurs comme par exemple l'excitabilité et la distractibilité sont moins transversaux à différentes études.

De façon assez intéressante, nos résultats sur des chiens non préalablement sélectionnés pour une quelconque utilité en dehors de la compagnie reflètent ces différents aspects en tous points. On retrouve notamment la Motivation et le Focus à l'entrainement en critères positifs et le Névrosisme au sens large en critère négatif dans l'ARTICLE 2. Il semble donc qu'il serait particulièrement pertinent de continuer à caractériser cette population de chiens « d'assistance » spontanée ou auto sélectionnée, de façon à affiner les critères de sélection des organisations et éducateurs de chiens d'assistance. De plus, au-delà des tests comportementaux, de plus en plus d'outils ont été mis en place (par exemple des mesures physiologiques (Tomkins et al., 2011), cognitives (MacLean and Hare, 2018), ou même en image par résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf) (Berns et al., 2017), ce qui constitue autant de méthodes pouvant permettre une caractérisation adéquate.

b. Entrainement du chien

Un autre de nos questions d'intérêt reposait sur l'entrainement à proposer à un chien afin d'obtenir un chien d'aide pour l'épilepsie fiable. D'abord parce que cela peut, ici aussi, constituer une raison de rejeter un chien d'un programme, par exemple si la méthodologie ne permet pas une stimulation cognitive adéquate pour le chien (Gadbois and Reeve, 2014). Ensuite, parce qu'à l'heure actuelle il n'y a aucun protocole garantissant que le chien développera des comportements d'alerte (ARTICLE 1 pour revue). Or, si les comportements de réponse ont un intérêt non négligeable et parfois, ou pour certains bénéficiaires, plus important que des comportements d'alerte, c'est très régulièrement ce dernier qui est recherché en priorité par les personnes avec épilepsie. On parle, par exemple, de 59% de chiens

remis comme chiens de réponse pour l'épilepsie, sélectionnés pour l'assistance et entraînés sur diverses tâches d'aide, qui développent ultérieurement des comportements d'alerte (Kirton et al., 2008). Dans ce travail de thèse, nous apportons une preuve de concept d'une méthodologie basée sur de la discrimination d'odeur. Ce type d'entraînement est similaire à ce qui peut être utilisé dans le cas du diabète avec une étape in vitro (échantillons) et une étape en conditions réelles (personne) bien que, à l'heure actuelle, la validité de cette dernière étape en conditions réelles n'ait pas encore été explorée scientifiquement (Hardin et al., 2015; Wilson et al., 2019). Ces protocoles reposent sur de la discrimination présence/absence de la « crise » ou de l'échantillon, et, s'ils sont considérés seuls, rien ne permet de dire que l'indice sur lequel les chiens ont été entrainés (i.e. l'olfaction) va être effectivement présent avant une crise et ainsi permettre l'alerte en condition réelle, d'où l'absence de garantie que le chien développera ce comportement une fois avec son bénéficiaire. Dans le cadre de ce travail, nous avons exploré la dynamique de cet indice, nous assurant par ce fait de son utilisation possible. Ceci étant, les autres modalités (e.g. visuelle, auditive) ne sont pour autant pas à exclure étant donné que rien ne garantit que l'indice qui a été appris sera celui effectivement utilisé en pratique. Compte tenu du caractère idiosyncrasique de l'épilepsie, et des variations inhérentes au travail avec des êtres vivants, on pourrait même faire l'hypothèse que l'indice et donc l'alerte sont dyade-dépendant, relatifs à chaque couple humain-chien. En revanche à notre connaissance, il n'y a pas d'autre pathologie avec une variabilité interindividuelle potentiellement aussi grande que dans ce contexte et pouvant donc impliquer des mécanismes dyade-dépendants.

Par exemple, nous avons vu dans l'ARTICLE 1 que des protocoles d'entrainement de chiens d'aide pour personnes épileptiques basés sur des changements subtils du comportement humain (i.e. modalité visuelle) existaient, sans pour autant connaitre le pourcentage de chiens qui s'est mis effectivement à alerter une fois avec la personne. Les chiens sont alors entrainés à porter une attention visuelle sur la personne, puis placés avec le bénéficiaire.

En parallèle, il est aussi possible d'imaginer que l'odeur associée à une crise d'épilepsie, déjà générale à n'importe quel type ou étiologie d'épilepsie, soit aussi similaire à celle associée à d'autres types de « crise » (e.g. diabète, stress post-traumatique) et en ce cas qu'un chien entrainé par exemple sur des odeurs de diabète puisse, de façon transversale, alerter des crises d'épilepsie. C'est une question de recherche qui fait l'objet d'études depuis très récemment, avec par exemple, la discrimination par des chiens d'odeurs d'humains stressés vs non stressés (Gadbois et al., 2019).

En termes de protocole d'entrainement, la majorité de programmes ne repose pas sur de la discrimination ou détection d'odeur, spécifique à certaines pathologies. Certains chiens pour l'épilepsie (Kirton et al., 2008), de futurs chiens guide (Batt et al., 2008), d'éveil pour des enfants avec

troubles du spectre autistique (Burrows et al., 2008) ou encore d'aide pour personnes atteintes de stress post-traumatique (O'Haire and Rodriguez, 2018), sont inclus dans un protocole reposant sur l'apprentissage de tâche par du conditionnement opérant avec l'enseignement de « commandes ». Par exemple, réveiller une personne en cauchemar, apporter un objet, aboyer, etc. En dehors du contexte de l'assistance, on retrouve en revanche une majorité de protocoles basés sur l'olfaction comme pour les chiens de conservation (Beebe et al., 2016), d'utilité biomédicale (ici par exemple la détection de *Pseudomonas aeruginosa* (Davies et al., 2019) et de détection en général (Jamieson et al., 2017). Comme noté en Introduction Générale, ces protocoles reposent sur différentes étapes dont généralement un apprentissage pavlovien avec l'*imprinting* suivi d'un protocole dans lequel le chien apprend à présenter un comportement spécifique pour « marquer » l'odeur cible, généralement validé par un travail de discrimination (Hall & Wynne, 2016), similaires à celles employées pour les chiens d'assistance dont le travail, et donc l'entrainement, peut se baser sur l'olfaction (e.g. diabète, épilepsie). Une fois que le chien atteint un certain seuil de réussite (fixé par chaque organisation en fonction des besoins), l'entrainement porte sur des situations voulues plus proches de la réalité. Par exemple dans le cas de l'épilepsie, l'échantillon sera placé sur la personne en attendant une alerte (i.e. marquage) du chien, en jouant sur des facteurs tels que la visibilité de l'échantillon (e.g. dans sa main ouverte ou sous les vêtements), la distance personne – chien ou encore le niveau de distraction (e.g. pendant une promenade) (Jennifer Cattet, PhD, propriétaire de Medical Mutts, *communication personnelle*, 2018).

En ce qui concerne l'olfaction, une des questions qui se pose dans chaque entraînement, quel que soit le rôle futur du chien, concerne l'échantillon utilisé et plus largement la façon dont les mixtures d'odeurs sont perçues. En effet, on peut prendre l'exemple de chiens de détection entrainés sur du chlorate de potassium **pur**, qui étaient ensuite incapables de détecter cette odeur combinée à une autre (e.g. un additif) (Lazarowski and Dorman, 2014). Ceci suggèrerait une perception configurale de l'odeur (i.e. une odeur A ajoutée à une odeur B va se combiner en une nouvelle odeur perçue : C). A l'inverse, dans un processus élémentaire ou analytique, l'odeur A ajoutée à l'odeur B donnerait un mélange qui serait perçu comme composé des odeurs A et B. Très récemment, une nouvelle étude suggère une perception configurale des odeurs par le biais d'IRMf (Prichard et al., 2019). Les chiens se sont vu présenter une odeur cible (A) associée à une récompense alimentaire, une odeur non-cible (B) « associée à rien » et un mélange des deux odeurs (A+B). Le pattern d'activation des zones étudiées (i.e. selon le contexte : amygdale, piriforme et cortex cingulaire postérieur) du mélange (A+B) était similaire à celui de (B) ce qui signifie que le mélange a été perçu comme une nouvelle odeur C (i.e. perception configurale) plutôt que comme un assemblage d'éléments A et B (i.e. perception analytique). Dans le cas des chiens entrainés sur le chlorate de potassium (Lazarowski & Dorman,

2014), si les chiens sont entrainés sur un **mélange** contenant du $KClO_3$, ils peuvent généraliser à d'autres mélanges comportant du $KClO_3$, ce qui suggère en ce cas une perception analytique. Il semblerait donc que des mélanges contenant du chlorure de potassium ne sont pas immédiatement reconnus comme en comportant (i.e. perception configurale), mais qu'un entrainement utilisant des mélanges peut permettre d'arriver à un traitement analytique. Ce type de réflexion est d'une importance cruciale pour un protocole d'entrainement, notamment parce que la perception d'un mélange, influencée premièrement par ses propriétés physicochimiques, va être fonction de sa complexité. C'est possiblement une des raisons pour lesquelles un entrainement basé sur des cellules de cancer ovarien donnera des résultats mitigés une fois transféré sur des échantillons sanguins (Murarka et al., 2019).

En prenant une procédure contraire, des recherches ont en revanche montré que des souris parvenaient à identifier une odeur cible dans un contexte d'odeurs très complexe de 14 composants non-cibles (Rokni et al., 2014). Pour ce faire, ils ont formé les souris à un éventail large et très variable de stimuli. Les souris ont été entrainées à détecter une odeur cible à partir d'un mélange qui variait d'un essai à l'autre et d'une séance à l'autre. En changeant constamment le bruit de fond, les souris étaient capables d'évaluer analytiquement si l'odeur cible était un composant du mélange complexe. Ce type de procédure est celui utilisé dans le cadre de cette thèse et plus largement au sein de Medical Mutts et semble être efficace puisque elle a mené à des études avec des degrés de sensibilité et spécificité non seulement bons mais particulièrement élevés (Catala et al., 2018; Hardin et al., 2015). Il est possible de faire l'hypothèse que les grandes variations retrouvées dans la précision et l'efficacité des chiens de détection, par exemple de cancer (pour revue (Jezierski et al., 2016)) soient liées à ces considérations puisque l'urine, l'haleine, la salive, le sang ou encore la sueur sont des échantillons complexes. On peut aussi interroger la nature de l'échantillon, la complexité ayant déjà été évoquée et ne sachant pas d'où l'odeur pourrait provenir, nous avons utilisé un mélange d'odeurs de peau et d'haleine qui a semblé suffisant aux chiens pour permettre une discrimination. Aussi nous recommandons la prise en compte de la complexité des odeurs dans l'entrainement des chiens et davantage de recherches pour évaluer spécifiquement cet impact dans les performances des chiens.

Enfin, on pourra noter l'utilisation de méthodes basées sur du renforcement positif plutôt que des méthodes dites aversives (pour une revue (Fernandes et al., 2017) dans d'autres protocoles, comme celui concernant les chiens de diabète (Hardin et al., 2015). Cela parait effectivement particulièrement dans le contexte des chiens d'assistance parce qu'il a déjà été montré, chez des chiens de compagnie, une association entre les méthodes d'entrainement aversives et une augmentation des comportements de stress et/ou moins d'interaction avec les humains (Cooper et al., 2014; Deldalle and Gaunet, 2014; Rooney and Cowan, 2011); et plus récemment chez des chiens d'assistance pour

personnes avec un syndrome de stress post traumatique, davantage de peur, moins de contact visuel direct, moins de capacité d'apprentissage. Au contraire, un usage fréquent de méthodes basées sur du renforcement positif étaient associées à une proximité plus importante entre le bénéficiaire et son chien, une augmentation perçue des comportements d'attachement, et de jeu (LaFollette et al., 2019). Or, il s'agit d'éléments d'importance dans le profil d'un chien d'assistance comme constaté dans la première partie (a. Profil).

La qualité de l'entraînement reste un élément difficile à apprécier et de plus amples recherches permettront de mieux comprendre son impact dans l'efficacité ultérieure du chien. De même, de nouveaux travaux de recherches permettront de mieux cerner le rôle des autres modalités, notamment dans la capacité du chien à alerter, ainsi que les très probables facteurs idiosyncrasiques à chaque dyade humain-chien.

2. L'EPILEPSIE, DE NOUVELLES PERSPECTIVES

En dehors de la caractérisation et des modalités d'entraînement du chien pour aide aux personnes épileptiques, ce travail de thèse ouvre également sur des aspects relatifs à la qualité de vie de la personne et sa pathologie, esquissant en particulier de nouvelles approches pour la gestion de la maladie au quotidien.

a. Qualité de vie

Les handicaps peuvent prendre de nombreuses formes différentes, balayant le spectre des déficiences physiques et motrices aux sensorielles ou aux retards du développement. Le fait de vivre avec un handicap peut ne pas tant impacter la qualité de vie que la perception de sa capacité à pouvoir assurer ses besoins et faire face aux situations du quotidien (Viemerö and Krause, 1998). En effet, la perception qu'a un individu de son handicap affecte sa vie professionnelle, sociale, et son sentiment indépendance (Levasseur et al., 2006; Viemerö and Krause, 1998). De fait, bien que les interventions qui réduisent l'impact des conséquences physiques de la vie avec un handicap puissent améliorer la qualité de vie perçue, il est également important d'envisager des stratégies qui favorisent la capacité de l'individu à s'adapter psychologiquement à sa situation (Viemerö and Krause, 1998). Dans un contexte où on reconnaît de plus en plus la valeur de la compagnie animale pour la santé humaine (Grandgeorge and Hausberger, 2011; Mills and Hall, 2014), nous avons montré que le chien d'assistance pour les personnes épileptique améliorait bel et bien la qualité de vie perçue. Et ce, via une étude qui, si elle est préliminaire, est aussi longitudinale, avec un groupe contrôle et des mesures standardisées, caractéristiques globalement absentes à peu présentes dans la littérature (Rodriguez et al., 2019).

Ces résultats sont à mettre en parallèle avec ceux obtenus dans le contexte d'autres conditions telles que le diabète, l'état de stress post traumatique (SSPT) ou encore des handicaps réduisant la mobilité. Le cas du diabète reflète assez bien celui de l'épilepsie. La peur de la crise d'hypoglycémie notamment, fait que certaines personnes restreignent volontairement leurs habitudes de vie pour tenter de réduire les possibilités qu'une crise survienne et impacte largement la qualité de vie des personnes ainsi que leur bien-être psychologique (Tenzer and Shannon, 2012) . Certaines personnes peuvent même aller jusqu'à tenter de maintenir une glycémie haute (i.e. hyperglycémie) par peur d'une hypoglycémie sévère (Fidler et al., 2011). Ces pratiques comportent à long terme des risques en terme de santé, tels que des maladies cardiovasculaires, ou des dommages relatifs aux nerfs ou aux reins (Arem, 1989; Zoungas et al., 2010). Aussi, vivre avec un chien qui détecterait un taux de glucose sanguin trop bas (i.e. hypoglycémie) offrirait un large potentiel en termes d'amélioration de qualité de vie, en permettant de contrôler finement la glycémie et en évitant les risques liés à la fois à l'hypoglycémie et aux conséquences à long terme de l'hyperglycémie. C'est ce qui semble être constaté dans la littérature puisque plusieurs études, de cas (Hardin et al., 2012) comme des études exploratoires (Gonder-Frederick et al., 2013; Petry et al., 2015; Rooney et al., 2013) ont documenté que les personnes pensent qu'elles ont une meilleure qualité de vie après l'arrivée d'un chien d'assistance pour personnes diabétique. Ces personnes ont même rapporté avoir eu significativement moins d'épisodes d'hypoglycémie, ce qui fait ici aussi miroir aux données obtenues dans le contexte de l'épilepsie. Dans le cas du diabète, il est possible que la détection précoce du chien ait pu empêcher la survenue d'un évènement plus sévère, pour autant l'effet semble présent et global puisqu'une étude précise même que la fréquence d'hospitalisation et les accidents ou presque accidents lors de la conduite sont plus bas quand la personne a un chien, en comparaison à quand elle n'en a pas (Petry et al., 2015).

Le contexte du SSPT peut lui aussi être mis en parallèle avec les précédents. Il est défini comme étant un trouble anxieux et lié au stress caractérisé par des symptômes persistants et intenses liés à l'intrusion, à l'évitement, à des altérations négatives de la cognition et de l'humeur et à des altérations de l'excitation et de la réactivité (American Psychiatric Association, 2013) et est souvent associé à des taux élevés de comorbidité avec la consommation de substances, la dépression et les idées suicidaires (Brady et al., 2000; Brown & Wolfe, 1994; Jakupcak et al., 2009). Le SSPT peut fréquemment être complexe à traiter, les personnes tendant à éviter d'aller chercher des soins (Hoge et al., 2014), et dans les cas où elles le font, la fréquence d'abandon peut atteindre 50% (Schottenbauer et al., 2008). Aussi un traitement complémentaire consiste en l'obtention de chiens d'assistance, formés pour par exemple surveiller les arrières et alerter en cas d'approche d'étrangers (dans le but de diminuer l'hypervigilance dans les foules) ou encore rediriger l'attention durant un épisode de réminiscence (e.g.

flash-back, cauchemar) (Asensio, 2019). Ici aussi, des données à la fois qualitatives (Crowe et al., 2018; Olmert et al., 2015; Taylor et al., 2013) et quantitatives (Kloep et al., 2017; O'Haire and Rodriguez, 2018; Vincent et al., 2017; Yarborough et al., 2017) ont documenté des effets significatifs des chiens d'assistance sur l'autoévaluation des symptômes du SSPT, la dépression, la qualité de vie, la santé émotionnelle et les relations interpersonnelles. Une étude en particulier (Rodriguez et al., 2018), s'appuyant sur des données à la fois physiologiques et basées sur la situation perçue par les personnes, montre des différences en terme de concentration de cortisol et de sévérité du SSPT. En effet, comparé au groupe sans chien (sur liste d'attente), le groupe avec chien d'assistance avait une concentration de cortisol au réveil plus haute (le SSPT est associé à une augmentation de cortisol au réveil plus basse que chez les individus sains (Boggero et al., 2017; Morris et al., 2012)) et moins de symptômes tels que la colère, l'anxiété, des troubles du sommeil ou des abus d'alcool. Ceci suggère qu'en complément des soins habituels, les chiens d'assistance pour personnes avec SSPT peuvent avoir des effets positifs sur des indicateurs de bien-être/mal-être à la fois physiologiques et psychosociaux sur les personnes (Rodriguez et al., 2018).

