



**HAL**  
open science

## Détection du SARS-CoV2 par l'olfaction canine : mise en place et application du projet

Quentin Muzzin

► **To cite this version:**

Quentin Muzzin. Détection du SARS-CoV2 par l'olfaction canine : mise en place et application du projet. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03970661

**HAL Id: dumas-03970661**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03970661v1>**

Submitted on 2 Feb 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2022

# DÉTECTION DU SARS-COV2 PAR L'OLFACTION CANINE : MISE EN PLACE ET APPLICATION DU PROJET

## THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

## DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 27 juin 2022

par

**Quentin, Justin, Fabien MUZZIN**

sous la direction de

**Pr Dominique GRANDJEAN**

### JURY

<b>Président du jury :</b>	<b>M. Loïc DESQUILBET</b>	Professeur à l'EnvA
<b>Directeur de thèse :</b>	<b>M. Dominique GRANDJEAN</b>	Professeur à l'EnvA
<b>Examinatrice 1 :</b>	<b>Mme Sophie LE PODER</b>	Professeure à l'EnvA



**Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire**



Version du 8 février 2022

**Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR**

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

**Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV**

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Benckekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambroun	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guélin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Mauffré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespouilhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP



# Remerciements

**Au Président du Jury de cette thèse, Professeur à l'EnvA,**

Pour votre patience, votre pédagogie, et vos conseils durant cette aventure. Pour avoir accepté de présider ce travail.

Hommages respectueux et sincères remerciements.

**A M. Dominique GRANDJEAN, Professeur à l'EnvA,**

Pour m'avoir accepté dans votre équipe puis encadré et soutenu dans ce projet de thèse. Grâce à vous j'ai pu connaître le monde du chien de travail avec lequel je vais évoluer dans la suite de ma carrière.

Hommages respectueux et très sincères remerciements.

**A Mme Sophie Le Poder, Professeure à l'EnvA,**

Pour avoir accepté d'être l'examinatrice de cette thèse.

Hommages respectueux et sincères remerciements.



# Table des matières

---

Liste des figures.....	3
Liste des tableaux .....	7
Liste des abréviations.....	9
Introduction .....	11
<b>Première partie - Étude bibliographique : Le nez du chien, un organe spécialisé et intérêts de l'utilisation de l'odorat pour le suivi des maladies humaines : un atout pour le concept One Health .....</b>	<b>13</b>
1. Les bases physiologiques de l'odorat du chien.....	13
A. <i>La perception de l'odeur par l'intermédiaire d'un courant d'air dans les cavités nasales.....</i>	<i>13</i>
a. Les bases de l'anatomie nasale canine .....	13
b. Une anatomie nasale spécialisée dans l'olfaction .....	22
c. Un comportement adapté à l'olfaction.....	22
B. <i>L'activation des récepteurs olfactifs par les molécules odorantes dans l'épithélium olfactif .....</i>	<i>23</i>
a. Les systèmes olfactifs présents chez le chien .....	23
b. Les récepteurs olfactifs .....	25
C. <i>La transduction du message issu de la stimulation des récepteurs olfactifs vers le bulbe olfactif sous la forme d'un message électrique .....</i>	<i>32</i>
a. La transduction du message .....	32
b. Les particularités du bulbe olfactif chez le chien .....	35
c. Du bulbe olfactif vers le cortex piriforme .....	35
d. La mémorisation d'une odeur.....	38
2. Les facteurs altérant l'odorat du chien et l'éducation au cœur des performances olfactives .....	38
A. <i>Le choix de la race.....</i>	<i>38</i>
a. Les races sélectionnées pour le travail olfactif .....	38
b. Vers une sélection de la génétique olfactive ? .....	39
c. Ou vers le clonage des meilleurs chiens de détection .....	40
d. L'influence de l'âge et du sexe .....	41
e. Le microbiome : un nouvel élément dans l'olfaction ?.....	41
B. <i>L'éducation du chien .....</i>	<i>41</i>
a. Le renforcement positif au cœur de l'éducation du chien pour une meilleure efficacité .....	41
b. Laisser du temps au chien entre les différentes phases d'entraînement .....	44
c. L'amélioration des capacités des chiens au cours de l'entraînement.....	45
d. La connaissance préalable de l'odeur.....	45
e. La détection de l'odeur simple ou via un complexe d'odeurs ainsi que sa concentration.....	46
f. Les altérations possibles de la performance du chien dues au maître.....	46
C. <i>Comment maintenir les performances olfactives des chiens.....</i>	<i>48</i>
a. Impact du changement de maître .....	48
b. Le maintien des capacités olfactives et les altérations possibles.....	49
D. <i>Les composés organiques volatils au cœur de la démarche.....</i>	<i>51</i>
a. Un grand nombre de COV dans l'organisme .....	51
b. Des COV produits spécifiquement par les pathogènes.....	52
c. L'intérêt des chiens dans la détection de ces COV .....	53
d. Le SARS-CoV2 a-t-il une odeur pouvant être détectée par les chiens ?.....	54
<b>Deuxième partie : étude expérimentale : la détermination de la sensibilité et de la spécificité des chiens pour la détection du SARS-CoV2.....</b>	<b>57</b>
1. Introduction .....	57
2. La mise en évidence de la détectabilité du SARS-CoV2 .....	57
A. <i>Matériel et méthode .....</i>	<i>57</i>
a. Le choix des échantillons axillaires .....	57