Plus globalement, qu'il s'agisse d'études sur différentes populations (épileptiques, diabétiques, handicaps moteurs (Rodriguez et al., 2019) ou encore handicaps moteurs et personnes malentendantes (Hall et al., 2017)), ou spécifiques (e.g. troubles du spectre autistique (Viau et al., 2010)), toutes concluent à des effets positifs du chien sur la qualité de vie de la personne, en particulier sur des composantes psychosociales et émotionnelles. Que le handicap soit visible (e.g. handicap moteur) ou « invisible » (e.g. épilepsie), les personnes sont souvent sujettes à un isolement social, une faible estime de soi et à une complexité marquée quand il s'agit de naviguer dans leur environnement social (Kinney and Coyle, 1992; MacLeod and Austin, 2003; Swanson et al., 1989), aussi les effets de la vie en compagnie d'un chien d'assistance peuvent être particulièrement saillants pour améliorer les relations interpersonnelles et le stress dans cette population.

Nous avons vu en Introduction Générale que la simple présence d'un chien de compagnie pouvait elle aussi apporter des effets similaires sur la santé humaine. A l'heure actuelle, ces effets n'ont pas été discriminés de ceux médiés par des chiens d'assistance et des recherches ultérieures apparaissent importantes pour déterminer, si elle existe, la part apportée par des tâches que les chiens d'assistance sont formés à exécuter par rapport à celle relative à la présence d'un chien et à sa compagnie (i.e. spécificité du « pet effect »). Des pistes de réponses peuvent se trouver dans une étude très récente qui a été réalisée avec des personnes à mobilité réduite ou diabétiques sur un design d'étude avant/après entrainement du chien de compagnie en chien d'assistance. Il a, entre autres, été constaté que la qualité de vie relative à la santé était supérieure lorsque le chien était formé par rapport à quand il s'agissait d'un chien de compagnie (Lundqvist et al., 2019).

Plus largement, les relations humain-animal ont des potentiels thérapeutiques qui sont notamment utilisés dans le cadre de médiation animale. La relation, le lien entre l'humain et l'animal, semble être au cœur de ces bénéfices, bien que les mécanismes sous-jacents, relatif au comment et pourquoi, soient à l'état de théories. Celles-ci tendent à se centrer soit sur a) la notion que les animaux possèdent des attributs intrinsèques pouvant faciliter la prise en charge – thérapeutique ou non (e.g. catalyseur social, objet transitionnel, biophilie réduisant le stress). Soit sur b) le fait que le développement d'une relation de travail avec un animal (e.g. éducation d'un chien, travail avec un cheval) peut entraîner des changements positifs dans la cognition et le comportement par l'acquisition de nouvelles compétences, une autre perception de soi et de ses capacités amenant à changer son comportement et ainsi la façon dont la personne est considérée (pour une revue (Kruger and Serpell, 2010)). La littérature concernant les chiens d'alerte pour l'épilepsie fait état de la nécessité d'une relation forte entre la personne et son chien, dont dépendrait la propension à alerter du chien (Brown & Goldstein, 2011). Aussi la volonté de créer un lien avec son futur chien fait partie des critères majeurs de sélection d'une organisation (Brown & Goldstein, 2011). Dans ce travail, nous avons montré que la relation globale est perçue plus forte chez les personnes qui ont des chiens qui alertent des crises que chez celles qui ont des chiens ne présentant pas de comportement spécifique. Ce, de façon similaire à l'étude sur les chiens d'alerte spontanés qui était répliquée (Martos Martinez-Caja et al., 2019). De même, il semblerait que chez les bénéficiaires de chiens d'assistance, le degré de proximité perçu par la personne entre elle et le chien soit plus haut que pour un propriétaire vis-à-vis de son chien de compagnie (Aufderheide, 2016; Cavanaugh et al., 2008; LaFollette et al., 2019). C'est un constat retrouvé dans une étude sur le degré d'épanouissement de personnes, significativement plus haut pour des personnes avec chien d'assistance que pour des personnes avec chiens de compagnie (Gravrok et al., 2019). Ici aussi il apparait nécessaire de réaliser davantage de recherches afin de caractériser la relation, sa perception et son impact dans le contexte de la santé humaine.

Comme mentionné dans ce travail, un des éléments parmi les plus problématiques de l'épilepsie est la survenue de crises de façon non prédictible (Schulze-Bonhage and Kühn, 2008). Aussi nous discutons dans la partie suivante de la possibilité de détecter et prédire les crises en ouvrant dans le contexte d'autres pathologies et de l'efficacité des chiens ou de systèmes dans cette fonction.

b. Détection et prédiction

Via l'utilisation de chiens d'assistance puis de SIFT-MS, nous avons proposé une nouvelle façon originale de détecter et prédire les crises d'épilepsies et ce sans nous restreindre à des types d'épilepsie particuliers. Cette méthode, basée sur la détection de COV est d'autant plus intéressante

qu'elle présente à la fois l'avantage d'être totalement non-invasive, ce qui n'existait pas avant cette thèse, et de présenter une fiabilité et un temps de prédiction parmi les plus hauts retrouvés dans la littérature (voir Discussion du Chapitre 4). Pour autant, comme mentionné avant, dans le cas de l'épilepsie bien que cet indice olfactif existe il n'est pas pour autant assuré que ce soit celui utilisé par les chiens. Ce travail ajoute néanmoins l'épilepsie dans la liste des pathologies associées avec des COV spécifiques.

Un bon nombre de pathologies de cette liste sont issues du même processus : une base d'observations anecdotiques qui a mené à des recherches plus poussées via l'utilisation de chiens entraînés et/ou de techniques basées sur de la spectrométrie de masse. C'est notamment le cas de rapports précurseurs de médecins décrivant le cas d'une personne dont le chien reniflait quotidiennement et pendant des mois un grain de beauté, jusqu'à tenter de le mordre. Ce comportement a rendu la personne suspicieuse ce qui l'a menée chez ces médecins qui ont identifié un mélanome (Williams and Pembroke, 1989). Ce rapport a été suivi d'autres commentaires faisant état de ce phénomène (Church and Williams, 2001), ce qui, avec les progrès des techniques d'analyses chimiques, a entrainé l'ouverture d'un champs d'étude à part entière dans la détection de maladies sur la base de l'odeur (pour des exemples, voir Table 2). En effet, depuis il a été démontré que les chiens pouvaient être entrainés à identifier différents types de cancer (Buszewski et al., 2012), notamment les cancers du poumon (Ehmann et al., 2012), de l'estomac (Leja et al., 2013), de la prostate (Cornu et al., 2011), des ovaires (Ramirez et al., 2018) ou encore de la vessie (Willis et al., 2004), dans des échantillons d'urine, de sueur, ou d'haleine humains, ce qui suggère leur association avec des COV spécifiques. L'identification et la capacité de mesurer ces marqueurs a de larges répercussions sur les dépistages de routine et les recherches se dirigent maintenant vers une potentielle détection du cancer au stade pré-clinique, offrant une meilleure prise en charge et plus de chances de guérison à terme (Niwińska et al., 2010).

Au-delà de cet exemple spécifique du cancer, les chiens peuvent constituer une méthode de dépistage efficace et mobile pour des pathologies, telles que la malaria, touchant notamment des pays en voie de développement (Guest et al., 2019) ou encore des infections complexes à identifier comme celles médiées par *Pseudomonas aeruginosa*, permettant une détection précoce et des soins plus efficaces via l'usage d'antibiotiques ciblés (Davies et al., 2019). On peut aussi citer les chiens pour la détection de *Clostridium* difficile (Bryce et al., 2017) et du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (Koivusalo et al., 2017). Dans la continuité de ces travaux, des études sur l'odeur ou de caractérisations chimiques ont été réalisées sur les COV associés à différentes pathologies comme les exemples présentés en Table 2.

PATHOLOGIE/CONDITION	*ODEUR*	*COMPOSES*	*REF*
Diabète	*Pomme pourrie, Acetone*	*Acetone, Ketones*	(Buszewski et al., 2007; Dalton et al., 2004; Liebich, 1983; Manolis, 1983; Ping et al., 1997; Siyang et al., 2012; Van den Velde et al., 2008)
Obstruction intestinale	*Fécale*	--	(Liddell, 1976)
Schizophrénie	*Musquée*	*Disulphides, pentane*	(Melançon, 1970; Phillips et al., 1993)
Stress/Peur	--	*Molecules sulfatées, opoides …*	(Moynihan et al., 2000; Nodari et al., 2008; Saey, 2019; Siniscalchi et al., 2016; Snoddy et al., 1985)
Maladie du foie	*Malodorante*	*C2-C5 Aliphatiques, Methylmercaptane*	(Chen et al., 1970; Goldberg et al., 1981; Kaji et al., 1978; Probert et al., 2009)
Pneumonie	*Mauvaise*	--	(Liddell, 1976)
Salmonelle	*Musquée*	--	(Liddell, 1976; Pavlou and Turner, 2000)
Cancer du poumon	--	*Dérivés d'alkanes C4 et C5*	(Phillips et al., 2019)
Asthme	--	*NO*	*Philips 2019*

Table 2. Signatures olfactives de différentes pathologies

Dans tous les cas cités jusqu'à présent, nécessitant une détection rapide et non invasive, voire de routine pour permettre la mise en place d'un dépistage automatisé, la SIFT-MS est une technique à fort potentiel. Son utilisation pourrait en effet être envisagée facilement dans ce cadre : plus fiable que le chien de détection (i.e. non sujette aux variations retrouvées, qu'elles soient liées à l'entrainement, au chien ou à son conducteur), elle ne nécessite pas de préparation particulière des échantillons (contrairement à des techniques comme la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Elle est rapide (un scan prend 1 minute par échantillon), et sans besoin de pas de post traitement au quotidien (en partant du principe que le modèle a été établi au préalable, ce qui est généralement le cas). Elle peut aussi traiter un grand nombre de types d'échantillon par exemple l'urine, l'haleine, la sueur. Enfin, elle est moins dénaturante que des techniques comme la micro-extraction en phase solide basée sur l'espace de tête, et est utilisable dans un contexte de recherche (pour revue (Casas-Ferreira et al., 2019).

En dehors de la détection de type screening (e.g. donner une réponse positive ou négative selon qu'une personne est ou non atteinte), un autre type de tâche est effectué par les chiens d'assistance : la détection au quotidien (ou alerte médicale) de signes pré-cliniques (i.e. prédiction) comme cliniques (i.e. détection). C'est dans ce cadre que se placent les prédictions et détection de crises d'épilepsie dont il est question dans ce travail, que l'on peut, ici aussi, mettre en parallèle du diabète ou du SSPT.

Le principe des chiens pour les personnes diabétiques est qu'ils doivent alerter la personne d'une crise d'hypoglycémie ou hyperglycémie quand celle-ci peut encore agir (soit dans le cas de l'hypoglycémie, avant que la glycémie ne baisse en dessous de 3,9 mmol/L, et avant qu'elle n'atteigne 10 mmol/L dans le cas de l'hyperglycémie (pour revue (American Diabetes Association, 2013)). Dans le cas des personnes avec SSPT, il doit détecter des épisodes d'anxiété, d'ecnémésies traumatiques (i.e. « flash-backs ») et de crises de colère qui peuvent survenir (pour revue (Asensio, 2019)). Dans chacun de ces cas, le chien a pour rôle de signifier à la personne ce changement d'état par le biais d'un comportement spécifique.

En ce qui concerne la prédiction de crises d'épilepsie, les performances sont relativement variées et ne reposent jusqu'à présent que sur des données issues de questionnaire (ARTICLE 1). L'efficacité de la détection n'a pour l'instant été réalisée que dans des conditions expérimentales (ARTICLE 5) et de prochaines recherches sont nécessaires pour l'évaluer dans des conditions réelles. Au contraire, dans le cas du diabète, ces recherches ont déjà largement débuté. En effet, au-delà des études réalisées sur de la discrimination en conditions expérimentales (n=7, pour revue ; Wilson et al., 2019) et des études basées sur des questionnaires puisqu'au-delà des études basées sur des questionnaires (n=15, même revue), une étude a récemment évalué l'efficacité des chiens en vidéo et avec un système monitorant le glucose en continu (Wilson et al., 2019). Dans ce contexte indépendant du point de vue des participants, les résultats ont montré que les chiens sont bien capables de prévenir d'une hypo et d'une hyperglycémie. Néanmoins, une importante variabilité interindividuelle a été relevée avec une sensibilité allant de 33,3% à 91,7% (moyenne à 55,9%) avec un taux de faux positifs à 0,19 par heure. La valeur prédictive positive (correspondant aux nombres de vrais positifs sur le nombre de positifs total, vrais ou non, donc la proportion des alertes correctes) moyenne était de 69,7%. La poursuite des recherches basées sur le protocole développé en ARTICLE 6 permettrait l'obtention de données équivalentes dans le cas de l'épilepsie, permettant ainsi une réponse sur l'efficacité des chiens ainsi que la démonstration des capacités d'alerte des chiens. Un exemple de contexte en train de se développer rapidement concerne les chiens pour personnes avec SSPT. A l'heure actuelle la majorité des études s'attachent à étudier les effets de la présence du chien sur la qualité de vie et les symptômes de la personne, en revanche il n'y a, à notre connaissance, pas d'étude sur les performances des chiens en tant que telles, par exemple le fait de détecter chaque flash-back ou cauchemar, ou au contraire d'intervenir dans un mauvais contexte. C'est pourtant un sujet d'intérêt pour ces personnes, y compris dans la mesure de l'effet de ces chiens sur la santé puisque leur efficacité pourrait pondérer les études (i.e. des effets mesurés faibles pourraient être expliqués par une faible efficacité des chiens à exécuter leurs tâches) a fortiori considérant les fortes variabilités inhérentes au champ de la détection via des chiens, et plus largement au travail avec des êtres vivants. De plus, comme dans le cas de l'épilepsie

avant que ce travail de thèse ne démontre une possible implication de l'olfaction, l'indice utilisé par le chien n'est pas connu, bien que les modalités visuelles ou olfactives soient privilégiées (Vincent et al., 2017).

c. Applications

L'ensemble des recherches menées dans ce travail ouvrent vers des perspectives d'applications intéressantes et sont vectrices de développement à la fois en terme fondamental et méthodologique. Plusieurs champs d'étude sont concernés, des chiens d'assistance (sélection, entrainement), à l'épilepsie et la santé humaine.

L'utilisation d'un questionnaire nous a donné la possibilité d'évaluer les différences entre les chiens de compagnie alertant spontanément les crises d'épilepsie de leur propriétaire et ceux ne présentant pas de comportement particulier relatifs aux crises. Bien que ces données mériteraient d'être complétées par des observations comportementales, il est cependant apparu que les différences ne reposent sur aucun critère précis en termes de race, âge ou encore sexe du chien. En revanche, l'étude des chiens de compagnie qui alertent spontanément les crises d'épilepsie de leur propriétaire, constituant une population non biaisée par une sélection ou un entrainement spécifique, suggère qu'il y aurait un **intérêt certain à choisir les chiens sur des bases comportementales**, au-delà des préférences des conducteurs ou propriétaires.