b. Les critères de recrutement .....	60
c. La méthode de prélèvement des échantillons .....	61
d. La conservation des échantillons .....	62
e. L'éducation des chiens pour nos études .....	63
B. <i>Les résultats</i> .....	69
a. L'analyse statistique et le nombre d'échantillons récoltés .....	69
b. Résultats des chiens .....	69
C. <i>Discussion</i> .....	71
3. Une première détermination de la sensibilité aux Emirats Arabes Unis .....	72
A. <i>Matériel et méthode spécifiques à cette étude</i> .....	72
a. Les hôpitaux de provenance des échantillons .....	72
b. Les chiens utilisés dans l'étude .....	72
c. Le matériel utilisé .....	74
d. Le déroulé des séances de validation .....	74
B. <i>Résultats</i> .....	75
a. Analyse statistique .....	75
b. Nombre de prélèvements .....	76
c. Calcul des sensibilités générales .....	78
d. Calcul des sensibilités comparées .....	81
C. <i>Discussion</i> .....	83
4. La détermination des paramètres intrinsèques par une expérience en double aveugle .....	84
A. <i>Matériels et méthode spécifique</i> .....	84
a. Lieux de provenance des prélèvements .....	84
b. Données répertoriées .....	84
c. Prélèvements utilisés .....	86
d. Chiens utilisés dans cette étude .....	87
e. Lieux de formation, de validation et déroulé de la validation .....	89
B. <i>Résultats</i> .....	91
a. Analyse statistique .....	91
b. Résultats de l'étude .....	92
C. <i>Discussion</i> .....	94
<b>Conclusion</b> .....	<b>97</b>
<b>Liste des références bibliographiques</b> .....	<b>99</b>
<b>Annexe 1 : Localisations chromosomales des OR des chiens (Quignon <i>et al.</i>, 2005)</b> .....	<b>107</b>
<b>Annexe 2</b> .....	<b>109</b>
<b>Annexe 3</b> .....	<b>110</b>
<b>Annexe 4</b> .....	<b>111</b>

# Liste des figures

---

Figure 1 Les différents types de morphologie de crâne : brachycéphale (à gauche), mésocéphale (au milieu) et dolicocephale (à droite) (Evans et de Lahunta, 2013) .....	14
Figure 2 Os de la face (Evans et de Lahunta, 2013).....	15
Figure 3 Section sagittale du septum nasal (Evans et de Lahunta, 2013).....	15
Figure 4 Les ligaments et cartilages du nez du chien (Evans et de Lahunta, 2013).....	16
Figure 5 Les muscles de la tête du chien (Barone, 1976a) .....	17
Figure 6 Coupe sagittale des cavités nasales (Barone, 1976b) .....	18
Figure 7 Les cornets et méats nasaux du chien (Evans et de Lahunta, 2013) .....	19
Figure 8 Coupe sagittale de la tête osseuse d'un chien (Barone, 1976b) .....	20
Figure 9 Topographie des nerfs crâniens (Barone, 1976c) .....	21
Figure 10 Nerfs de la cavité du nez du chien (Barone, 1976c).....	22
Figure 11 Schéma de l'organisation des voies olfactives (Jezierski <i>et al.</i> , 2016) .....	24
Figure 12 Localisation de l'organe voméronasal ainsi que de l'épithélium olfactif principal chez le chien (Jendryn <i>et al.</i> , 2021) .....	25
Figure 13 Représentation d'un OR, une protéine G (Buck et Axel, 1991) .....	26
Figure 14 Le polymorphisme des gènes codant les OR (Robin <i>et al.</i> , 2009).....	28
Figure 15 Caractéristiques des gènes étudiés dans l'étude de Tacher <i>et al.</i> , 2005.....	29
Figure 16 Effet de la molécule sur l'activité de l'OR (Araneda <i>et al.</i> , 2000) .....	30
Figure 17 Répartition des OR par zone (Sullivan <i>et al.</i> , 1996) .....	31
Figure 18 La combinaison des récepteurs olfactifs activés par une molécule va permettre de caractériser l'odeur (Buck et Bargmann, 2012).....	33
Figure 19 Schéma des connexions synaptiques dans les glomérules du bulbe olfactif (Buck et Bargmann, 2012).....	33
Figure 20 Activation des glomérules en fonction de la concentration en molécules odorantes (Rubin et Katz, 1999).....	34
Figure 21 Inhibition latérale dans le bulbe olfactif (Yokoi <i>et al.</i> , 1995).....	35
Figure 22 Schéma récapitulant le trajet du message olfactif chez un chien (Buck et Bargmann, 2012) .....	37
Figure 23 Schéma général du trajet du message olfactif (Buck et Bargmann, 2012) .....	37