De plus, ces données, corroborées par des données obtenues en tests expérimentaux et par analyse chimique, soulignent la non-pertinence de sélectionner les personnes bénéficiaires sur la base de leur type d'épilepsie ou de son étiologie dans l'hypothèse où le chien ne pourrait pas alerter certains types. Si l'indice utilisé par le chien peut reposer sur l'olfaction, et en dehors des considérations des dangerosités différentes entre types, une signature semble être présente quelle que soit l'épilepsie, rendant possible un entrainement du chien dans tous les cas. **Ainsi, au vu de la signature olfactive présente dans chacun des cas testés, il serait possible d'ouvrir les programmes à toutes les épilepsies contrairement à ce qui est fait à l'heure actuelle.**

Il n'y a pas encore suffisamment de données sur l'efficacité des chiens à effectuer leurs rôles en tant que chien d'alerte et/ou de réponse de crises pour permettre une comparaison des différents entrainements. Pour autant, dans ce travail nous avons pu apporter des premiers éléments sur la pertinence de la discrimination d'odeurs dans le contexte de l'épilepsie, puis sur la dynamique de relargage des odeurs qui semble confirmer théoriquement la pertinence de cette approche. **De fait, un entrainement basé sur l'olfaction, en particulier sur une approche avec des odeurs multiples et variant au fur et à mesure des sessions parait pouvoir être approprié.**

Une application, qui parait particulièrement prometteuse dans le futur (Charaklias et al., 2010; Wilson, 2017), repose sur l'utilisation de nez électroniques. Sous réserve d'identifier la/les molécule/s d'intérêt dans les changements de *pattern* des odeurs en dehors, avant et pendant la crise, il serait possible d'envisager l'emploi de cette technique. Un nez électronique est un système artificiel de détection de gaz, contenant des capteurs chimiques à large spectre avec des surfaces sensibles très variées dont certaines propriétés sont modifiées en présence de COV (Santini et al., 2016). Elles sont couplées à un transducteur (e.g. électrochimique, optique, électrique, gravimétrique,) qui génère, après traitement du signal, une signature, ou empreinte, caractéristique de l'environnement odorant. Les appareils à nez électronique les plus utiles sont des outils portatifs légers et portables qui fournissent des données en temps réel. Ces instruments peu coûteux ont le potentiel de révolutionner de nombreuses procédures diagnostiques et cliniques utilisées pour détecter une multitude de maladies humaines d'étiologies diverses (Wilson, 2017). En revanche cette technologie est par définition spécifique, d'où le besoin d'identifier la/les molécule/s et elle est moins sensible que l'odorat du chien à l'heure actuelle – ce qui peut ne pas être un problème si les molécules sont dans le spectre de détection de l'appareil. Cela permettrait la détection au quotidien en temps réel, ou alerte médicale (par opposition au dépistage vu dans la partie précédente), mesurant les molécules émises et alertant en fonction de l'occurrence d'un épisode (e.g. hypoglycémie, crise d'épilepsie) en cours ou à venir. Des études ont déjà été menées sur l'efficacité de ces systèmes (e.g. Biehl et al., 2019; Dalton et al., 2004; Hayes et al., 2018) et ils devraient à terme pouvoir tenir dans une montre connectée (Sahu and Kadirvel, 2019). **Sur la base de ce travail, les nez électroniques pourraient permettre le monitoring au quotidien des odeurs et assurer une prédiction et une détection fiable des crises d'épilepsie, améliorant considérablement la vie des personnes épileptiques via un système efficace, non-invasif et portable.**

Enfin, des développements méthodologiques ont été proposés sur la base d'études en vidéo et vidéo couplée à de l'EEG. La validation de l'utilisation de cette dernière technique à domicile a pour but de promouvoir des études basées sur cette méthodologie afin, à terme, de statuer sur les capacités de prédiction des chiens, et d'évaluer si un changement de comportement survient avant la crise, paramètre qui semble être suggéré par des données recueillies enregistrement vidéo en chambre. **Ces recherches visent à permettre à la fois de mesurer la capacité et l'efficacité des chiens dans la prédiction, et d'observer le comportement humain avant une crise d'épilepsie afin de mieux caractériser la phase pré-ictale.**

VIII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les différents points explorés ou développés au cours de ce travail de thèse ont permis de mieux appréhender ce domaine de recherche dans sa globalité. Au travers d'une identification des manques dans la littérature puis d'éclairages développés sur les aspects soulevés, nous apportons une meilleure connaissance du phénomène des chiens d'alerte pour l'épilepsie. La question initiale de la caractérisation et des modalités d'entrainement des chiens pour aide aux personnes épileptiques, a même permis d'aller au-delà du chien et nous apportons sur cette base une nouvelle approche de l'étude de l'épilepsie et des phases pré-ictales.

Si la caractérisation des chiens a été explorée par le biais de questionnaire, nous ne pouvons que recommander d'effectuer davantage de recherches sur des données issues d'observations ou de tests comportementaux. Par ailleurs, l'identification de tests afin d'évaluer les bases comportementales d'intérêt pour la sélection des chiens serait d'un intérêt certain. D'autant plus si ces données peuvent être mises en perspective avec l'efficacité des chiens à terminer le programme d'assistance, ou plus précisément d'effectuer leurs tâches d'alerte et réponse. Comme nous l'avons vu en Discussion, ce type d'étude a déjà été réalisé dans d'autres contextes (chiens d'assistance pour personnes à mobilité réduite, avec SSPT, diabétiques, malentendantes ou sourdes, chiens de recherche de personnes disparues, chiens de détection de drogues), (Bray et al., 2019; Hare et al., 2018; LaFollette et al., 2019; Maejima et al., 2007; Rooney and Bradshaw, 2004; Wilson et al., 2019) et il serait intéressant d'appliquer ces approches pour affiner la caractérisation et permettre une meilleure sélection du chien en prévenant ainsi l'écueil des réformes et de l'inefficacité une fois le chien arrivé chez la personne bénéficiaire.

Cette efficacité des chiens à effectuer leur rôle d'alerte et/ou de réponse aux crises peut se baser sur le développement méthodologique apporté en enregistrements EEG et vidéo à domicile. En effet, s'il apparait déjà crucial de dépasser le stade d'étude pilote pour l'étude des capacités du chien vis-à-vis de la prédiction de crises, ce protocole peut aussi, à plus long terme, permettre l'évaluation de l'efficacité des chiens dans leur rôle par des données objectives et indépendantes des bénéficiaires. Cette approche, en enregistrement vidéo uniquement, est utilisée dans des programmes d'assistance pour s'assurer de l'utilité du chien et revoir l'entrainement au besoin (Brown & Goldstein, 2011). Dans d'autres contextes, ce type d'approche indépendante du bénéficiaire a également permis d'identifier des facteurs aidant à la réussite, tant liés au chien qu'à son partenaire humain (e.g. la confiance de la personne dans la capacité du chien, la motivation du chien et son plaisir à effectuer l'exercice, le bon suivi du protocole d'entrainement par le bénéficiaire une fois le chien remis (Wilson et al., 2019), ce qui pourrait là aussi permettre une sélection optimisée en amont. De même, nous avons vu dans le cas du diabète que le bénéficiaire du chien semble jouer un rôle important dans l'efficacité du chien à effectuer correctement ses comportements d'assistance, il serait intéressant de savoir ce qu'il en est

dans le contexte de l'épilepsie et de préciser les facteurs impliqués. Un tel protocole pourrait également permettre d'explorer des questions liées au bien-être du chien, et plus particulièrement de sa perception de la situation en fonction de son entrainement ou non.

Dans l'exploration des capacités de prédiction des chiens, l'expérience acquise dans cette thèse suggère le recrutement de personnes ayant des chiens de compagnie alertant spontanément de façon à s'affranchir des biais de sélection et d'entraînement inhérents aux programmes d'assistance.

Enfin de plus amples recherches sont essentielles sur la question de qualité de vie des personnes vivant avec un chien d'aide pour l'épilepsie. Il apparait important de connaître la part de spécificité des chiens d'assistance par rapport aux chiens de compagnie dans ces effets sur la santé humaine. Plus globalement encore, la question des bases neurales sous-tendant les interactions et la relation humain-animal a besoin d'être explorée, et ce par des approches objectives comme l'utilisation d'eye-tracker (i.e. oculométrie), d'EEG, d'IRMf ou encore de données physiologiques.

De nombreuses autres perspectives émergent de ce travail sur la thématique de l'épilepsie et des phases pré-ictales. Il apparait crucial de continuer les recherches sur les COV associés à l'épilepsie, et notamment d'identifier la/les molécule/s sur lesquelles reposent les variations de pattern que nous avons observé. La dynamique du relargage de cette odeur est aussi à explorer puisqu'elle est présente très tôt avant la crise (3h30), ce qui corroborer certains temps de prédiction rapportés chez le chien (ARTICLE 1). Cette approche appelle à de nouvelles recherches sur les mécanismes (endocriniens, oxydatifs, neurologiques) qui se mettent en place en phase pré-ictale, ce qui ouvre un champ de recherche entier sur une phase pré-ictale qui n'était jusqu'à présent qu'au mieux suspectée (Kuhlmann et al., 2018) et sur l'épilepsie en général. Ceci pourrait également être complété par des études en observation éthologique du comportement humain avant la survenue d'une crise.

Au terme de ce travail, il apparait qu'une vision interdisciplinaire a toute sa place dans l'étude de l'interaction humain-animal et plus largement de la santé humaine. C'est par exemple via la prise en compte du comportement des chiens qu'ont pu aboutir des analyses de composés organiques volatils ouvrant la voie à de belles perspectives en matière de prise en charge de l'épilepsie. La transversalité entre les approches (questionnaires, analyses, observations, tests comportementaux, etc.) apparait aussi être d'un grand intérêt pour explorer un domaine comme celui-ci dans toute sa complexité. Enfin la collaboration d'acteurs de différents domaines (e.g. éducateurs, médecins, chercheurs) ajoute une dimension supplémentaire à prendre en compte pour des recherches ultérieures dans ce domaine.

IX. REFERENCES

Acharya, U.R., Hagiwara, Y., and Adeli, H. (2018). Automated seizure prediction. Epilepsy Behav. *88*, 251–261.

Adair, R.L. (2010). Monkeys and Horses and Ferrets... Oh My-Non-Traditional Service Animals under the ADA. N Ky Rev *37*, 415.

Adamkiewicz, E., Jezierski, T., Walczak, M., Górecka-Bruzda, A., Sobczyńska, M., Prokopczyk, M., and Ensminger, J. (2013). Traits of drug and explosives detection in dogs of two breeds as evaluated by their handlers and trainers. Anim. Sci. Pap. Rep. *31*, 205–217.

Addinsoft (2019). XLSTAT statistical and data analysis solution. Long Island, NY, USA. https://www.xlstat.com.

Alho, L., Soares, S.C., Costa, L.P., Pinto, E., Ferreira, J.H.T., Sorjonen, K., Silva, C.F., and Olsson, M.J. (2016). Nosewitness Identification: Effects of Lineup Size and Retention Interval. Front. Psychol. *7*.

Allen, K., and Blascovich, J. (1996). The value of service dogs for people with severe ambulatory disabilities. A randomized controlled trial. JAMA *275*, 1001–1006.

Allen, K., Shykoff, B.E., and Izzo Jr, J.L. (2001). Pet ownership, but not ACE inhibitor therapy, blunts home blood pressure responses to mental stress. Hypertension *38*, 815–820.

Altmann, J. (1974). Observational study of behavior: sampling methods. Behaviour *49*, 227–266.

American Diabetes Association (2013). Standards of Medical Care in Diabetes—2013. Diabetes Care *36*, S11–S66.

American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. BMC Med *17*, 133–137.

Andresen, E.M., and Meyers, A.R. (2000). Health-related quality of life outcomes measures. Arch. Phys. Med. Rehabil. *81*, S30–S45.

Arem, R. (1989). Hypoglycemia Associated with Renal Failure. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. *18*, 103–121.

Arrêté du 20 mars 2014 Arrêté du 20 mars 2014 relatif aux critères techniques de labellisation des centres d'éducation des chiens d'assistance et des centres d'éducation des chiens-guides d'aveugles et à la création d'un certificat national.

Asensio, N. (2019). Le chien d'assistance aux personnes souffrant d'état de stress post-traumatique : étude des intérêts pour l'humain et des conséquences sur le bien-être animal.

Aufderheide, C. (2016). The Application and Effects of Service Dog Training by Inmates to Self-Perception and Self-Other Overlap as a Rehabilitative Approach to Incarceration.

Barker, S.B., Knisely, J.S., McCain, N.L., Schubert, C.M., and Pandurangi, A.K. (2010). Exploratory study of stress-buffering response patterns from interaction with a therapy dog. Anthrozoös *23*, 79–91.

Basic, S. (2016). Epilepsy Pharmacoresistance–Where Are We Now. J Neurol Stroke *4*, 161–163.

Batt, L., Batt, M., Baguley, J., and McGreevy, P. (2008a). The effects of structured sessions for juvenile training and socialization on guide dog success and puppy-raiser participation. J. Vet. Behav. *3*, 199–206.

Batt, L.S., Batt, M.S., Baguley, J.A., and McGreevy, P.D. (2008b). Factors associated with success in guide dog training. J. Vet. Behav. *3*, 143–151.

Beebe, S.C., Howell, T.J., and Bennett, P.C. (2016). Using Scent Detection Dogs in Conservation Settings: A Review of Scientific Literature Regarding Their Selection. Front. Vet. Sci. *3*, 96.

Beetz, A., Uvnäs-Moberg, K., Julius, H., and Kotrschal, K. (2012). Psychosocial and psychophysiological effects of human-animal interactions: the possible role of oxytocin. Front. Psychol. *3*, 234.

Bensky, M.K., Gosling, S.D., and Sinn, D.L. (2013). The World from a Dog's Point of View: A Review and Synthesis of Dog Cognition Research. Adv. Study Behav. *45*, 209–406.

Berns, G.S., Brooks, A.M., Spivak, M., and Levy, K. (2017). Functional MRI in Awake Dogs Predicts Suitability for Assistance Work. Sci. Rep. *7*, 43704.

Bertti, P., Dal-Cól, M.L.C., Wichert-Ana, L., Kato, M., Terra, V.C., de Oliveira, J.A.C., Velasco, T.R., Sakamoto, A.C., and Garcia-Cairasco, N. (2010). The neurobiological substrates of behavioral manifestations during temporal lobe seizures: A neuroethological and ictal SPECT correlation study. Epilepsy Behav. *17*, 344–353.

Biehl, W., Hattesohl, A., Jörres, R.A., Duell, T., Althöhn, U., Koczulla, A.R., and Schmetzer, H. (2019). VOC pattern recognition of lung cancer: a comparative evaluation of different dog-and eNose-based strategies using different sampling materials. Acta Oncol. 1–9.

Blachut, B., Hoppe, C., Surges, R., Stahl, J., Elger, C.E., and Helmstaedter, C. (2015). Counting seizures: The primary outcome measure in epileptology from the patients' perspective. Seizure *29*, 97–103.

Bloom, T., and Friedman, H. (2013). Classifying dogs' (Canis familiaris) facial expressions from photographs. Behav. Processes *96*, 1–10.

Bogaerts, E., Moons, C.P.H., Nieuwerburgh, F.V., Peelman, L., Saunders, J.H., and Broeckx, B.J.G. (2019). Rejections in an non-purpose bred assistance dog population: Reasons, consequences and methods for screening. PLOS ONE *14*, e0218339.

Boggero, I.A., Hostinar, C.E., Haak, E.A., Murphy, M.L.M., and Segerstrom, S.C. (2017). Psychosocial functioning and the cortisol awakening response: Meta-analysis, P-curve analysis, and evaluation of the evidential value in existing studies. Biol. Psychol. *129*, 207–230.

Boitani, L., and Ciucci, P. (1995). Comparative social ecology of feral dogs and wolves. Ethol. Ecol. Evol. *7*, 49–72.

Brady, K.T., Killeen, T.K., Brewerton, T., and Lucerini, S. (2000). Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder. J. Clin. Psychiatry.

Bray, E.E., Levy, K.M., Kennedy, B.S., Duffy, D.L., Serpell, J.A., and MacLean, E.L. (2019). Predictive Models of Assistance Dog Training Outcomes Using the Canine Behavioral Assessment and Research Questionnaire and a Standardized Temperament Evaluation. Front. Vet. Sci. *6*.

Brown, P.J., and Wolfe, J. (1994). Substance abuse and post-traumatic stress disorder comorbidity. Drug Alcohol Depend. *35*, 51–59.

Brown, S.W., and Goldstein, L.H. (2011). Can seizure-alert dogs predict seizures? Epilepsy Res. *97*, 236–242.

Brown, S.W., and Strong, V. (2001). The use of seizure-alert dogs. Seizure *10*, 39–41.

Bruford, M.W., Bradley, D.G., and Luikart, G. (2003). DNA markers reveal the complexity of livestock domestication. Nat. Rev. Genet. *4*, 900.

Bryce, E., Zurberg, T., Zurberg, M., Shajari, S., and Roscoe, D. (2017). Identifying environmental reservoirs of Clostridium difficile with a scent detection dog: preliminary evaluation. J. Hosp. Infect. *97*, 140–145.

Burrows, K.E., Adams, C.L., and Millman, S.T. (2008). Factors Affecting Behavior and Welfare of Service Dogs for Children With Autism Spectrum Disorder. J. Appl. Anim. Welf. Sci. *11*, 42–62.

Buszewski, B., Kesy, M., Ligor, T., and Amann, A. (2007). Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases. Biomed. Chromatogr. BMC *21*, 553–566.

Buszewski, B., Rudnicka, J., Ligor, T., Walczak, M., Jezierski, T., and Amann, A. (2012). Analytical and unconventional methods of cancer detection using odor. TrAC Trends Anal. Chem. *38*, 1–12.

Care, N.C.C. for P. (2004). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care–NICE guideline. Lond. Natl. Inst. Clin. Excell.

Casas-Ferreira, A.M., Nogal-Sánchez, M. del, Pérez-Pavón, J.L., and Moreno-Cordero, B. (2019). Non-separative mass spectrometry methods for non-invasive medical diagnostics based on volatile organic compounds: A review. Anal. Chim. Acta *1045*, 10–22.

Catala, A., Cousillas, H., Hausberger, M., and Grandgeorge, M. (2018). Dog alerting and/or responding to epileptic seizures: A scoping review. PLOS ONE *13*, e0208280.

Cavanaugh, L.A., Leonard, H.A., and Scammon, D.L. (2008). A tail of two personalities: How canine companions shape relationships and well-being. J. Bus. Res. *61*, 469–479.

Charaklias, N., Raja, H., Humphreys, M.L., Magan, N., and Kendall, C.A. (2010). The future of early disease detection? Applications of electronic nose technology in otolaryngology. J. Laryngol. Otol. *124*, 823–827.

Chen, S., Zieve, L., and Mahadevan, V. (1970). Mercaptans and dimethyl sulfide in the breath of patients with cirrhosis of the liver. Effect of feeding methionine. J. Lab. Clin. Med. *75*, 628–635.

Church, J., and Williams, H. (2001). Another sniffer dog for the clinic? The Lancet *358*, 930.

Cole, K.M., Gawlinski, A., Steers, N., and Kotlerman, J. (2007). Animal-assisted therapy in patients hospitalized with heart failure. Am. J. Crit. Care *16*, 575–585.

Colombo, G., Buono, M.D., Smania, K., Raviola, R., and De Leo, D. (2006). Pet therapy and institutionalized elderly: a study on 144 cognitively unimpaired subjects. Arch. Gerontol. Geriatr. *42*, 207.

Cook, M.J., O'Brien, T.J., Berkovic, S.F., Murphy, M., Morokoff, A., Fabinyi, G., D'Souza, W., Yerra, R., Archer, J., Litewka, L., et al. (2013). Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study. Lancet Neurol. *12*, 563–571.

Cooper, J.J., Cracknell, N., Hardiman, J., Wright, H., and Mills, D. (2014). The Welfare Consequences and Efficacy of Training Pet Dogs with Remote Electronic Training Collars in Comparison to Reward Based Training. PLOS ONE *9*, e102722.

Coppinger, R., and Coppinger, L. (2001). Dogs: a startling new understanding of canine origin, behavior, and evolution.

Coppinger, R., Spector, L., and Miller, L. (2009). What if anything is a wolf. World Wolves New Perspect. Ecol. Behav. Manag. Univ. Calg. Press Calg. Can.

Cornu, J.-N., Cancel-Tassin, G., Ondet, V., Girardet, C., and Cussenot, O. (2011). Olfactory Detection of Prostate Cancer by Dogs Sniffing Urine: A Step Forward in Early Diagnosis. Eur. Urol. *59*, 197–201.

Cramer, J.A., Baker, G.A., and Jacoby, A. (2002). Development of a new seizure severity questionnaire: initial reliability and validity testing. Epilepsy Res. *48*, 187–197.

Crowe, T.K., Sanchez, V., Howard, A., Western, B., and Barger, S. (2018). Veterans transitioning from isolation to integration: a look at veteran/service dog partnerships. Disabil. Rehabil. *40*, 2953–2961.

Dal-Cól, M.L.C., Terra-Bustamante, V.C., Velasco, T.R., Oliveira, J.A.C., Sakamoto, A.C., and Garcia-Cairasco, N. (2006). Neuroethology application for the study of human temporal lobe epilepsy: From basic to applied sciences. Epilepsy Behav. *8*, 149–160.

D'Alessandro, M., Esteller, R., Vachtsevanos, G., Hinson, A., Echauz, J., and Litt, B. (2003). Epileptic seizure prediction using hybrid feature selection over multiple intracranial EEG electrode contacts: a report of four patients. IEEE Trans. Biomed. Eng. *50*, 603–615.

Dalton, P., Gelperin, A., and Preti, G. (2004). Volatile metabolic monitoring of glycemic status in diabetes using electronic olfaction. Diabetes Technol. Ther. *6*, 534–544.

Dalziel, D.J., UTHMAN, B.M., Mcgorray, S.P., and Reep, R.L. (2003). Seizure-alert dogs: a review and preliminary study. Seizure *12*, 115–120.

Daoud, H., and Bayoumi, M. (2019). Efficient Epileptic Seizure Prediction based on Deep Learning. IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst. 1–1.

Darmaillacq, A.-S., and Lévy, F. (2019). Éthologie animale: Une approche biologique du comportement (De Boeck Superieur).

Davies, J.C., Alton, E., Simbo, A., Murphy, R., Seth, I., Williams, K., Somerville, M., Jolly, L., Morant, S., and Guest, C. (2019). Training dogs to differentiate Pseudomonas aeruginosa from other cystic fibrosis bacterial pathogens: not to be sniffed at? Eur. Respir. J.

de Haan Rob J. (2002). Measuring Quality of Life After Stroke Using the SF-36. Stroke *33*, 1176–1177.

Deldalle, S., and Gaunet, F. (2014). Effects of 2 training methods on stress-related behaviors of the dog (Canis familiaris) and on the dog–owner relationship. J. Vet. Behav. *9*, 58–65.

Devinsky, O., Spruill, T., Thurman, D., and Friedman, D. (2016). Recognizing and preventing epilepsy-related mortality: A call for action. Neurology *86*, 779–786.

Doherty, M.J., and Haltiner, A.M. (2007). Wag the dog: Skepticism on seizure alert canines. Neurology *68*, 309–309.

Driscoll, C.A., Clutton-Brock, J., Kitchener, A.C., and O'Brien, S.J. (2009). The Taming of the Cat. Sci. Am. *300*, 68–75.

Dumanis, S.B., French, J.A., Bernard, C., Worrell, G.A., and Fureman, B.E. (2017). Seizure Forecasting from Idea to Reality. Outcomes of the My Seizure Gauge Epilepsy Innovation Institute Workshop. ENeuro *4*, ENEURO.0349-17.2017.

Duncan, J.S., Sander, J.W., Sisodiya, S.M., and Walker, M.C. (2006). Adult epilepsy. Lancet Lond. Engl. *367*, 1087–1100.

Duranton, C., Bedossa, T., and Gaunet, F. (2016). When facing an unfamiliar person, pet dogs present social referencing based on their owners' direction of movement alone. Anim. Behav. *113*, 147–156.

Dwyer, F., Bennett, P.C., and Coleman, G.J. (2006). Development of the Monash Dog Owner Relationship Scale (MDORS). Anthrozoös *19*, 243–256.

Ehmann, R., Boedeker, E., Friedrich, U., Sagert, J., Dippon, J., Friedel, G., and Walles, T. (2012). Canine scent detection in the diagnosis of lung cancer: revisiting a puzzling phenomenon. Eur. Respir. J. *39*, 669–676.

Elger, C.E., and Hoppe, C. (2018). Diagnostic challenges in epilepsy: seizure under-reporting and seizure detection. Lancet Neurol. *17*, 279–288.

Englot, D.J., Chang, E.F., and Auguste, K.I. (2011). Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response: A review. J. Neurosurg. *115*, 1248–1255.

Esnayra, J. (2007). Help from man's best friend: psychiatric service dogs are helping consumers deal with the symptoms of mental illness.

Fairman, S.K., and Huebner, R.A. (2001). Service dogs: A compensatory resource to improve function. Occup. Ther. Health Care *13*, 41–52.

Faragó, T., Andics, A., Devecseri, V., Kis, A., Gácsi, M., and Miklósi, Á. (2014). Humans rely on the same rules to assess emotional valence and intensity in conspecific and dog vocalizations. Biol. Lett. *10*, 20130926.

Fernandes, J.G., Olsson, I.A.S., and de Castro, A.C.V. (2017). Do aversive-based training methods actually compromise dog welfare?: A literature review. Appl. Anim. Behav. Sci. *196*, 1–12.

Fidler, C., Elmelund Christensen, T., and Gillard, S. (2011). Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. J. Med. Econ. *14*, 646–655.

Fiest, K.M., Dykeman, J., Patten, S.B., Wiebe, S., Kaplan, G.G., Maxwell, C.J., Bulloch, A.G.M., and Jette, N. (2013). Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Neurology *80*, 590–599.

Fiest, K.M., Sauro, K.M., Wiebe, S., Patten, S.B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D.L., and Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology *88*, 296–303.

Fisher, R.A. (1935). The design of experiments‖ Oxford. Engl. Oliver Boyd Xi.

Fisher, R.S., Vickrey, B.G., Gibson, P., Hermann, B., Penovich, P., Scherer, A., and Walker, S. (2000). The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. Epilepsy Res. *41*, 39–51.

Fisher, R.S., Boas, W. van E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., and Engel, J. (2005). Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia *46*, 470–472.

Fisher, R.S., Blum, D.E., DiVentura, B., Vannest, J., Hixson, J.D., Moss, R., Herman, S.T., Fureman, B.E., and French, J.A. (2012). Seizure diaries for clinical research and practice: Limitations and future prospects. Epilepsy Behav. *24*, 304–310.

Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., et al. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia *55*, 475–482.

Fisher, R.S., Cross, J.H., French, J.A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F.E., Lagae, L., Moshé, S.L., Peltola, J., Roulet Perez, E., et al. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia *58*, 522–530.

Francis, G., Turner, J.T., and Johnson, S.B. (1985). Domestic animal visitation as therapy with adult home residents. Int. J. Nurs. Stud. *22*, 201–206.

Frantz, L.A.F., Mullin, V.E., Pionnier-Capitan, M., Lebrasseur, O., Ollivier, M., Perri, A., Linderholm, A., Mattiangeli, V., Teasdale, M.D., Dimopoulos, E.A., et al. (2016). Genomic and archaeological evidence suggest a dual origin of domestic dogs. Science *352*, 1228–1231.

Friedmann, E., Katcher, A.H., Thomas, S.A., Lynch, J.J., and Messent, P.R. (1983). Social interaction and blood pressure: Influence of animal companions. J. Nerv. Ment. Dis.

Gadbois, S., and Reeve, C. (2014). Canine Olfaction: Scent, Sign, and Situation. In Domestic Dog Cognition and Behavior, (Springer, Berlin, Heidelberg), pp. 3–29.

Gadbois, Forrester, and Reeve (2019). Domestic dogs may have the ability to discriminate putative human anxiety and stress volatiles. p.

Gallup, G.G. (1970). Chimpanzees: self-recognition. Science *167*, 86–87.

Gates, J.R. (2002). Nonepileptic seizures: classification, coexistence with epilepsy, diagnosis, therapeutic approaches, and consensus. Epilepsy Behav. *3*, 28–33.

Gatti, R.C. (2016). Self-consciousness: beyond the looking-glass and what dogs found there. Ethol. Ecol. Evol. *28*, 232–240.

Gaunet, F. (2008). How do guide dogs of blind owners and pet dogs of sighted owners (Canis familiaris) ask their owners for food? Anim. Cogn. *11*, 475–483.

Gaunet, F., and Deputte, B.L. (2011). Functionally referential and intentional communication in the domestic dog: effects of spatial and social contexts. Anim. Cogn. *14*, 849–860.

Goldberg, L. (1990). An Alternative "Description of Personality": The Big-Five Factor Structure. J. Pers. Soc. Psychol. *59*, 1216–1229.

Goldberg, E.M., Blendis, L.M., and Sandler, S. (1981). A gas chromatographic--mass spectrometric study of profiles of volatile metabolites in hepatic encephalopathy. J. Chromatogr. *226*, 291–299.

Gonder-Frederick, L., Rice, P., Warren, D., Vajda, K., and Shepard, J. (2013). Diabetic alert dogs: a preliminary survey of current users. Diabetes Care *36*, e47–e47.

Grandgeorge, M., and Hausberger, M. (2011). Human-animal relationships: from daily life to animal-assisted therapies. Ann. DellIstituto Super. Sanità *47*, 397–408.

Grandgeorge, M., Bourreau, Y., Alavi, Z., Lemonnier, E., Tordjman, S., Deleau, M., and Hausberger, M. (2015). Interest towards human, animal and object in children with autism spectrum disorders: an ethological approach at home. Eur. Child Adolesc. Psychiatry *24*, 83–93.

Gravrok, J., Howell, T., Bendrups, D., and Bennett, P. (2019). Thriving through relationships: assistance dogs' and companion dogs' perceived ability to contribute to thriving in individuals with and without a disability. Disabil. Rehabil. Assist. Technol. *0*, 1–8.

Groenen, M.A. (2016). A decade of pig genome sequencing: a window on pig domestication and evolution. Genet. Sel. Evol. *48*, 23.

Gross, T.F. (2002). Perception of Human and Nonhuman Facial Age by Developmentally Disabled Children. J. Autism Dev. Disord. *32*, 169–179.

Guest, C., Pinder, M., Doggett, M., Squires, C., Affara, M., Kandeh, B., Dewhirst, S., Morant, S.V., D'Alessandro, U., Logan, J.G., et al. (2019). Trained dogs identify people with malaria parasites by their odour. Lancet Infect. Dis. *19*, 578–580.

Guest, C.M., Collis, G.M., and McNicholas, J. (2006). Hearing dogs: a longitudinal study of social and psychological effects on deaf and hard-of-hearing recipients. J. Deaf Stud. Deaf Educ. *11*, 252–261.

Hall, N., and Wynne, C. (2016). Canine Olfactory Learning and Behavior. pp. 123–137.

Hall, S.S., MacMichael, J., Turner, A., and Mills, D.S. (2017). A survey of the impact of owning a service dog on quality of life for individuals with physical and hearing disability: a pilot study. Health Qual. Life Outcomes *15*.

Hardin, D.S., Hillman, D., and Cattet, J. (2012). Hypoglycemia alert dogs-innovative assistance for people with type 1 diabetes. In Diabetes, (AMER DIABETES ASSOC 1701 N BEAUREGARD ST, ALEXANDRIA, VA 22311-1717 USA), pp. A99–A100.

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. Diabetes Ther. *6*, 509–517.

Hare, B., and Tomasello, M. (1999). Domestic dogs (Canis familiaris) use human and conspecific social cues to locate hidden food. J. Comp. Psychol. *113*, 173.

Hare, B., Brown, M., Williamson, C., and Tomasello, M. (2002). The Domestication of Social Cognition in Dogs. Science *298*, 1634–1636.

Hare, E., Kelsey, K.M., Serpell, J.A., and Otto, C.M. (2018). Behavior Differences Between Search-and-Rescue and Pet Dogs. Front. Vet. Sci. *5*.

Hart, B.J., and Hart, L.A. (2016). Breed and gender differences in dog behavior. Domest. Dog Its Evol. Behav. Interact. People Serpell J Ed 118–132.

Hart, L.A., Zasloff, R.L., and Benfatto, A.M. (1996). The socializing role of hearing dogs. Appl. Anim. Behav. Sci. *47*, 7–15.

Hausberger, M., Roche, H., Henry, S., and Visser, E.K. (2008). A review of the human–horse relationship. Appl. Anim. Behav. Sci. *109*, 1–24.

Hausberger, M., Lesimple, C., and Vanicek, I. (2016). Mieux connaître le cheval pour assurer bien-être et sécurité.

Hauser, W.A., Rich, S.S., Annegers, J.F., and Anderson, V.E. (1990). Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. Neurology *40*, 1163–1170.

Haverbeke, A., Laporte, B., Depiereux, E., Giffroy, J.-M., and Diederich, C. (2008). Training methods of military dog handlers and their effects on the team's performances. Appl. Anim. Behav. Sci. *113*, 110–122.

Hayes, J.E., McGreevy, P.D., Forbes, S.L., Laing, G., and Stuetz, R.M. (2018). Critical review of dog detection and the influences of physiology, training, and analytical methodologies. Talanta *185*, 499–512.

Helmstaedter, C. (2002). Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. In Progress in Brain Research, (Elsevier), pp. 439–453.

Hiby, E.F., Rooney, N.J., and Bradshaw, J.W.S. (2004). Dog training methods: their use, effectiveness and interaction with behaviour and welfare. Anim. Welf.-POTTERS BAR THEN WHEATHAMPSTEAD- *13*, 63–70.

Hicks, L.C., Huang, J., Kumar, S., Powles, S.T., Orchard, T.R., Hanna, G.B., and Williams, H.R.T. (2015). Analysis of Exhaled Breath Volatile Organic Compounds in Inflammatory Bowel Disease: A Pilot Study. J. Crohns Colitis *9*, 731–737.

Hinde, R.A. (1979). Towards understanding relationships (Academic press).

Hoge, C.W., Grossman, S.H., Auchterlonie, J.L., Riviere, L.A., Milliken, C.S., and Wilk, J.E. (2014). PTSD Treatment for Soldiers After Combat Deployment: Low Utilization of Mental Health Care and Reasons for Dropout. Psychiatr. Serv. *65*, 997–1004.

Hogg, M.C., Raoof, R., Naggar, H.E., Monsefi, N., Delanty, N., O'Brien, D.F., Bauer, S., Rosenow, F., Henshall, D.C., and Prehn, J.H.M. (2019). Elevation of plasma tRNA fragments precedes seizures in human epilepsy. J. Clin. Invest. *129*, 2946–2951.

Horowitz, A. (2009). Disambiguating the "guilty look": Salient prompts to a familiar dog behaviour. Behav. Processes *81*, 447–452.

Horowitz, A. (2014). Domestic dog cognition and behavior. In The Scientific Study of Canis Familiaris, (Springer), p.

Horowitz, A. (2017). Smelling themselves: Dogs investigate their own odours longer when modified in an “olfactory mirror” test. Behav. Processes *143*, 17–24.

Hsu, Y., and Serpell, J.A. (2003). Development and validation of a questionnaire for measuring behavior and temperament traits in pet dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. *223*, 1293–1300.

Hughes, J., and Macdonald, D.W. (2013). A review of the interactions between free-roaming domestic dogs and wildlife. Biol. Conserv. *157*, 341–351.

Hurt, A., and Smith, D.A. (2009). Conservation dogs. Canine Ergon. Sci. Work. Dogs CRC Press Boca Raton Fla. USA 175–194.

d’Ingeo, S., Quaranta, A., Siniscalchi, M., Stomp, M., Coste, C., Bagnard, C., Hausberger, M., and Cousillas, H. (2019). Horses associate individual human voices with the valence of past interactions: a behavioural and electrophysiological study. Sci. Rep. *9*, 1–10.

Jakupcak, M., Cook, J., Imel, Z., Fontana, A., Rosenheck, R., and McFall, M. (2009). Posttraumatic stress disorder as a risk factor for suicidal ideation in Iraq and Afghanistan war veterans. J. Trauma. Stress Off. Publ. Int. Soc. Trauma. Stress Stud. *22*, 303–306.

Jamieson, L.T.J., Baxter, G.S., and Murray, P.J. (2017). Identifying suitable detection dogs. Appl. Anim. Behav. Sci. *195*, 1–7.

Jeannin, S., Gilbert, C., Amy, M., and Leboucher, G. (2017). Pet-directed speech draws adult dogs’ attention more efficiently than Adult-directed speech. Sci. Rep. *7*, 4980.