Figure 24 Résultats des chiens concernant un travail d'olfaction en fonction de la difficulté demandée (Polgár <i>et al.</i> , 2016).....	39
Figure 25 Proportion de chiens reçus en fonction du génotype concernant le gène codant un récepteur à l'ocytocine (Konno <i>et al.</i> , 2018).....	40
Figure 26 Scores au test de sélection de 6 chiens clonés et 4 chiens du groupe contrôle (Choi <i>et al.</i> , 2014).....	41
Figure 27 Concentration en cortisol post entraînement en fonction de la méthode d'éducation (Vieira de Castro <i>et al.</i> , 2020).....	42
Figure 28 Performance du binôme en fonction du groupe (Haverbeke <i>et al.</i> , 2010) .....	43
Figure 29 Importance de la récompense pour la performance des chiens de travail (Haverbeke <i>et al.</i> , 2008).....	43
Figure 30 Caractères du chien et du maître corrélés positivement aux performances (Hoummady <i>et al.</i> , 2016).....	44
Figure 31 Comparaison entre le temps mis par les chiens des deux groupes pour atteindre l'objectif souhaité (Meyer et Ladewig, 2008) .....	45
Figure 32 Le conditionnement pavlovien permet d'améliorer l'efficacité de l'entraînement (Hall <i>et al.</i> , 2014).....	46
Figure 33 L'effet du maître sur le choix du chien (Szetei <i>et al.</i> , 2003).....	47
Figure 34 Exemple de photographies utilisées pour l'expérience de Nagasawa <i>et al.</i> , 2011.....	48
Figure 35 Facteurs influençant le pronostic olfactif du chien (Jeziarski <i>et al.</i> , 2014) .....	48
Figure 36 Effet de la dexaméthasone à forte dose sur l'odorat des chiens (Ezeh <i>et al.</i> , 1992) .....	50
Figure 37 Effet de l'activité physique sur différents paramètres liés à l'olfaction (Gazit et Terkel, 2003) .....	51
Figure 38 Sensibilité et spécificité des COV en fonction de leur nombre (Meyer <i>et al.</i> , 2014).....	53
Figure 39 Données de l'expérience pour la détection du BVDV (T. C. Angle <i>et al.</i> , 2016) .....	55
Figure 40 Polymères inertes et filtres de la société Diag'nose (Grandjean <i>et al.</i> , 2020).....	58
Figure 41 Support d'échantillon utilisé dans nos études (Grandjean <i>et al.</i> , 2020).....	59
Figure 42 Eléments utilisés dans le cône d'olfaction.....	60
Figure 43 Feuille de consentement éclairé (Grandjean <i>et al.</i> , 2020).....	61
Figure 44 Survie du SARS-CoV en fonction du matériau (Lai <i>et al.</i> , 2005) .....	62
Figure 45 Fichier regroupant les informations des patients.....	63
Figure 46 Conduite en semi-libre.....	65

Figure 47 Ligne de cônes utilisée dans cette étude (Grandjean <i>et al.</i> , 2020).....	67
Figure 48 Résultats de l'étude d>IDEXX.....	68
Figure 49 Logiciel Epitools permettant la mesure des intervalles de confiance.....	69
Figure 50 Equipement porté par le maître lors des sessions .....	74
Figure 51 Chien marquant un prélèvement positif aux EAU .....	75
Figure 52 Corrélation entre le pourcentage d'identifications correctes durant la dernière phase d'entraînement et la sensibilité générale durant la phase de validation (Grandjean <i>et al.</i> , 2021) ...	80
Figure 53 Feuille de consentement et d'informations des patients.....	85
Figure 54 Support d'échantillon avec échantillon dans cette étude (Grandjean <i>et al.</i> , 2022).....	87
Figure 55 Leyko, Berger Belge Malinois utilisé dans cette étude .....	88
Figure 56 Jinko marquant un prélèvement positif .....	88
Figure 57 Feuille d'entraînement des chiens .....	89
Figure 58 Salle utilisée pour les sessions de validation (Grandjean <i>et al.</i> , 2022) .....	90
Figure 59 Table de la personne chargée de disposer les prélèvements et noter les résultats (Grandjean <i>et al.</i> , 2022).....	91

---



# Liste des tableaux

---

Tableau 1 Chiens utilisés dans l'étude.....	63
Tableau 2 Résultats des chiens en fonction du nombre de cônes vides (Grandjean <i>et al.</i> , 2020)..	70
Tableau 3 Résultats des chiens en fonction du nombre de présentations d'un échantillon aux chiens (Grandjean <i>et al.</i> , 2020).....	70
Tableau 4 Chiens présents pour cette deuxième étude (Grandjean <i>et al.</i> , 2021).....	73
Tableau 5 Données concernant le sexe et les hôpitaux de provenance des échantillons (Grandjean <i>et al.</i> , 2021) .....	76
Tableau 6 Données des patients (Grandjean <i>et al.</i> , 2021).....	77
Tableau 7 Caractéristiques et durée des prélèvements (Grandjean <i>et al.</i> , 2021).....	77
Tableau 8 Sensibilités des chiens lors de l'étape pré-validation (Grandjean <i>et al.</i> , 2021) .....	78
Tableau 9 Sensibilités des chiens pour cette étude (Grandjean <i>et al.</i> , 2021).....	79
Tableau 10 Résultats des chiens en fonction des symptômes (Grandjean <i>et al.</i> , 2021).....	81
Tableau 11 Base de données des patients de cette étude (Grandjean <i>et al.</i> , 2022) .....	86
Tableau 12 Chiens présents dans la troisième étude .....	87
Tableau 13 Caractéristiques des lignes de prélèvements utilisées durant les sessions de validation (Grandjean <i>et al.</i> , 2022).....	90
Tableau 14 Sensibilité générale des chiens de l'étude (Grandjean <i>et al.</i> , 2022) .....	92
Tableau 15 Sensibilités et spécificités après stratification sur les différents paramètres (Grandjean <i>et al.</i> , 2022) .....	93
Tableau 16 Suite du tableau précédent (Grandjean <i>et al.</i> , 2022).....	93
Tableau 17 VPP et VPN des chiens de cette étude (Grandjean <i>et al.</i> , 2022).....	94