Jezierski, T., Adamkiewicz, E., Walczak, M., Sobczyńska, M., Górecka-Bruzda, A., Ensminger, J., and Papet, E. (2014). Efficacy of drug detection by fully-trained police dogs varies by breed, training level, type of drug and search environment. Forensic Sci. Int. *237*, 112–118.

Jezierski, T., Ensminger, J., and Papet, L.E. (2016). Canine olfaction science and law: advances in forensic science, medicine, conservation, and environmental remediation (CRC Press).

Jones, A.C., and Gosling, S.D. (2005). Temperament and personality in dogs (Canis familiaris): A review and evaluation of past research. Appl. Anim. Behav. Sci. *95*, 1–53.

Kaji, H., Hisamura, M., Saito, N., and Murao, M. (1978). Gas chromatographic determination of volatile sulfur compounds in the expired alveolar air in hepatopathic subjects. J. Chromatogr. *145*, 464–468.

Kaminski, J., and Nitzschner, M. (2013). Do dogs get the point? A review of dog–human communication ability. Learn. Motiv. *44*, 294–302.

Katie Gonzalez (2012). A Guide to Training Your Own Seizure Assistance and Alert Dog.

Keezer, M.R., Sisodiya, S.M., and Sander, J.W. (2016). Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. Lancet Neurol. *15*, 106–115.

Kersting, E., Belényi, B., Topál, J., and Miklósi, Á. (2009). Judging the effect of epilepsy-seizure alert dogs on human well-being by a self-administered questionnaire. J. Vet. Behav. Clin. Appl. Res. *4*, 84.

King, T., Marston, L.C., and Bennett, P.C. (2012). Breeding dogs for beauty and behaviour: Why scientists need to do more to develop valid and reliable behaviour assessments for dogs kept as companions. Appl. Anim. Behav. Sci. *137*, 1–12.

Kinney, W.B., and Coyle, C.P. (1992). Predicting life satisfaction among adults with physical disabilities. Arch. Phys. Med. Rehabil. *73*, 863–869.

Kirton, A., Wirrell, E., Zhang, J., and Hamiwka, L. (2004). Seizure-alerting and -response behaviors in dogs living with epileptic children. Neurology *62*, 2303–2305.

Kirton, A., Winter, A., Wirrell, E., and Snead, O.C. (2008). Seizure response dogs: Evaluation of a formal training program. Epilepsy Behav. *13*, 499–504.

Kloep, M.L., Hunter, R.H., and Kertz, S.J. (2017). Examining the effects of a novel training program and use of psychiatric service dogs for military-related PTSD and associated symptoms. Am. J. Orthopsychiatry *87*, 425.

Koivusalo, M., Vermeiren, C., Yuen, J., Reeve, C., Gadbois, S., and Katz, K. (2017). Canine scent detection as a tool to distinguish meticillin-resistant Staphylococcus aureus. J. Hosp. Infect. *96*, 93–95.

Krauss, G.L., Choi, J.S., and Lesser, R.P. (2007). Pseudoseizure dogs. Neurology *68*, 308–309.

Kruger, and Serpell (2010). Animal-assisted interventions in mental health: definitions and theoretical foundations. Handb. Anim.-Assist. Ther. 33–48.

Kuhlmann, L., Lehnertz, K., Richardson, M.P., Schelter, B., and Zaveri, H.P. (2018). Seizure prediction — ready for a new era. Nat. Rev. Neurol. *14*, 618–630.

Kujala, M.V., Somppi, S., Jokela, M., Vainio, O., and Parkkonen, L. (2017). Human Empathy, Personality and Experience Affect the Emotion Ratings of Dog and Human Facial Expressions. PLOS ONE *12*, e0170730.

Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., Brodie, M.J., Allen Hauser, W., Mathern, G., Moshé, S.L., Perucca, E., Wiebe, S., and French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia *51*, 1069–1077.

LaFollette, M.R., Rodriguez, K.E., Ogata, N., and O'Haire, M.E. (2019). Military Veterans and Their PTSD Service Dogs: Associations Between Training Methods, PTSD Severity, Dog Behavior, and the Human-Animal Bond. Front. Vet. Sci. *6*.

Lakatos, G., Gácsi, M., Topál, J., and Miklósi, Á. (2012). Comprehension and utilisation of pointing gestures and gazing in dog–human communication in relatively complex situations. Anim. Cogn. *15*, 201–213.

Lane, D.R., McNicholas, J., and Collis, G.M. (1998). Dogs for the disabled: benefits to recipients and welfare of the dog. Appl. Anim. Behav. Sci. *59*, 49–60.

Larson, G., Karlsson, E., Perri, A., Webster, M., Ho, S., Peters, J., Stahl, P., Piper, P., Lingaas, F., Fredholm, M., et al. (2012). Dog domestication revisited: A new genetic, archeological, and biogeographic perspective. PNAS *109*, 8878–8883.

Lazarowski, L., and Dorman, D.C. (2014). Explosives detection by military working dogs: Olfactory generalization from components to mixtures. Appl. Anim. Behav. Sci. *151*, 84–93.

Lazarowski, L., Haney, P.S., Brock, J., Fischer, T., Rogers, B., Angle, C., Katz, J.S., and Waggoner, L.P. (2018). Investigation of the Behavioral Characteristics of Dogs Purpose-Bred and Prepared to Perform Vapor Wake® Detection of Person-Borne Explosives. Front. Vet. Sci. *5*.

Leja, M.A., Liu, H., and Haick, H. (2013). Breath testing: the future for digestive cancer detection. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. *7*, 389–391.

Levasseur, M., Tribble, D.S., and Desrosiers, J. (2006). Analysis of quality of life concept in the context of older adults with physical disabilities. Can. J. Occup. Ther. Rev. Can. Ergother. *73*, 163–177.

Ley, J.M., Bennett, P.C., and Coleman, G.J. (2009). A refinement and validation of the Monash Canine Personality Questionnaire (MCPQ). Appl. Anim. Behav. Sci. *116*, 220–227.

Liddell, K. (1976). Smell as a diagnostic marker. Postgrad. Med. J. *52*, 136–138.

Liebich, H. (1983). Analysis of acidic metabolites by capillary column GC and GC/MS. J. High Resolut. Chromatogr. *6*, 640–650.

Lins, L., and Carvalho, F.M. (2016). SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. SAGE Open Med. *4*, 2050312116671725.

Litt, B., and Krieger, A. (2007). Of seizure prediction, statistics, and dogs: a cautionary tail. Neurology *68*, 250–251.

Lundqvist, M., Alwin, J., and Levin, L.-Å. (2019). Certified service dogs – A cost-effectiveness analysis appraisal. PLOS ONE *14*, e0219911.

Lutwack-Bloom, P., Wijewickrama, R., and Smith, B. (2005). Effects of pets versus people visits with nursing home residents. J. Gerontol. Soc. Work *44*, 137–159.

MacLean, E.L., and Hare, B. (2018). Enhanced Selection of Assistance and Explosive Detection Dogs Using Cognitive Measures. Front. Vet. Sci. *5*.

MacLeod, J.S., and Austin, J.K. (2003). Stigma in the lives of adolescents with epilepsy: a review of the literature. Epilepsy Behav. *4*, 112–117.

Mader, B., and And Others (1989). Social Acknowledgments for Children with Disabilities: Effects of Service Dogs. Child Dev. *60*, 1529–1534.

Maejima, M., Inoue-Murayama, M., Tonosaki, K., Matsuura, N., Kato, S., Saito, Y., Weiss, A., Murayama, Y., and Ito, S. (2007). Traits and genotypes may predict the successful training of drug detection dogs. Appl. Anim. Behav. Sci. *107*, 287–298.

Manolis, A. (1983). The diagnostic potential of breath analysis. Clin. Chem. *29*, 5–15.

Marchal, S., Bregeras, O., Puaux, D., Gervais, R., and Ferry, B. (2016). Rigorous Training of Dogs Leads to High Accuracy in Human Scent Matching-To-Sample Performance. PLOS ONE *11*, e0146963.

Martos Martinez-Caja, A., De Herdt, V., Boon, P., Brandl, U., Cock, H., Parra, J., Perucca, E., Thadani, V., and Moons, C.P.H. (2019). Seizure-alerting behavior in dogs owned by people experiencing seizures. Epilepsy Behav. *94*, 104–111.

McGarrity, M.E., Sinn, D.L., Thomas, S.G., Marti, C.N., and Gosling, S.D. (2016). Comparing the predictive validity of behavioral codings and behavioral ratings in a working-dog breeding program. Appl. Anim. Behav. Sci. *179*, 82–94.

McNicholas, J., and Collis, G.M. (2000). Dogs as catalysts for social interactions: Robustness of the effect. Br. J. Psychol. *91*, 61–70.

Mech, L.D., and Boitani, L. (2003). Wolf social ecology.

Meissner, C.A., Tredoux, C.G., Parker, J.F., and MacLin, O.H. (2005). Eyewitness decisions in simultaneous and sequential lineups: A dual-process signal detection theory analysis. Mem. Cognit. *33*, 783–792.

Melançon, S. (1970). The peculiar odor of schizophrenics. Union Med. Can. *99*, 1445–1446.

Melson, G.F. (1990). Studying children's attachment to their pets: A conceptual and methodological review. Anthrozoös *4*, 91–99.

Menet, M.-C. (2011). Principes de la spectrométrie de masse. Rev. Francoph. Lab. *2011*, 41–53.

Merola, I., Lazzaroni, M., Marshall-Pescini, S., and Prato-Previde, E. (2015). Social referencing and cat–human communication. Anim. Cogn. *18*, 639–648.

Mertens, C., and Turner, D.C. (1988). Experimental analysis of human-cat interactions during first encounters. Anthrozoös *2*, 83–97.

Miklósi, Á., and Topál, J. (2013). What does it take to become 'best friends'? Evolutionary changes in canine social competence. Trends Cogn. Sci. *17*, 287–294.

Miklösi, Á., Polgárdi, R., Topál, J., and Csányi, V. (1998). Use of experimenter-given cues in dogs. Anim. Cogn. *1*, 113–121.

Miklósi, A., Polgárdi, R., Topál, J., and Csányi, V. (2000). Intentional behaviour in dog-human communication: an experimental analysis of "showing" behaviour in the dog. Anim. Cogn. *3*, 159–166.

Miklósi, Á., Kubinyi, E., Topál, J., Gácsi, M., Virányi, Z., and Csányi, V. (2003). A Simple Reason for a Big Difference: Wolves Do Not Look Back at Humans, but Dogs Do. Curr. Biol. *13*, 763–766.

Miklósi, Á., Topál, J., and Csányi, V. (2004). Comparative social cognition: what can dogs teach us? Anim. Behav. *67*, 995–1004.

Miklósi, Á., Pongrácz, P., Lakatos, G., Topál, J., and Csányi, V. (2005). A comparative study of the use of visual communicative signals in interactions between dogs (Canis familiaris) and humans and cats (Felis catus) and humans. J. Comp. Psychol. *119*, 179.

Mills, D., and Hall, S. (2014). Animal-assisted interventions: making better use of the human-animal bond. Vet. Rec. *174*, 269–273.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., and Group, T.P. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Med. *6*, e1000097.

Mormann, F., and Andrzejak, R.G. (2016). Seizure prediction: Making mileage on the long and winding road. Brain J. Neurol. *139*, 1625–1627.

Morris, M.C., Compas, B.E., and Garber, J. (2012). Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: A systematic review and meta-analysis. Clin. Psychol. Rev. *32*, 301–315.

Moynihan, J.A., Karp, J.D., Cohen, N., and Ader, R. (2000). Immune deviation following stress odor exposure: role of endogenous opioids. J. Neuroimmunol. *102*, 145–153.

Murarka, M., Vesley-Gross, Z.I., Essler, J.L., Smith, P.G., Hooda, J., Drapkin, R., and Otto, C.M. (2019). Testing ovarian cancer cell lines to train dogs to detect ovarian cancer from blood plasma: A pilot study. J. Vet. Behav. *32*, 42–48.

Nagasawa, M., Mitsui, S., En, S., Ohtani, N., Ohta, M., Sakuma, Y., Onaka, T., Mogi, K., and Kikusui, T. (2015). Oxytocin-gaze positive loop and the coevolution of human-dog bonds. Science *348*, 333–336.

Nairne, J.S. (2002). The myth of the encoding-retrieval match. Memory *10*, 389–395.

Nicastro, N., and Owren, M.J. (2003). Classification of domestic cat (Felis catus) vocalizations by naive and experienced human listeners. J. Comp. Psychol. *117*, 44–52.

Nickel, R., Silvado, C.E., Germiniani, F.M.B., Paola, L. de, Silveira, N.L. da, Souza, J.R.B. de, Robert, C., Lima, A.P., and Pinto, L.M. (2012). Quality of life issues and occupational performance of persons with epilepsy. Arq. Neuropsiquiatr. *70*, 140–144.

Nielsen, J.A., and Delude, L.A. (1989). Behavior of young children in the presence of different kinds of animals. Anthrozoös *3*, 119–129.

Niwińska, A., Tacikowska, M., and Murawska, M. (2010). The Effect of Early Detection of Occult Brain Metastases in HER2-Positive Breast Cancer Patients on Survival and Cause of Death. Int. J. Radiat. Oncol. *77*, 1134–1139.

Nodari, F., Hsu, F.-F., Fu, X., Holekamp, T.F., Kao, L.-F., Turk, J., and Holy, T.E. (2008). Sulfated steroids as natural ligands of mouse pheromone-sensing neurons. J. Neurosci. *28*, 6407–6418.

O'Haire, M.E., and Rodriguez, K.E. (2018). Preliminary efficacy of service dogs as a complementary treatment for posttraumatic stress disorder in military members and veterans. J. Consult. Clin. Psychol. *86*, 179–188.

Olmert, M.D., Nordstrom, M., Peters, M., St Laurent, M., and Yount, R. (2015). Canine connection therapy: finding purpose and healing through the training of service dogs. In Posttraumatic Stress Disorder and Related Diseases in Combat Veterans, (Springer), pp. 197–209.

Ortiz, R., and Liporace, J. (2005). "Seizure-alert dogs": Observations from an inpatient video/EEG unit. Epilepsy Behav. *6*, 620–622.

Overall, K.L., and Dunham, A.E. (2005). A protocol for predicting performance in military working dogs: roles for anxiety assessment and genetic markers. In 4th Int. Work. Dog Breed. Conf. Queen's Coll. Melbourne, Aust. 23–27, pp. 1–14.

Panayiotopoulos, C.P. (2005). Clinical Aspects of the Diagnosis of Epileptic Seizures and Epileptic Syndromes (Bladon Medical Publishing).

Parker, H.G. (2012). Genomic analyses of modern dog breeds. Mamm. Genome *23*, 19–27.

Parker, H.G., Dreger, D.L., Rimbault, M., Davis, B.W., Mullen, A.B., Carpintero-Ramirez, G., and Ostrander, E.A. (2017). Genomic analyses reveal the influence of geographic origin, migration and hybridization on modern dog breed development. Cell Rep. *19*, 697–708.

Pavlou, A.K., and Turner, A.P. (2000). Sniffing out the truth: clinical diagnosis using the electronic nose. Clin. Chem. Lab. Med. *38*, 99–112.

Payne, E., Bennett, P.C., and McGreevy, P.D. (2015). Current perspectives on attachment and bonding in the dog–human dyad. Psychol. Res. Behav. Manag. *8*, 71–79.

Peters, M.D.J., Godfrey, C.M., Khalil, H., McInerney, P., Parker, D., and Soares, C.B. (2015). Guidance for conducting systematic scoping reviews. Int. J. Evid. Based Healthc. *13*, 141–146.

Petry, N.M., Wagner, J.A., Rash, C.J., and Hood, K.K. (2015). Perceptions about professionally and non-professionally trained hypoglycemia detection dogs. Diabetes Res. Clin. Pract. *109*, 389–396.

Pfungst, O. (1911). Clever Hans:(the horse of Mr. Von Osten.) a contribution to experimental animal and human psychology (Holt, Rinehart and Winston).

Phillips, M., Sabas, M., and Greenberg, J. (1993). Increased pentane and carbon disulfide in the breath of patients with schizophrenia. J. Clin. Pathol. *46*, 861–864.

Phillips, M., Bauer, T.L., and Pass, H.I. (2019). A volatile biomarker in breath predicts lung cancer and pulmonary nodules. J. Breath Res. *13*, 036013.

Ping, W., Yi, T., Haibao, X., and Farong, S. (1997). A novel method for diabetes diagnosis based on electronic nose. Biosens. Bioelectron. *12*, 1031–1036.

Pongrácz, P., Molnár, C., Dóka, A., and Miklósi, Á. (2011). Do children understand man's best friend? Classification of dog barks by pre-adolescents and adults. Appl. Anim. Behav. Sci. *135*, 95–102.

Preux, P.-M., and Dumas, M. (2017). Neuroepidemiology in tropical health (Academic Press).

Prichard, A., Chhibber, R., King, J., Athanassiades, K., Spivak, M., and Berns, G.S. (2019). Decoding Odor Mixtures in the Dog Brain: An Awake fMRI Study. BioRxiv 754374.

Probert, C.S.J., Ahmed, I., Khalid, T., Johnson, E., Smith, S., and Ratcliffe, N. (2009). Volatile organic compounds as diagnostic biomarkers in gastrointestinal and liver diseases. J. Gastrointest. Liver Dis. JGLD *18*, 337–343.

Ramirez, L., Johnson, A.T.C., Otto, C., Tanyi, J.L., Piltz-Seymour, J., Kwak, J.H., Prigg, K., Kybert, N., and Preti, G. (2018). Exploring ovarian cancer detection using an interdisciplinary investigation of its volatile odor signature. J. Clin. Oncol. *36*, e17524–e17524.