# Liste des abréviations

---

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

BVDV : Bovine Viral Diarrhea virus

COV : Composé Organique Volatil

DOCA : Acétate de désoxycorticostérone

EAU : Emirats Arabes Unis

EnvA : Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

IC : Intervalle de confiance

IP3 : Inositol triphosphate

M/T : mitral/tufted

NSO : Olfactory Sensory Neuron : neurone sensoriel olfactif

OR : Olfactory Receptor : récepteur olfactif

ORF : Open Reading Frame

Ppb : part per billion = partie par milliard

Ppt : part per trillion

RD : Recherche de personnes ensevelies ou disparues

SARS-CoV2 : Severe Acute Respiratory Syndrome – Coronavirus 2

SDIS : Service Départemental d'Incendie et de Secours

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

VPN : Valeur Prédicative Négative

VPP : Valeur Prédicative Positive



# Introduction

---

Le SARS-CoV2 est un coronavirus qui a paralysé la quasi-totalité du globe à partir de 2020. Il s'agit d'un virus à l'origine de divers symptômes, essentiellement respiratoires. La maladie provoquée par ce virus peut aussi se traduire par d'autres types de symptômes comme des symptômes neurologiques : anosmie et agueusie et des symptômes digestifs comme la diarrhée.

La stratégie de prise en charge de cette pandémie s'est avant tout basée sur la détection du virus par l'intermédiaire de tests comme les tests RT-PCR. Cependant, l'odorat canin, depuis longtemps réputé pour sa sensibilité, fait depuis ces dernières années l'objet de nombreuses recherches dans la détection de pathologies médicales.

Le but de ce projet était donc de montrer l'intérêt et la fiabilité des chiens pour la détection du SARS-CoV2, moins coûteux et tout aussi performants que les tests déjà proposés. La partie expérimentale s'appuie donc sur trois études qui nous ont permis de montrer la fiabilité du chien puis de déterminer la sensibilité et la spécificité face au SARS-CoV2.



# **Première partie - Étude bibliographique : le nez du chien, un organe spécialisé et intérêts de l'utilisation de l'odorat pour le suivi des maladies humaines : un atout pour le concept One Health**

---

*Canis familiaris* est une espèce utilisée et sélectionnée depuis environ 35 000 ans par l'Homme (Galibert *et al.*, 2011). Cette espèce a notamment été sélectionnée grâce à ses qualités olfactives réputées supérieures à d'autres espèces. De nos jours, des chercheurs ont cherché à mettre en évidence les différents facteurs qui permettent aux chiens d'avoir un meilleur odorat.

## **1. Les bases physiologiques de l'odorat du chien**

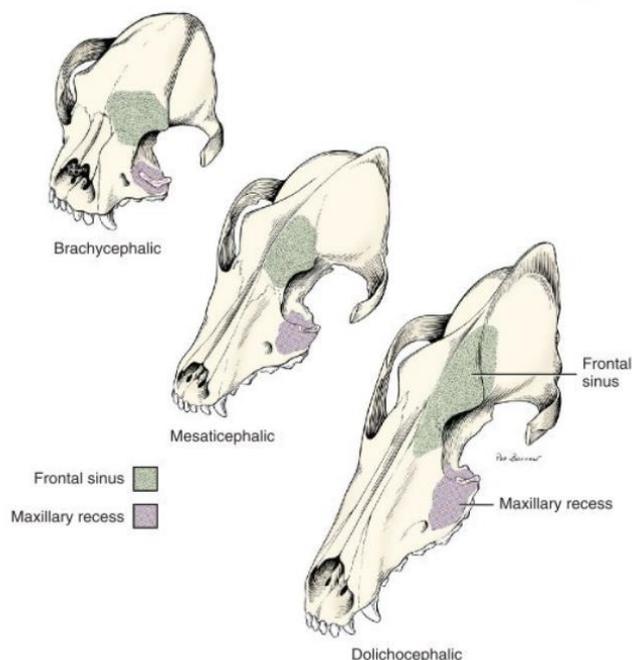
### **A. La perception de l'odeur par l'intermédiaire d'un courant d'air dans les cavités nasales**

#### ***a. Les bases de l'anatomie nasale canine***

- *Les différents types de museau dans l'espèce canine*

La sélection dans l'espèce canine a conduit à la sélection de différentes morphologies, notamment concernant le museau des chiens. Trois termes sont utilisés pour décrire la morphologie des types de crâne : dolicocephale qui désigne une tête allongée, brachycephale pour désigner les chiens avec un museau très court et enfin mésocéphale représentant les crânes avec une morphologie intermédiaire (figure 1).

**Figure 1 Les différents types de morphologie de crâne : brachycéphale (à gauche), mésocéphale (au milieu) et dolicocephale (à droite) (Evans et De Lahunta, 2013)**



- *L'anatomie des cavités nasales*

La partie la plus crâniale du nez du chien est dépourvue de poils et se nomme le planum nasal qui comprend les narines.