Reeve, C., Cummings, E., McLaughlin, E., Smith, S., and Gadbois, S. (2019). An idiographic investigation of diabetic alert dogs' ability to learn from a small sample set. Can. J. Diabetes.

Reisner, I. (2016). The learning dog: A discussion of training methods. J Serpell 2nd Ed Domest. Dog Its Evol. Behav. Interact. People 210–226.

Reuber, M., and Elger, C.E. (2003). Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. Epilepsy Behav. *4*, 205–216.

Rodriguez, K.E., Bryce, C.I., Granger, D.A., and O'Haire, M.E. (2018). The effect of a service dog on salivary cortisol awakening response in a military population with posttraumatic stress disorder (PTSD). Psychoneuroendocrinology *98*, 202–210.

Rodriguez, K.E., Bibbo, J., and O'Haire, M.E. (2019). The effects of service dogs on psychosocial health and wellbeing for individuals with physical disabilities or chronic conditions. Disabil. Rehabil. *0*, 1–9.

Rokni, D., Hemmelder, V., Kapoor, V., and Murthy, V.N. (2014). An olfactory cocktail party: figure-ground segregation of odorants in rodents. Nat. Neurosci. *17*, 1225–1232.

Rooney, N.J., and Bradshaw, J.W.S. (2004). Breed and sex differences in the behavioural attributes of specialist search dogs—a questionnaire survey of trainers and handlers. Appl. Anim. Behav. Sci. *86*, 123–135.

Rooney, N.J., and Cowan, S. (2011). Training methods and owner–dog interactions: Links with dog behaviour and learning ability. Appl. Anim. Behav. Sci. *132*, 169–177.

Rooney, N.J., Morant, S., and Guest, C. (2013). Investigation into the Value of Trained Glycaemia Alert Dogs to Clients with Type I Diabetes. PLOS ONE *8*, e69921.

Rooney, N.J., Guest, C.M., Swanson, L.C.M., and Morant, S.V. (2019). How effective are trained dogs at alerting their owners to changes in blood glycaemic levels?: Variations in performance of glycaemia alert dogs. PLOS ONE *14*, e0210092.

Roy, M.S., Geffen, E., Smith, D., and Wayne, R.K. (1996). Molecular genetics of pre-1940 red wolves. Conserv. Biol. *10*, 1413–1424.

Saey, T.H. (2019). Genes might explain why dogs can't sniff out some people under stress.

Sahu, S.K., and Kadirvel, K. (2019). Systems and methods for environment sensing.

Saito, A., and Shinozuka, K. (2013). Vocal recognition of owners by domestic cats (Felis catus). Anim. Cogn. *16*, 685–690.

Santini, G., Mores, N., Penas, A., Capuano, R., Mondino, C., Trové, A., Macagno, F., Zini, G., Cattani, P., Martinelli, E., et al. (2016). Electronic Nose and Exhaled Breath NMR-based Metabolomics Applications in Airways Disease. Curr. Top. Med. Chem. *16*, 1610–1630.

Saunders, J., Parast, L., Babey, S.H., and Miles, J.V. (2017). Exploring the differences between pet and non-pet owners: Implications for human-animal interaction research and policy. PLOS ONE *12*, e0179494.

Scheumann, M., Hasting, A.S., Kotz, S.A., and Zimmermann, E. (2014). The Voice of Emotion across Species: How Do Human Listeners Recognize Animals' Affective States? PLOS ONE *9*, e91192.

Schoon, A., and Haak, R. (2002). K9 suspect discrimination: Training and practicing scent identification line-ups (Dog Training Press).

Schottenbauer, M.A., Glass, C.R., Arnkoff, D.B., Tendick, V., and Gray, S.H. (2008). Nonresponse and Dropout Rates in Outcome Studies on PTSD: Review and Methodological Considerations. Psychiatry Interpers. Biol. Process. *71*, 134–168.

Schulze-Bonhage, A., and Kühn, A. (2008). Unpredictability of seizures and the burden of epilepsy. Seizure Predict. Epilepsy Basic Mech. Clin. Appl. 1–10.

Scott, A.J., Sharpe, L., Hunt, C., and Gandy, M. (2017). Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. Epilepsia *58*, 973–982.

Serpell, J. (1991). Beneficial effects of pet ownership on some aspects of human health and behaviour. J. R. Soc. Med. *84*, 717–720.

Serpell, J. (2016). The domestic dog: its evolution, behavior and interactions with people. Domest. Dog Its Evol. Behav. Interact. People.

Serpell, J.A. (1986). Social and attitudinal correlates of pet-ownership in middle childhood. Living Together People Anim. Environ. 127.

Serpell, J.A., and Duffy, D.L. (2016). Aspects of Juvenile and Adolescent Environment Predict Aggression and Fear in 12-Month-Old Guide Dogs. Front. Vet. Sci. *3*.

Siegel, S. (1956). Nonparametric statistics for the behavioral sciences (New York, Etats-Unis d'Amérique, Canada, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord).

Siniscalchi, M., d'Ingeo, S., and Quaranta, A. (2016). The dog nose "KNOWS" fear: Asymmetric nostril use during sniffing at canine and human emotional stimuli. Behav. Brain Res. *304*, 34–41.

Siyang, S., Wongchoosuk, C., and Kerdcharoen, T. (2012). Diabetes diagnosis by direct measurement from urine odor using electronic nose. (IEEE), pp. 1–4.

Smith, D., and Španěl, P. (2005). Selected ion flow tube mass spectrometry (SIFT-MS) for on-line trace gas analysis. Mass Spectrom. Rev. *24*, 661–700.

Smith, A.V., Proops, L., Grounds, K., Wathan, J., and McComb, K. (2016). Functionally relevant responses to human facial expressions of emotion in the domestic horse (Equus caballus). Biol. Lett. *12*, 20150907.

Smith, L.B., Thelen, E., Titzer, R., and McLin, D. (1999). Knowing in the context of acting: the task dynamics of the A-not-B error. Psychol. Rev. *106*, 235–260.

Snoddy, A.M., Heckathorn, D., and Tessel, R.E. (1985). Cold-restraint stress and urinary endogenous β-phenylethylamine excretion in rats. Pharmacol. Biochem. Behav. *22*, 497–500.

Spaněl, P., and Smith, D. (2011). Progress in SIFT-MS: breath analysis and other applications. Mass Spectrom. Rev. *30*, 236–267.

Stomp, M., Leroux, M., Cellier, M., Henry, S., Hausberger, M., and Lemasson, A. (2018). Snort acoustic structure codes for positive emotions in horses. Sci. Nat. *105*, 57.

Strong, V., Brown, S.W., and Walker, R. (1999). Seizure-alert dogs—fact or fiction? Seizure *8*, 62–65.

Strong, V., Brown, S., Huyton, M., and Coyle, H. (2002). Effect of trained Seizure Alert Dogs ®on frequency of tonic–clonic seizures. Seizure *11*, 402–405.

Swanson, B., Cronin-Stubbs, D., and Sheldon, J.A. (1989). The impact of psychosocial factors on adapting to physical disability: A review of the research literature. Rehabil. Nurs. *14*, 64–68.

Szulejko, J.E., McCulloch, M., Jackson, J., McKee, D.L., Walker, J.C., and Solouki, T. (2010). Evidence for Cancer Biomarkers in Exhaled Breath. IEEE Sens. J. *10*, 185–210.

Takagi, S., Arahori, M., Chijiiwa, H., Saito, A., Kuroshima, H., and Fujita, K. (2019). Cats match voice and face: cross-modal representation of humans in cats (Felis catus). Anim. Cogn. *22*, 901–906.

Tallet, C., Špinka, M., Maruščáková, I., and Šimeček, P. (2010). Human perception of vocalizations of domestic piglets and modulation by experience with domestic pigs (Sus scrofa). J. Comp. Psychol. *124*, 81–91.

Tallet, C., Brajon, S., Devillers, N., and Lensink, J. (2018). 13 - Pig–human interactions: Creating a positive perception of humans to ensure pig welfare. In Advances in Pig Welfare, M. Špinka, ed. (Woodhead Publishing), pp. 381–398.

Tate, A.J., Fischer, H., Leigh, A.E., and Kendrick, K.M. (2006). Behavioural and neurophysiological evidence for face identity and face emotion processing in animals. Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci. *361*, 2155–2172.

Taylor, M.F., Edwards, M.E., and Pooley, J.A. (2013). "Nudging Them Back to Reality": Toward a Growing Public Acceptance of the Role Dogs Fulfill in Ameliorating Contemporary Veterans' PTSD Symptoms. Anthrozoös *26*, 593–611.

Team, R.C. (2019). R: A language and environment for statistical computing.

Tenzer, P., and Shannon, M.H. (2012). Managing hypoglycemia in primary care. J. Fam. Pract. *61*.

Thalmann, O., Shapiro, B., Cui, P., Schuenemann, V.J., Sawyer, S.K., Greenfield, D.L., Germonpré, M.B., Sablin, M.V., López-Giráldez, F., Domingo-Roura, X., et al. (2013). Complete mitochondrial genomes of ancient canids suggest a European origin of domestic dogs. Science *342*, 871–874.

Thompson, P.J., and Corcoran, R. (1992). Everyday memory failures in people with epilepsy. Epilepsia *33 Suppl 6*, S18-20.

Thorndike, E.L. (1911). Animal intelligence: experimental studies.

Tomkins, L.M., Thomson, P.C., and McGreevy, P.D. (2011). Behavioral and physiological predictors of guide dog success. J. Vet. Behav. Clin. Appl. Res. *6*, 178–187.

Toure, K., Coume, M., Ndiaye, M., Zunzunegui, M.V., Bacher, Y., Diop, A.G., and Ndiaye, M.M. (2012). Risk factors for dementia in a senegalese elderly population aged 65 years and over. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra *2*, 160–168.

Triebenbacher, S.L. (1998). Pets as transitional objects: Their role in children's emotional development. Psychol. Rep. *82*, 191–200.

Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A.O., Scheffer, I.E., Shinnar, S., Shorvon, S., and Lowenstein, D.H. (2015). A definition and classification of status epilepticus–Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia *56*, 1515–1523.

Turner, D.C., and Rieger, G. (2001). Singly living people and their cats: A study of human mood and subsequent behavior. Anthrozoös *14*, 38–46.

Ulate-Campos, A., Coughlin, F., Gaínza-Lein, M., Fernández, I.S., Pearl, P.L., and Loddenkemper, T. (2016). Automated seizure detection systems and their effectiveness for each type of seizure. Seizure *40*, 88–101.

U.S. Department of Justice (DOJ). (2011). ADA Requirements: Service Animals.

Valentine, D.P., Kiddoo, M., and LaFleur, B. (1993). Psychosocial implications of service dog ownership for people who have mobility or hearing impairments. Soc. Work Health Care *19*, 109–125.

Van den Velde, S., Nevens, F., van Steenberghe, D., and Quirynen, M. (2008). GC–MS analysis of breath odor compounds in liver patients. J. Chromatogr. B *875*, 344–348.

Vas, J., Topál, J., Gácsi, M., Miklósi, Á., and Csányi, V. (2005). A friend or an enemy? Dogs' reaction to an unfamiliar person showing behavioural cues of threat and friendliness at different times. Appl. Anim. Behav. Sci. *94*, 99–115.

Viau, R., Arsenault-Lapierre, G., Fecteau, S., Champagne, N., Walker, C.-D., and Lupien, S. (2010). Effect of service dogs on salivary cortisol secretion in autistic children. Psychoneuroendocrinology *35*, 1187–1193.

Viemerö, V., and Krause, C. (1998). Quality of life in individuals with physical disabilities. Psychother. Psychosom. *67*, 317–322.

Vilà, C., Leonard, J.A., Götherström, A., Marklund, S., Sandberg, K., Lidén, K., Wayne, R.K., and Ellegren, H. (2001). Widespread origins of domestic horse lineages. Science *291*, 474–477.

Vincent, C., Belleville, G., Gagnon, D.H., Dumont, F., Auger, E., Lavoie, V., Besemann, M., Champagne, N., and Lessart, G. (2017). Effectiveness of Service Dogs for Veterans with PTSD: Preliminary Outcomes. In AAATE Conf., pp. 130–136.

Von Uexküll, J. (1992). A stroll through the worlds of animals and men: A picture book of invisible worlds. Semiotica *89*, 319–391.

vonHoldt, B.M., and Driscoll, C.A. (2016). Origins of the dog: Genetic insights into dog domestication. Domest. Dog 2nd Ed. Camb. Univ. Press Camb. 22–41.

Waiblinger, S., Boivin, X., Pedersen, V., Tosi, M.-V., Janczak, A.M., Visser, E.K., and Jones, R.B. (2006). Assessing the human–animal relationship in farmed species: a critical review. Appl. Anim. Behav. Sci. *101*, 185–242.

Walker, D.B., Walker, J.C., Cavnar, P.J., Taylor, J.L., Pickel, D.H., Hall, S.B., and Suarez, J.C. (2006). Naturalistic quantification of canine olfactory sensitivity. Appl. Anim. Behav. Sci. *97*, 241–254.

Wang, G., Zhai, W., Yang, H., Fan, R., Cao, X., Zhong, L., Wang, L., Liu, F., Wu, H., and Cheng, L. (2013). The genomics of selection in dogs and the parallel evolution between dogs and humans. Nat. Commun. *4*, 1860.

Wayne, R.K., and Jenks, S.M. (1991). Mitochondrial DNA analysis implying extensive hybridization of the endangered red wolf Canis rufus. Nature *351*, 565–568.

Wedl, M., Bauer, B., Gracey, D., Grabmayer, C., Spielauer, E., Day, J., and Kotrschal, K. (2011). Factors influencing the temporal patterns of dyadic behaviours and interactions between domestic cats and their owners. Behav. Processes *86*, 58–67.

Wei, S.-H., and Lee, W.-T. (2015). Comorbidity of childhood epilepsy. J. Formos. Med. Assoc. *114*, 1031–1038.

Whitmarsh, L. (2005). The Benefits of Guide Dog Ownership. Vis. Impair. Res. *7*, 27–42.

Williams, H., and Pembroke, A. (1989). SNIFFER DOGS IN THE MELANOMA CLINIC? The Lancet *333*, 734.

Willis, C.M., Church, S.M., Guest, C.M., Cook, W.A., McCarthy, N., Bransbury, A.J., Church, M.R.T., and Church, J.C.T. (2004). Olfactory detection of human bladder cancer by dogs: proof of principle study. BMJ *329*, 712.

Wilson, A.D. (2017). Electronic-nose devices-Potential for noninvasive early disease-detection applications. Ann. Clin. Case Rep. *2*, 1–3.

Wilson, C., Morant, S., Kane, S., Pesterfield, C., Guest, C., and Rooney, N.J. (2019). An Owner-Independent Investigation of Diabetes Alert Dog Performance. Front. Vet. Sci. *6*.

Wohlfarth, R., Mutschler, B., and Bitzer, E. (2013). Der Epilepsiehund–Traumtänzerei, Tierquälerei oder sinnvoller Einsatz? Z. Für Epileptol. *26*, 90–97.

Yamamoto, M., Ohtani, N., and Ohta, M. (2011). The response of dogs to attentional focus of human beings: A comparison between guide dog candidates and other dogs. J. Vet. Behav. *6*, 4–11.

Yarborough, B.J.H., Owen-Smith, A.A., Stumbo, S.P., Yarborough, M.T., Perrin, N.A., and Green, C.A. (2017). An observational study of service dogs for veterans with posttraumatic stress disorder. Psychiatr. Serv. *68*, 730–734.

Yarmey, A.D. (1994). perpetrator's voice. Adult Eyewitness Testimony Curr. Trends Dev. 101.

Yarmey, A.D. (2007). Earwitness descriptions and speaker identification. Int. J. Speech Lang. Law *8*, 113–122.

Zoungas, S., Patel, A., Chalmers, J., de Galan, B.E., Li, Q., Billot, L., Woodward, M., Ninomiya, T., Neal, B., MacMahon, S., et al. (2010). Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. N. Engl. J. Med. *363*, 1410–1418.

(2016). Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine.

Code de l'action sociale et des familles - Article L114.

WHO | Epilepsy: a public health imperative.

L'épilepsie.

WHO | Depression and Other Common Mental Disorders.

X. ANNEXES

1. Matériel supplémentaire ARTICLE 1

Appendix: dog alerting and/or responding to epileptic seizures: a scoping review

Amélie Catala1,2*, Hugo Cousillas3, Martine Hausberger4, Marine Grandgeorge1

1 Univ Rennes, Normandie Univ, CNRS, EthoS (Éthologie animale et humaine) - UMR 6552, F-35380 Paimpont, France

2 Association Handi'Chiens, 13 Rue de l'Abbé Groult, Paris, France

3 Univ Rennes, Normandie Univ, CNRS, EthoS (Éthologie animale et humaine) - UMR 6552, F-35000 Rennes, France

4 CNRS, Univ Rennes, Normandie Univ, EthoS (Éthologie animale et humaine) - UMR 6552, F-35380 Paimpont, France

*Corresponding author

E-mail: amelie.catala@univ-rennes1.fr

Among our literature search, 9 articles corresponded to case studies and we summed up 4 of them here to provide additional paths of thinking.

Differing from survey methods, some authors [1] monitored two patients with their "seizure dogs" using continuous computer-assisted EEG in an Epilepsy Care Unit. Results for the first patient were unclear about alerting abilities of the dog. Indeed, he had four seizures while awake and four while sleeping. The SAD was reported as sleeping through seven of these but alerted 2 seconds before the eighth seizure. For other epileptic events, the dog awoke during the seizure and responded to it. For the second patient, the dog alerted 7 minutes prior the only seizure it could see (i.e. being physically present at this moment). Nevertheless, this patient was diagnosed with non-epileptic seizures as there was no EEG change with the seizure. Authors assumed that the warning behavior of the dog could had triggered the non-epileptic seizure.