Les parties ventrales et latérales des cavités nasales vont être constituées des os incisifs et maxillaires. L'os nasal constitue la partie dorsale des cavités nasales (figure 2). Lorsque le chien va respirer, il va pouvoir faire bouger ses narines grâce à des cartilages (Evans et De Lahunta, 2013) (figure 3) :

- Le cartilage septal est une lame médiane qui va séparer les cavités nasales gauche et droite. Ce cartilage est un prolongement rostral de l'os éthmoïde. Au niveau de la partie rostrale de l'os nasal, le cartilage est remplacé par un septum nasal membraneux sur 1 cm et redevient un élément cartilagineux caudalement à cette formation ;
- Les cartilages nasaux dorsolatéraux constituent la majorité de la partie cartilagineuse dans la partie mobile du nez et sont des prolongements de chacune des parties du septum nasal ;
- Le cartilage ventrolatéral est une continuation de la partie latérale du septum nasal ;
- Le cartilage accessoire médial qui va accentuer le pli alaire ;
- Un deuxième cartilage accessoire est parfois localisé dorsalement au cartilage septal.

Ces cartilages sont mis en mouvement par des muscles qui vont permettre aux chiens de renifler et que nous détaillerons par la suite.

Figure 2 Os de la face (Evans et De Lahunta, 2013)

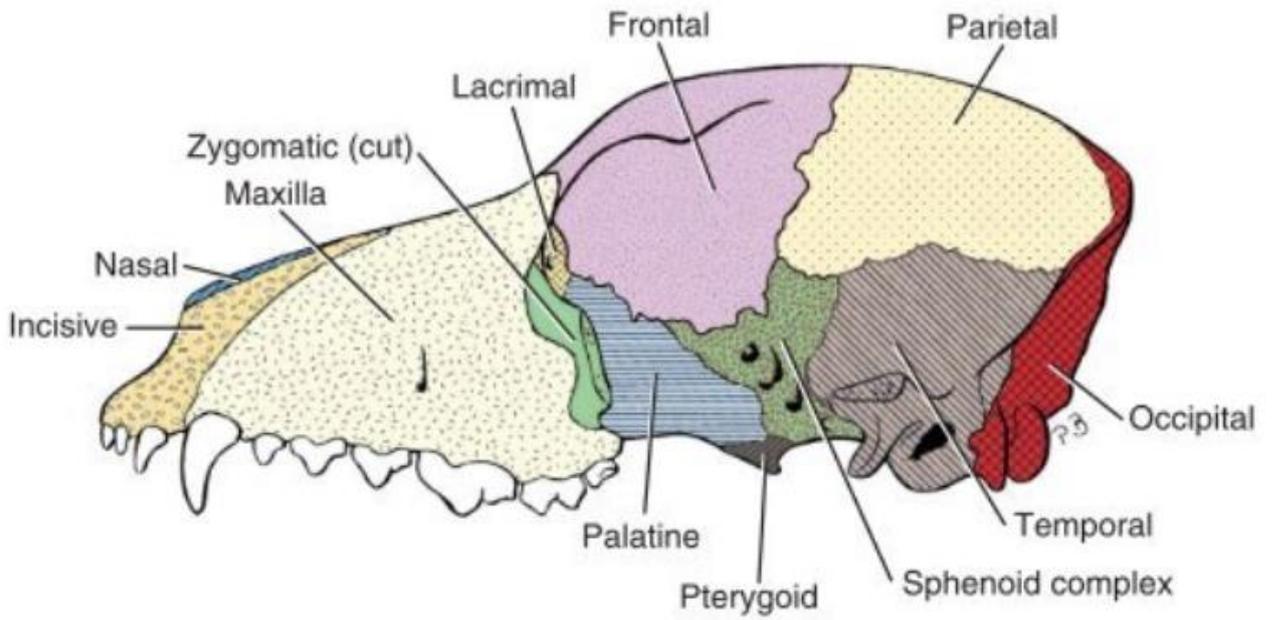


Figure 3 Section sagittale du septum nasal (Evans et De Lahunta, 2013)

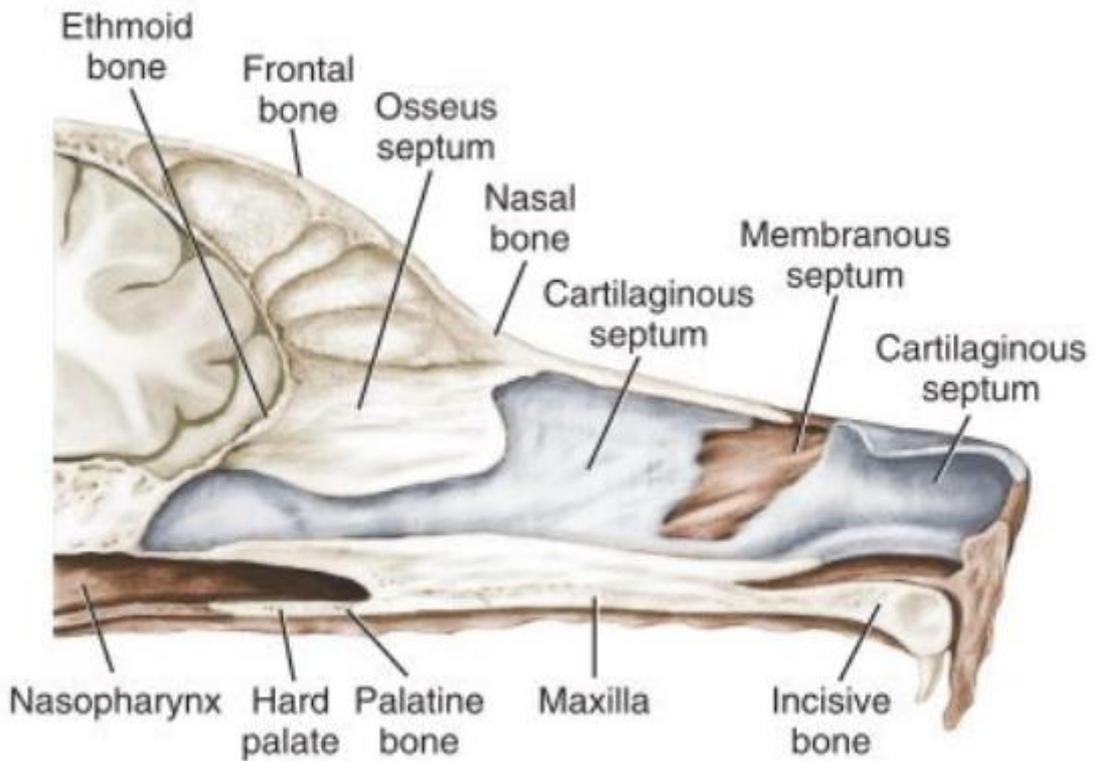


FIGURE 8-2 Sagittal section, showing nasal septum.

Chaque cavité nasale comporte une muqueuse dédiée à la respiration et une muqueuse dédiée à l'olfaction.

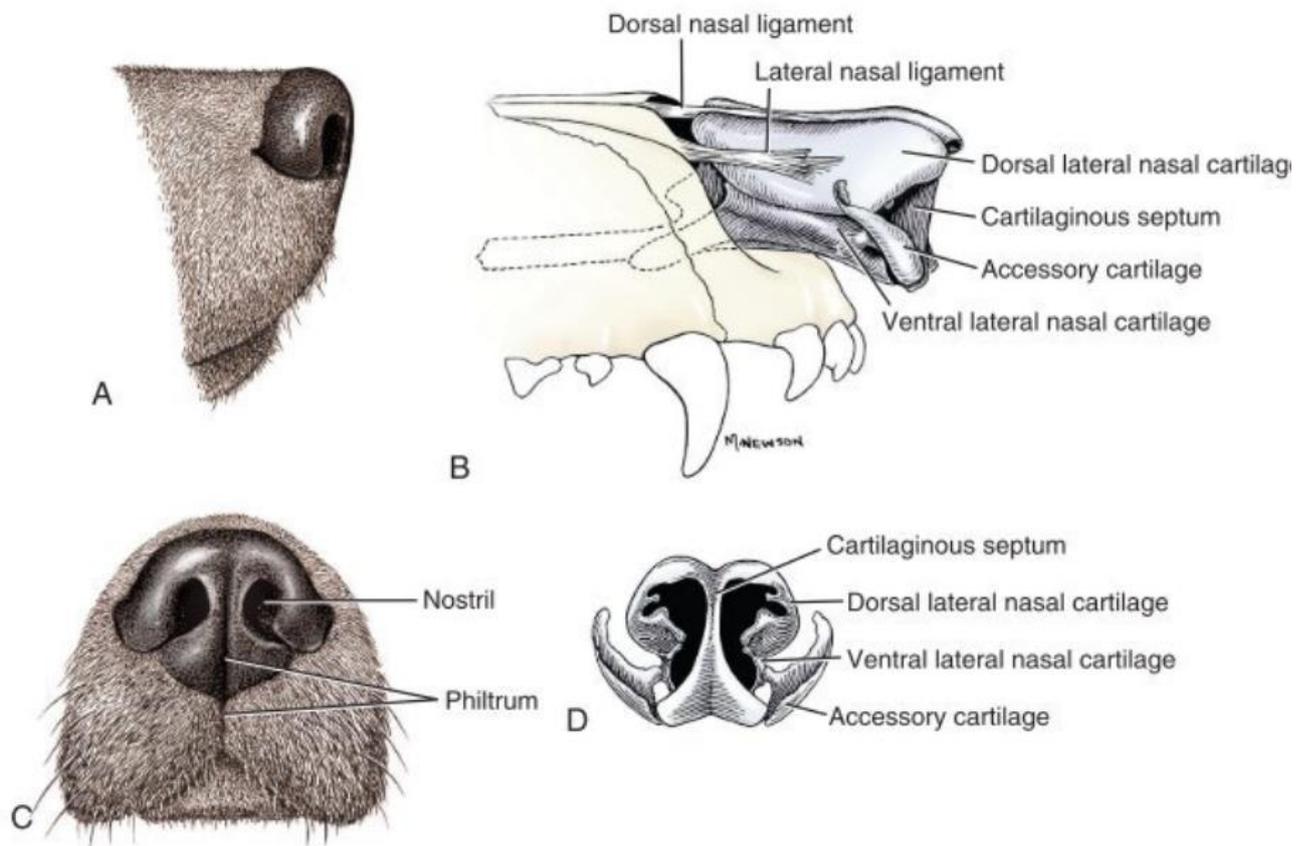
- *Les ligaments constituant le nez du chien*

Nous retrouvons trois ligaments dans le nez des chiens. Ils leur permettent de bouger le nez en étant attachés aux parties osseuses du nez (figure 4) :

- Le ligament nasal dorsal qui s'étend de l'extrémité caudo-dorsale du cartilage nasal dorsolatéral jusqu'à la face dorsale de l'os nasal ;
- Le ligament nasal latéral (un de chaque côté du nez).