Other studies in which dogs alert to PNES (though persons thought experiencing epileptic seizures) have been reported. For example, one [2] described the case of a dog said to alert and respond to

seizures of its owner by laying on her across its chest prior to and during seizures and fetched help from neighbors after seizures. The dog also responded by the same way to her husband's seizures although her type of seizure was unclear and no studied here. Video EEG telemetry led to PNES diagnosis for the women patient. Unfortunately, the dog was not present during the monitoring and it is unknown if the recorded events were typical of the patient's seizures.

Following these works where PNES were implied, a study [3] examined 6 patients from their center with "seizure response service dogs". They reported that SRD alerted and/or responded to non-epileptic seizures for 4 patients. In addition to demonstrate that an accurate diagnosis is required for persons asking for seizure dogs, this work combined with others highlighted the question of the dog's seizure discrimination abilities and of the appropriate training. Indeed, though it was not reported here whether they were specially trained dogs, a review [4] stated that it could be linked to the use of actors that would simulate seizures as part of the dogs training program. Then the fact that dog would alert to PNES would not be surprising.

Finally, in a case study [5], it has been reported that a pet dog spontaneously learned to alert prior the onset of seizure of his owner. Authors said that "this has been confirmed by prolonged ambulatory video EEG". Although details were missing, this is another report (and the most recent) stating that pet dogs would be able to predict seizures.

Table A: List of the twenty-three studies dealing with seizure-dogs and excluded due to lack of quantitative results

First author	Year	Reference
Strong	1999	[6]
Strong	2000	[7]
Brown	2001	[8]
Lawson	2004	[9]
Flegg	2005	[10]
Ortiz	2005	[1]
Doherty	2007	[2]
Krauss	2007	[3]
Litt	2007	[11]
Spencer	2007	[12]

Kirton	2007	[13]
Mezösi	2009	[14]
Plowman	2009	[15]
Di Vito	2010	[16]
Brown	2011	[4]
Wells	2012	[17]
Lyons	2014	[5]
Freeman	2015	[18]
Jory	2016	[19]
Stace	2016	[20]
Ulate-Campos	2016	[21]
Zeagler	2016	[22]
Burton	2017	[23]

References

1. Ortiz R, Liporace J. “Seizure-alert dogs”: Observations from an inpatient video/EEG unit. Epilepsy Behav. 2005;6: 620–622. doi:10.1016/j.yebeh.2005.02.012

2. Doherty MJ, Haltiner AM. Wag the dog: skepticism on seizure alert canines. Neurology. 2007;68: 309. doi:10.1212/01.wnl.0000252369.82956.a3

3. Krauss GL, Choi JS, Lesser RP. Pseudoseizure dogs. Neurology. 2007;68: 308–309. doi:10.1212/01.wnl.0000250345.23677.6b

4. Brown SW, Goldstein LH. Can seizure-alert dogs predict seizures? Epilepsy Res. 2011;97: 236–242. doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.10.019

5. Lyons P, Bodamer M, Lyons E, Harry L. Seizure alert dog as an effective seizure detection device in refractory symptomatic localisation related epilepsy: a case report. Epilepsy Curr. 2014;14: 1535–7597.

6. Strong V, Brown SW, Walker R. Seizure-alert dogs — fact or fiction? Seizure. 1999;8: 62–65. doi:10.1053/seiz.1998.0250

7. Strong V, Brown SW. Should people with epilepsy have untrained dogs as pets? Seizure. 2000;9: 427–430. doi:10.1053/seiz.2000.0429

8. Brown SW, Strong V. The use of seizure-alert dogs. Seizure. 2001;10: 39–41. doi:10.1053/seiz.2000.0481

9. Lawson SW, Wells D, Strong V. Using support dogs to inform assistive technology: towards an artificial seizure alert system. 2004. Available: https://pure.qub.ac.uk/portal/en/publications/using-support-dogs-to-inform-assistive-technology-towards-an-artificial-seizure-alert-system(056de4dc-1eb5-4290-991a-a47d9e8fa9f6).html

10. Flegg PJ. Seizure-alerting and -response behaviors in dogs living with epileptic children. Neurology. 2005;64: 581; author reply 581.

11. Litt B, Krieger A. Of seizure prediction, statistics, and dogs: a cautionary tail. Neurology. 2007;68: 250–251. doi:10.1212/01.wnl.0000255912.43452.12

12. Spencer DC. Understanding seizure dogs. Neurology. 2007;68: E2-3. doi:10.1212/01.wnl.0000255054.50937.13

13. Kirton A. PSEUDOSEIZURE DOGS. Neurology. 2007;68: 2045. doi:10.1212/01.wnl.0000268590.95483.74

14. Mezősi T, Pallos A, Komondi P, Topál J. Is it reasonable to forbid the use of guide dogs for the blind as predictors of epileptic seizures? A case report. J Vet Behav Clin Appl Res. 2009;4: 85. doi:10.1016/j.jveb.2008.09.038

15. Plowman. "Okay girl, it's up to you": a case study of the use of a seizure alert dog to improve the wellbeing of a student with epilepsy [Internet]. 2009 [cited 13 Jan 2017]. Available: https://www.researchgate.net/publication/27484097_Okay_girl_it's_up_to_you_a_case_study_of_the_use_of_a_seizure_alert_dog_to_improve_the_wellbeing_of_a_student_with_epilepsy

16. Di Vito L, Naldi I, Mostacci B, Licchetta L, Bisulli F, Tinuper P. A seizure response dog: video recording of reacting behaviour during repetitive prolonged seizures. Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape. 2010;12: 142–145. doi:10.1684/epd.2010.0313

17. Wells DL. Dogs as a diagnostic tool for ill health in humans. Altern Ther Health Med. 2012;18: 12–17.

18. Freeman WD, Vatz KA. The Future of Health Care: Going to the Dogs? Front Neurol. 2015;6. doi:10.3389/fneur.2015.00087

19. Jory C, Shankar R, Coker D, McLean B, Hanna J, Newman C. Safe and sound? A systematic literature review of seizure detection methods for personal use. Seizure. 2016;36: 4–15. doi:10.1016/j.seizure.2016.01.013

20. Stace LB. Welcoming max: Increasing pediatric provider knowledge of service dogs. Complement Ther Clin Pract. 2016;24: 57–66. doi:10.1016/j.ctcp.2016.05.005

21. Ulate-Campos A, Coughlin F, Gaínza-Lein M, Fernández IS, Pearl PL, Loddenkemper T. Automated seizure detection systems and their effectiveness for each type of seizure. Seizure. 2016;40: 88–101. doi:10.1016/j.seizure.2016.06.008

22. Zeagler C, Zuerndorfer J, Lau A, Freil L, Gilliland S, Starner T, et al. Canine Computer Interaction: Towards Designing a Touchscreen Interface for Working Dogs. Proceedings of the Third International Conference on Animal-Computer Interaction. New York, NY, USA: ACM; 2016. pp. 2:1–2:5. doi:10.1145/2995257.2995384

23. Burton A. What about a seizure-alert dog? Lancet Neurol. 2017;16: 265–266. doi:10.1016/S1474-4422(17)30050-9

2. Figure Prisma Checkist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	1
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	2
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	5
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	5
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	5
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	5
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	5
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	5
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	5
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	5
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	6
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	6

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	22
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	6
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	6
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	11
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	11
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	-
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	11
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	13
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	13
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	13
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	23

3. Autorisation du Comité de Protection des Personnes

Comité de Protection des Personnes SUD MÉD TERRANÉE

PRÉSIDENT : PHILIPPE BABE
VICE-PRÉSIDENTE : PATRICK CHICHE
SECRÉTAIRE GENERAL : JOCELYN GAL
TRESORIER : PIERRE TOULON

ASSISTANTE MEDICO-ADMINISTRATIVE - INGENIEURE QUALITE : MARIE-FRANÇOISE DESCHAMPS

NICE, le 07/03/2019

TITRE DE L'ESSAI	RECHERCHES INTERVENTIONNELLES (A RISQUES MINIMES) : CARACTERISATION DES CRISES ET DE LEUR PREDICTION VIA VIDEO-EEG, OCULOMETRIE, FREQUENCE CARDIAQUE ET CHIEN D'ASSISTANCE			
PROMOTEUR	Université Rennes 1			
INVESTIGATEUR	Docteur Jean-Luc SCHAFF			
N° ENREGISTREMENT	2018-A01499-46			
Réf CPP	18.047		REFERENCE PROMOTEUR	EPIDOG
DEPOSE LES	25 et 29/05, 25/06, 09/07, 11/07 et 27/07/2018		RECEVABLE LE	/
PROTOCOLE	VERSION N°	1	Datée du	24/05/2018
RESUME	VERSION N°	1	Datée du	24/05/2018
NOTICE D'UTILISATION	VERSION N°	C 1.0.3	Datée du	10/2017 08/2018
DOCUMENTS D'INFORMATION	VERSION N°	2	Datée du	30 /08/2018
Le Comité a examiné les informations relatives à ce protocole référencé localement et nationalement ci-dessus relatif à			UNE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE (CAT 2)	

Au titre d'une demande d'avis concernant	☒ Projet initial	Dans le cadre de :	☐ Première soumission
			☒ Nouvelle soumission d'un projet modifié en réponse aux observations du CPP du 07/08/2018 déposée les 04/09/2018, 06/01/2019 et 06/03/2019

Etaient présents à la réunion :

Titulaires

Philippe BABE, Médecin, Spécialiste en Pédiatrie, 1er collège
Ingrid BERNARD, Psychologue, Ime collège
Benjamin BERTRAND, Pharmacien hospitalier, le, collège
Céline CASTA, Médecin généraliste, t° collège
Patrick CHICHE, Juriste, 2ème collège
Jocelyn GAL, Méthodologiste, 1er collège, à distance
Audrey GUILLOTIN, Avocate, Ime collège

Suppléants

Christelle BOCZEK, Pharmacien hospitalier, 1er collège
Olivier BOLLA, Avocat, Ime collège
Marie-Noelle FALEWEE, Médecin, r° collège
Céline MICHELON, Avocate, r° collège
Sylvie PROVILLE, Représentante des Associations et des Usagers du Système de Santé, 2ème collège
Nathalie ROCHET, Qualifiée en matière d'éthique, 2ème collège,

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES – SUD MEDITERRANEE V
C.H.U - HOPITAL DE CIMIEZ – CS 91179 - 06003 NICE CEDEX 1
TÉLÉPHONE : 04.92.03.44.09 - TÉLÉCOPIE : 04.92.03.44.10 –
E-MAIL : cppsudmediterranee@chu-nice.fr -
SITE INTERNET : http://cpp-sud-mediterranee-v.fr

DO/E/R2/R3/45/V12

Comité de Protection des Personnes

Projet de Recherche
Enregistré sous le numéro : 18.047

Ont participé à la délibération :

Titulaires

Philippe BABE, Médecin, Spécialiste en Pédiatrie, 1er collège
Ingrid BERNARD, Psychologue, Ime collège
Benjamin BERTRAND, Pharmacien hospitalier, Ie, collège
Céline CASTA, Médecin généraliste, t'' collège
Patrick CHICHE, Juriste, 2ème collège
Jocelyn GAL, Méthodologiste, 1er collège, à distance
Audrey GUILLOTIN, Avocate, Ime collège

Suppléants

Christelle BOCZEK, Pharmacien hospitalier, 1er collège
Olivier BOLLA, Avocat, Ime collège
Marie-Noelle FALEWEE, Médecin, r'' collège
Céline MICHELON, Avocate, r'' collège
Sylvie PROVILLE, Représentante des Associations et des Usagers du Système de Santé, 2ème collège
Nathalie ROCHET, Qualifiée en matière d'éthique, 2ème collège,

Le Comité a adopté la délibération suivante :

AVIS FAVORABLE

A la mise en œuvre de cette recherche sur la personne humaine considérant que les conditions de validité de la recherche, notamment celles définies dans l'article L. 1123-7 du Code de Santé Publique, étaient réunies. Le Comité a pris acte de l'invocation du secret défense pour la non-divulgation de certaines informations par le Promoteur de l'étude.

Nous vous demandons, conformément à la réglementation, de nous déclarer la date de début de l'étude le plus rapidement possible. Pour information, la validité de cet avis est de deux ans à compter de sa date d'émission.

Docteur Philippe BABE
Président du CPP SUD MEDITERRANEE V

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES - SUD MEDITERRANEE V
C.H.U - HOPITAL DE CIMIEZ – CS 91179 - 06003 NICE CEDEX 1
TELEPHONE : 04.92.03.44.09 - TELECOPIE : 04.92.03.44.10 -
E-MAIL : cppsudmediterranee@chu-nice.fr -
SITE INTERNET : http://cpp-sud-mediterranee-v.fr

DO/E/R2/R3/05/V12

4. Questionnaire ARTICLE 2

Enquête sur les chiens prédicteurs de crises d'épilepsie

L'association Handi'Chiens, l'université de Rennes 1 et le CNRS se sont associés pour développer une étude scientifique sur la relation entre les personnes épileptiques et leurs chiens.

En particulier, nous voulons savoir si certains chiens, et si oui lesquels, peuvent prédire l'arrivée d'une crise et de quelle façon.

Votre rôle est essentiel : y compris si votre chien n'alerte pas ou ne réagit pas aux crises, ce sont vos réponses (anonymisées) à ce questionnaire qui seront utilisées pour cette étude. Nous vous remercions donc par avance pour le temps que vous allez consacrer à ce projet, mais pas d'inquiétude, c'est assez rapide (5-15 minutes) !

Veuillez cocher la ou les cases appropriées et n'hésitez pas à ajouter des commentaires pertinents si vous ressentez le besoin de préciser votre réponse. Toutes vos réponses seront traitées de façon confidentielle et anonyme. Nous ferons un retour collectif sur les résultats de cette enquête. Merci de votre aide!

Il y a 50 questions dans ce questionnaire

Pour commencer

Vous diriez de votre chien qu'il : (plusieurs réponses possibles)

Cochez la ou les réponses

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Alerte les crises : il montre un ou des comportements inhabituels ou répétés avant l'arrivée d'une crise
- Répond aux crises : il montre un ou des comportements inhabituels ou répétés pendant ou après une crise
- Aucune des deux réponses précédentes
- Autre:

Veuillez cocher la ou les cases correspondantes : par exemple si votre chien n'a pas de comportement particulier d'alerte ou de réponse avant ou pendant vos crises, vous pouvez cocher la réponse : Aucune des deux réponses précédentes.

Si votre chien vous alerte et répond aux crises, veuillez alors cocher les deux réponses : Alerte les crises et Répond aux crises.

Si il ne fait que l'un ou l'autre, ne cochez que la case correspondante.

Chien d'alerte

Si votre chien "Alerte les crises", merci de remplir cette rubrique.

Si il "Répond aux crises" vous pouvez sauter cette rubrique pour aller directement

à la page suivante intitulée "Chien de réponse"

Si il ne présente pas de comportement particulier avant ou pendant les crises vous pouvez sauter ces rubriques pour aller directement à la page intitulée "Votre chien"

Si votre chien "Alerte les crises" et "Répond aux crises", merci de remplir les deux sections

[]Observez-vous souvent l'un de ces comportements quand il vous alerte ?
Cochez la ou les réponses

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- il aboie
- il lèche la main
- il pleure ou gémit
- il tourne autour
- il montre les dents
- il court
- il est anxieux
- il est agressif
- il vous fixe du regard
- il lèche le visage
- il a les oreilles basses
- il pose la patte sur vous
- il semble trop calme (hypoactif)
- il remue la queue
- il a les oreilles dressées
- il reste très proche de vous
- il vous renifle/flaire
- il fait des bonds
- il grogne
- il s'agite (hyperactif)
- il a la queue entre les pattes
- il va chercher un proche
- Autre:

Plusieurs choix sont possibles.

[]Est-t-il dans la même pièce que vous quand il commence à vous alerter ?
Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Oui mais pas systématiquement
- Non
- Autre

]Vous regarde t-il systématiquement quand il exprime ces comportements d'alerte?
Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non
- Ne sait pas
- Autre

[]Est-ce que vos proches observent ces mêmes comportements avant une crise ?
Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non
- Ne sait pas
- Autre

[]Qu'êtes-vous généralement en train de faire quand ces comportements « d'alerte » surviennent ?
Cochez la ou les réponses

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Vous êtes en train de le regarder
- Vous êtes en train de le toucher
- Vous êtes en train de lui parler
- Vous n'êtes pas en contact avec lui
- Autre:

Plusieurs réponses possibles.
[]Si vous êtes généralement en contact avec lui, pouvez vous décrire ce qui se passe en donnant un exemple ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]Votre chien a commencé à vous alerter dès :
Cochez la ou les réponses

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Le premier jour
- La première semaine
- Un mois
- Quelques mois
- Autre:

[]Avez-vous l'impression que votre chien vous prévient pour chacune des crises que vous faites ?
Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non
- Ne sait pas
- Autre

[]Est ce que vous avez remarqué des circonstances où votre chien ne vous alerte pas ou le fait moins souvent ?
Cochez la ou les réponses

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Nuit
- Obscurité
- Distance
- Sommeil du chien
- Barrière physique transparente (ex : porte fenêtre)
- Barrière physique opaque (ex : mur)
- Présence de fortes odeurs
- Présence de bruits
- Autre:

[]Combien de temps avant la crise votre chien montre-t-il ces comportements d'alerte ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

(En secondes, minutes ou heures avant)

[]Est-ce que ce temps varie d'une crise à l'autre ou reste-il généralement le même ?