Ces ligaments sont plus développés chez le chien de travail âgé (Evans et De Lahunta, 2013).

**Figure 4 Les ligaments et cartilages du nez du chien (Evans et De Lahunta, 2013)**



**FIGURE 8-1** External nose and nasal cartilages. **A**, Nose, lateral aspect. **B**, Nasal cartilages, viewed as in A. **C**, Nose, rostral aspect of planum nasale. **D**, Nasal cartilages, as viewed in C.

- *Les muscles*

Différents muscles vont permettre d'adapter le calibre des narines : le muscle orbiculaire de la bouche, mais aussi le muscle releveur de la lèvre supérieure, le muscle releveur naso-labial et le muscle canin qui vont notamment permettre d'augmenter le diamètre des narines (Barone, 1976a) (figure 5).

Figure 5 Les muscles de la tête du chien (Barone, 1976a)

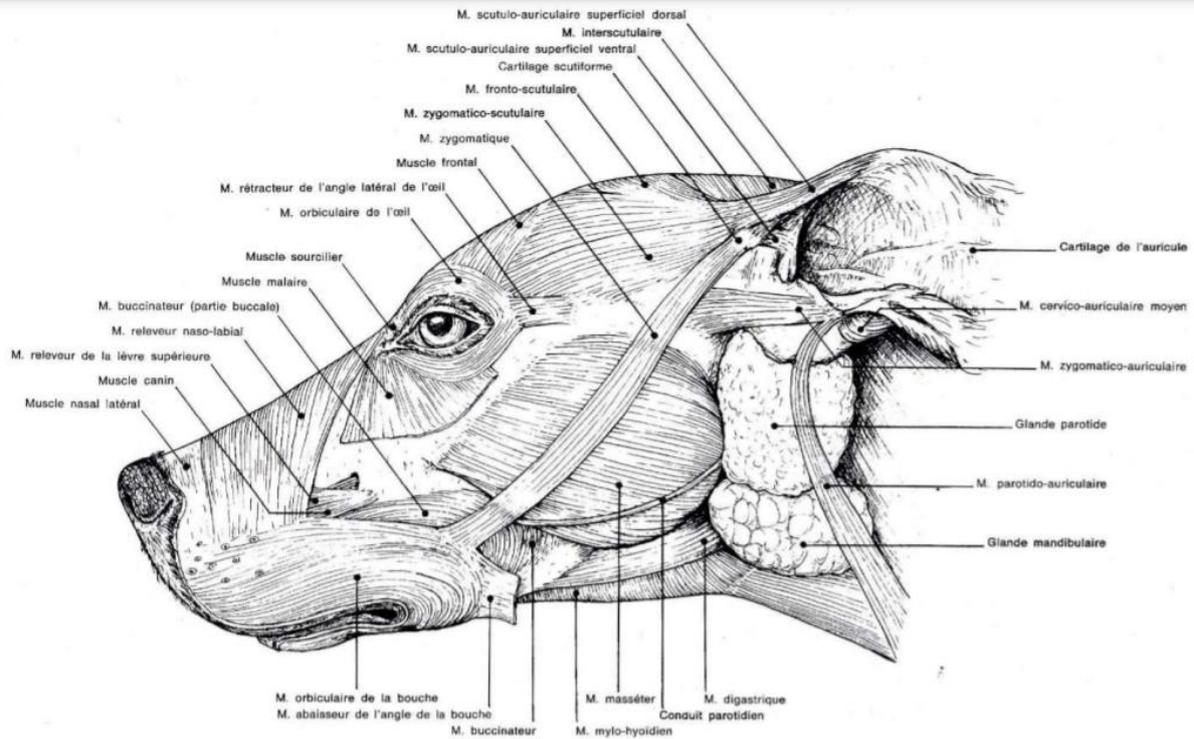
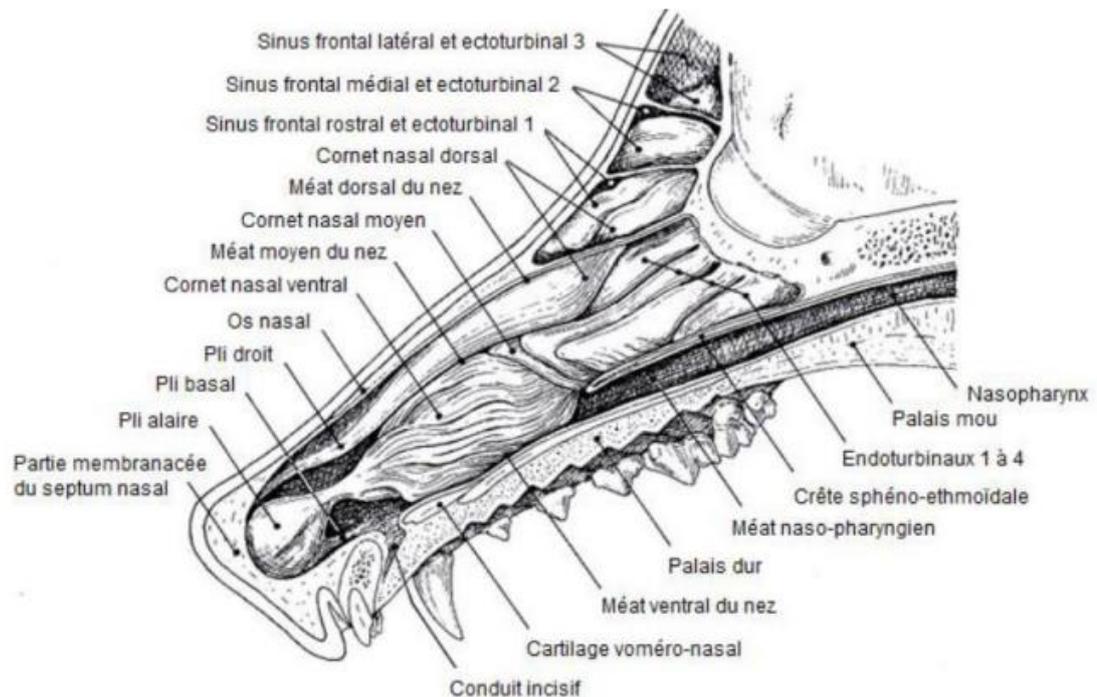