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui, il est variable
- Non, c'est toujours avec le même laps de temps qu'il alerte
- Autre

[]Vous fiez vous à son comportement pour gérer vos crises ?

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui systématiquement
- Oui de temps en temps
- Non
- Autre

[]En profitez-vous pour ?

Cochez la ou les réponses

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Vous mettre en sécurité (position assise/couchée..)
- Prendre des médicaments
- Alerter vos proches
- Autre:

[]Si vous vous fiez à son comportement pour gérer vos crises, à quel point le faites vous?

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

De 1 : Jamais, pour aucune crise à 5 : Toujours, pour chaque crise

[]Pourriez vous donner un exemple de ce qu'il se passe avant, pendant et après une crise "type" ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

Tous les détails auxquels vous penserez pourront nous aider !

Chien de réponse

Cette rubrique porte sur les comportements de réponse de votre chien.

[]A quel moment de la crise votre chien réagit ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]Son ou ses comportement(s) de réponse se terminent :

Cochez la ou les réponses

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Avant la fin de la crise
- Vers la fin de la crise
- Après la fin de la crise
- Autre:

[]Est-ce qu'il réagit à toutes les crises ?

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non
- Ne sait pas
- Autre

[]Quels sont les comportements qui reviennent fréquemment quand il réagit ?

Cochez la ou les réponses

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- il aboie
- il lèche la main
- il pleure ou gémit
- il tourne autour
- il montre les dents
- il court
- il est anxieux
- il est agressif
- il vous fixe du regard
- il lèche le visage
- il a les oreilles basses
- il pose la patte sur vous
- il semble trop calme (hypoactif)
- il remue la queue
- il a les oreilles dressées
- il reste très proche de vous
- il vous renifle/flaire
- il fait des bonds
- il grogne
- il s'agite (hyperactif)
- il a la queue entre les pattes
- il va chercher un proche
- Autre:

Plusieurs réponses sont possibles.

Votre chien

Cette rubrique porte sur les caractéristiques de votre chien.

[]Quel est son nom ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]Quel est son âge ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]Vivez-vous toujours avec lui ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]A quelle date l'avez vous eu ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]A quel âge est-il arrivé chez vous ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]D'où vient-il (association, éleveur professionnel/particulier, refuge…) ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]Est-ce un mâle ou une femelle ? Est il stérilisé ?

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Femelle non stérilisée
- Mâle non stérilisé
- Femelle stérilisée
- Mâle stérilisé

[]De quelle race (ou type de croisement) est-il ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]Dans quelle catégorie se classe votre chien ?

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Moins de 5kg
- Entre 5kg et 10kg
- Entre 10kg et 20kg
- Entre 20kg et 30kg
- Entre 30kg et 50kg
- Plus de 50kg

[]En général, comment décririez-vous son tempérament ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]En moyenne sur une journée (24h), combien de temps passez-vous avec/à proximité (même pièce ou pièce voisine) de lui ?

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Entre 0 et 6h
- Entre 6h et 12h
- Entre 12h et 18h
- Entre 18h et 24h

[]Etes-vous l'interlocuteur privilégié du chien pour :
Cochez la ou les réponses

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- L'alimentation
- Les sorties
- L'éducation
- Autre:

[]Le chien a-t-il été acquis pour vous-même ou un autre membre de la famille (si oui, lequel) ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

L'épilepsie et vous

Cette rubrique porte sur vos expériences avec l'épilepsie.

[]Depuis combien de temps êtes vous atteint d'épilepsie? (Date de la première crise ? Date du diagnostic ?)

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]En connaissez-vous la cause?
Cochez la ou les réponses

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Symptomatique
- Cryptogénique
- Idiopathique
- Ne sait pas
- Autre:

[]Quel(s) type(s) de crise avez-vous ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

Vous pouvez vous aider de l'image ci-jointe

pour répondre :

[]Quelle est la durée moyenne des crises (en secondes ou minutes) :

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]Quelle est fréquence des crises actuellement et/ou en général (nombre de crises par jour/semaine/mois) :

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]Y a-t-il un déclencheur connu aux crises ?
Cochez la ou les réponses

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Lumière clignotante
- Bruits
- Chaleur
- Autre:

[]Vos crises apparaissent-elles à un moment particulier de la journée ? Si oui pouvez-vous préciser ?
Cochez la ou les réponses

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Au réveil
- Le matin
- L'après midi
- En journée
- Pendant la nuit
- Lors du sommeil
- Autre:

[]Ressentez-vous une ou des auras ? Si oui pouvez-vous préciser ? :

Veuillez écrire votre réponse ici :

Les auras sont une ou des sensation(s) qui semble(nt) précéder la crise, ex : goût dans la bouche, sensations au niveau du ventre, de la tête, bruit blanc..

[]Vous arrive-t-il de sentir venir vos crises ? Si oui, à quelle fréquence ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]Quels médicaments prenez-vous actuellement ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]Avez-vous un autre type de traitement ?
Cochez la ou les réponses

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Non
- Stimulation du nerf vague
- Diète cétogène
- Chirurgie
- Autre:

[]Votre épilepsie est-elle :
Cochez la ou les réponses

Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Pharmaco-sensible
- Pharmaco-dépendante
- Pharmaco-résistante
- Ne sait pas
- Autre:

Pharmaco-sensible : les crises disparaissent assez rapidement après la mise en route du traitement

Pharmaco-dépendante : les crises deviennent rares, survenant dans certaines circonstances (oublis du traitement, manque de sommeil..) ou disparaissent mais

récidivent lors de toute tentative d'arrêt du traitement

Pharmaco-résistante : les crises perdurent ou s'aggravent malgré le traitement, il n'y a pas de traitement qui s'avère efficace.

Vous

[]Nom et Prénom :

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]Quelle est votre date de naissance ?

Veuillez entrer une date :

[]Vous êtes :
Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Un homme
- Une femme
- Autre

[]Quel est votre pays de résidence ?

Veuillez écrire votre réponse ici :

[]Contact (mail ou numéro de téléphone) :

Veuillez écrire votre réponse ici :

Votre réponse a bien été enregistrée, les résultats seront anonymisés et traités de façon confidentielle. Merci pour votre aide!

Envoyer votre questionnaire.
Merci d'avoir complété ce questionnaire.

5. Matériel supplémentaire ARTICLE 3

Supplementary Information: Dogs demonstrate the existence of an epileptic seizure odour in humans

Amélie Catala, Marine Grandgeorge, Jean-Luc Schaff, Hugo Cousillas, Martine Hausberger, Jennifer Cattet

Table S1: Dogs performances. Latency, sensitivity and specificity for 5 dogs evaluated for representative results. Calculation of p value assumed binomial distribution probability of success = 0.14 and trials = 9 per dog. Total samples presented to each dog = 63. FN : false negative, FP false positive, TN true negative, TP true positive.

DOGS	LATENCY IN SEC (MEAN±SD)	TOTAL SAMPLES	N (FN)	N (FP)	N (TN)	N (TP)	SENSITIVITY (%)	SPECIFICITY	BINOMIAL TEST P VALUE
CASEY	8.2 ±2.4	63	0	0	54	9	100	100	$<1E^{-5}$
DODGER	7.5 ±2.4	63	0	0	54	9	100	100	$<1E^{-5}$
LANA	12.8 ±4.1	63	3	3	51	6	67	95	$4E^{-4}$
ZOEY	9.1 ±4.0	63	0	0	54	9	100	100	$<1E^{-5}$
ROO	8.6 ±5.2	63	3	3	51	6	67	95	$4E^{-4}$
TOTAL		315	6	6	276	39	86,8	98	----

Table S2: Name, sex, age, breed and training information of dogs.

DOGS	SEX	AGE (YEARS)	BREED	SESSIONS	REPETITIONS
CASEY	F	2	Golden - Labrador retriever mix	37	786
DODGER	M	2	Labrador retriever mix	28	585
LANA	F	2	Border collie mix	-	-
ZOEY	F	3,5	Chesapeake bay retriever mix	30	452

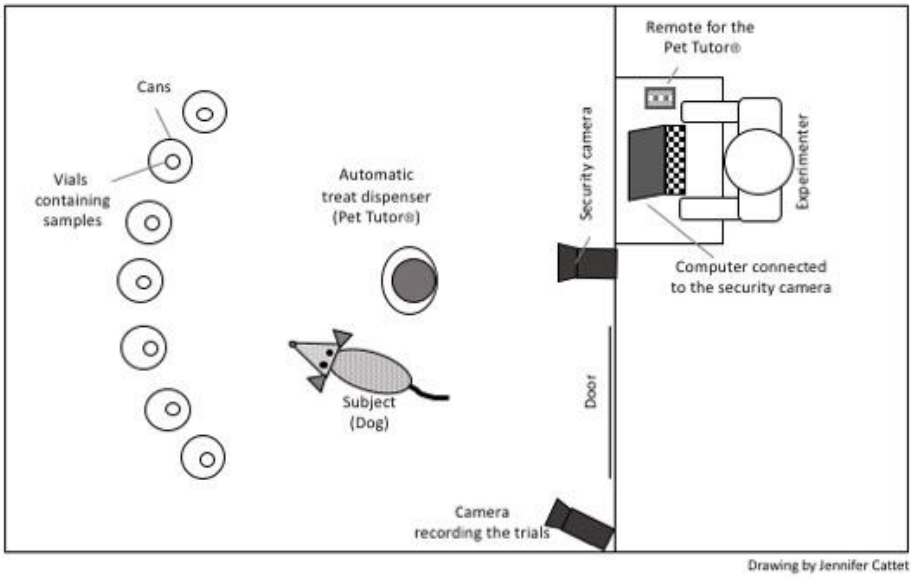
ROO	M	5	Dachshund - shepherd mix	Australian	-	-

A session implied olfaction task whatever sample type (anxiety, diabetes or epilepsy), a repetition was counted each time the dog was rewarded.

Table S3: Patients informations

Patient	Sexe	Age (years)	Cause of epilepsy	Epilepsy type
A	Female	17	Rasmussen syndrome	Continuous simple partial seizures and temporal lobe complex partial seizure
B	Female	14	Cerebral malformations (dysplasia)	Frontal lobe complex partial seizure
C	Female	15	Cerebral malformations (dysplasia)	Frontal lobe complex partial seizure
D	Female	17	Cerebral malformations (nodular heterotopia)	Temporal lobe complex partial seizure
E	Female	11	Ring Chromosome 20	Temporal lobe complex partial seizure

Figure S1: Room layout for testing SADs



6. Liste de publications et communications

Publications

Publications dans des revues internationales avec comité de lecture

Catala, A., Grandgeorge, M., Schaff, J. L., Cousillas, H., Hausberger, M., & Cattet, J. (2019). Dogs demonstrate the existence of an epileptic seizure odour in humans. Scientific Reports, 9(1), 4103.

Catala, A., Cousillas, H., Hausberger, M., & Grandgeorge, M. (2018). Dog alerting and/or responding to epileptic seizures: A scoping review. PloS one, 13(12), e0208280.

Catala, A., Mang, B., Wallis, L., & Huber, L. (2017). Dogs demonstrate perspective taking based on geometrical gaze following in a Guesser–Knower task. Animal cognition, 20(4), 581-589.

Publications en révision ou soumises

Catala, A., Levasseur-Garcia, C., Pagès, M., Schaff, J.L., Till, U., Vitola Pasetto, L., Hausberger, M., Cousillas, H., Violleau, F. & Grandgeorge, M. Scent of epilepsy : prediction and detection of human seizures through SIFT-MS chemometric data.

Manuscrits en préparation

Catala, A., Latour, P., Cousillas, H., Hausberger, M., Grandgeorge, M. Is there a profile of spontaneous Seizure-Alert pet dogs? A survey of French people with epilepsy.

Catala, A., Grandgeorge, M., Schaff, J.L., Cousillas, H., Hausberger, M. Olfactory exploration of epilepsy scent by pet dogs

Catala, A., Deniau, U., Hausberger, M., Grandgeorge, M. Effect of trained seizure-dog on quality of life, seizure intensity and frequency: a preliminary study.

Catala, A., Grandgeorge, M., Hausberger, M., Cousillas, H. Seizure-alerting behaviours of service and pet dogs owned by an epileptic person: prospective pilot and proof of concept study from a video-EEG recorded at home.

Communications

Communications orales dans des colloques internationaux

Catala, A., Cousillas, H., Hausberger, M., & Grandgeorge, M.; Service dogs for persons with epilepsy, a systematic literature review ; Congress of the International Society for Applied Ethology (ISAE), Charlottetown, Prince Edward Island (Canada). July 30th - August 3rd, 2018.

Catala, A., Huber, L.; Dogs demonstrate visual perspective taking in the guesser knower task ; 35th International Ethological Conference (IEC), Estoril, (Portugal). July 30th - August 4, 2017

Communications affichées dans des colloques internationaux

Catala, A., Cousillas, H., Hausberger, M., & Grandgeorge, M.; Service dogs for epileptic people, a systematic review ; Canine Science Forum, Budapest (Hongrie). June 3rd – June 6, 2018

Communications orales dans des colloques nationaux

Catala, A., Grandgeorge, M., Schaff, J. L., Cousillas, H., Hausberger, M., & Cattet, J. ; Des chiens entraînés démontrent l'existence d'une odeur associée aux crises d'épilepsie. ; Journées annuelles de la SFECA, Rennes. 19-21 Juin 2018.

Communications affichées dans des colloques nationaux

Catala, A., Cousillas, H., Hausberger, M., & Grandgeorge, M.; Service dogs for epileptic people, a systematic review ; Journées scientifiques de l'ED BS UBL, Rennes. 12-13 Décembre 2018

Titre : Caractérisation et modalités d'entrainement de chiens d'assistance pour aide aux personnes épileptiques

Mots clés : chien - épilepsie – chien d'alerte – prédiction – détection – composés organiques volatils

Résumé : Le chien d'aide pour les personnes a fait l'objet de peu d'études. Pourtant, plusieurs anecdotes rapportent les capacités de détection, voire de prédiction de chiens, qu'ils soient entrainés ou de compagnie. Au travers d'une revue de littérature, il est apparu qu'il y a un manque de données important, que les quelques données existantes sont peu fiables (i.e. issues de questionnaires rétrospectifs majoritairement) et ne permettent pas de conclure sur l'existence réelle de ces capacités ni sur leur fonctionnement, l'entrainement adéquat, la personne susceptible d'en bénéficier ou le profil de chien les présentant. Cette recherche vise à explorer le phénomène du chien d'aide pour personne épileptique afin de compléter significativement les connaissances actuelles. Nos résultats montrent qu'il ne semble pas y avoir un profil spécifique de chien d'alerte, en dehors de caractéristiques comportementales. De même les caractéristiques dépendantes de la personne ou de l'épilepsie ne semblent pas influer sur la capacité d'alerte des chiens. Ceci se trouve conforté par le fait qu'il semble y avoir une signature olfactive de l'épilepsie, discriminée d'autres contextes par le biais de i) chiens entrainés, ii) chiens de compagnie et iii) SIFT-MS. Ainsi, nous montrons qu'il existe une odeur associée à la crise d'épilepsie, quelle qu'en soit la cause ou le type. Les données issues d'analyses chimiques montrent aussi que cette odeur est présente avant la crise, ce qui va dans le sens des capacités de prédiction rapportées des chiens, et ouvre la voie à d'efficaces systèmes de prédiction de crises d'épilepsie. Nous allons également dans le sens d'une amélioration de la qualité de vie de la personne après obtention d'un chien d'aide pour l'épilepsie. Enfin, nous proposons un développement méthodologique visant, in fine, à permettre d'évaluer en vidéo-électroencéphalographie les capacités des chiens à alerter les crises d'épilepsie, sur une base d'enregistrements en contexte familier. Au final, ces travaux apportent des résultats originaux permettant de redécouvrir l'épilepsie à partir d'observations rapportées chez des chiens et d'éclaircir différents aspects centraux liés aux chiens d'aide pour les personnes épileptiques.

Title :. Characterization and training methods for service dogs helping people with epilepsy

Keywords : dog – epilepsy – seizure alert dog – prediction – detection – volatile organic compounds

Abstract : The assistance dog for persons with epilepsy has been the subject of few studies. However, several anecdotes report detection and even prediction skills of dogs, whether trained or companion dogs. Through a literature review, it appeared that there is a significant lack of data. In addition, the few existing data are unreliable (i.e. from retrospective questionnaires mostly) and do not allow to conclude on the real existence of these abilities, nor on their functioning, the adequate training, the person likely to benefit from them or the dog profile presenting them. This research aims to explore the phenomenon of seizure-dog in order to significantly supplement current knowledge. Our results show that there does not seem to be a specific alert dog profile, apart from behavioural characteristics. Similarly, characteristics dependent on the person or epilepsy do not seem to affect the alerting ability of dogs. This is reinforced by the fact that there seems to be an olfactory signature of epilepsy, discriminated in other contexts through i) trained dogs, ii) companion dogs and iii) SIFT-MS. Thus, we show that there is a smell associated with epilepsy, whatever the cause or type. Data from chemical analyses also show that this odour is present before the seizure, which is in line with the reported predictive abilities of dogs and paves the way for effective systems for predicting epileptic seizures. In addition, our results suggest an improvement in the person's quality of life after obtaining an assistance dog. Finally, we propose a methodological development aimed, ultimately, at evaluating in video-electroencephalography the ability of dogs to alert people to epileptic seizures, on the basis of records in a familiar environment. In the end, these studies provide original results that allow to rediscover epilepsy from reported observations of dogs and to clarify various central aspects related to assistance dogs for people with epilepsy.