Planche 217 - MUSCLES CUTANÉS DE LA TÊTE D'UN CHIEN  
Vue latérale

- *Les cavités nasales*

Une fois passé à travers les narines, l'air va se retrouver dans le vestibule puis traverse les méats nasaux. Ces derniers sont délimités par les cornets nasaux (figure 6).

**Figure 6 Coupe sagittale des cavités nasales (Barone, 1976b)**



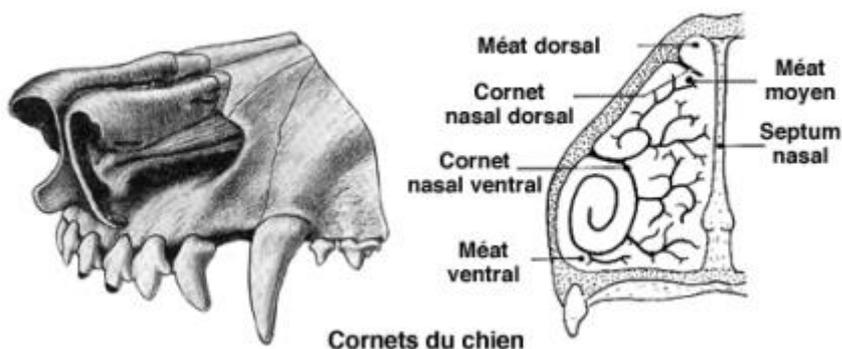
On dénombre trois cornets nasaux qui sont des os pairs formés d'une mince lame osseuse enroulée sur elle-même (Barone, 1976b ; Evans et De Lahunta, 2013) :

- Le cornet nasal dorsal, qui s'attache à la crête éthmoïdale de l'os nasal et est réduit à une simple lame non enroulée ;
- Le cornet nasal ventral, portant 5 lames et occupant les deux tiers antérieurs des cavités nasales, s'insère sur la crête conchale de l'os maxillaire. Caudalement à ce cornet, se trouve la masse latérale de l'os éthmoïde ;
- Le cornet nasal moyen, que nous avons mentionné précédemment, est le plus volumineux et correspond à la grande volute de l'éthmoïde.

Cinq méats sont retrouvés et délimités par les cornets nasaux (Barone, 1976b ; Evans et De Lahunta, 2013) (figure 7) :

- Le méat nasal dorsal relativement large, permet le passage de l'air dans la partie dorsale de chaque cavité nasale et se trouve entre le cornet nasal dorsal et l'os nasal ;
- Le méat nasal moyen, étroit et court, est situé entre le cornet nasal dorsal et la partie dorsale des rouleaux formés par le cornet nasal ventral. Il est notamment composé d'un atrium reliant le vestibule nasal au méat nasal moyen ;
- Le méat nasal ventral, situé quant à lui entre la partie ventrale du cornet nasal ventral et le palais dur et se terminant caudalement par le méat nasopharyngien ;
- Le méat nasal commun est l'espace longitudinal de chaque côté du septum nasal. Délimité latéralement par le cornet nasal ventral et le cornet nasal dorsal, il met en connexion les différents méats (ventral, moyen et dorsal) ;
- Le méat nasopharyngien s'étend de la portion caudale du cornet nasal ventral jusqu'aux choanes.

Figure 7 Les cornets et méats nasaux du chien (Evans et De Lahunta, 2013)



□ Les sinus paranasaux

Il s'agit de cavités anfractueuses communiquant avec les cavités du nez et disposées de manière symétrique par rapport au plan médian. Il en existe quatre : conchal, maxillaire, frontal divisé en trois compartiments (rostral, latéral et médial) et sphénoïdal mais chez le chien, seule une partie du sinus frontal et du sinus sphénoïdal est composée de muqueuse olfactive (Barone, 1976b).

□ L'os éthmoïde

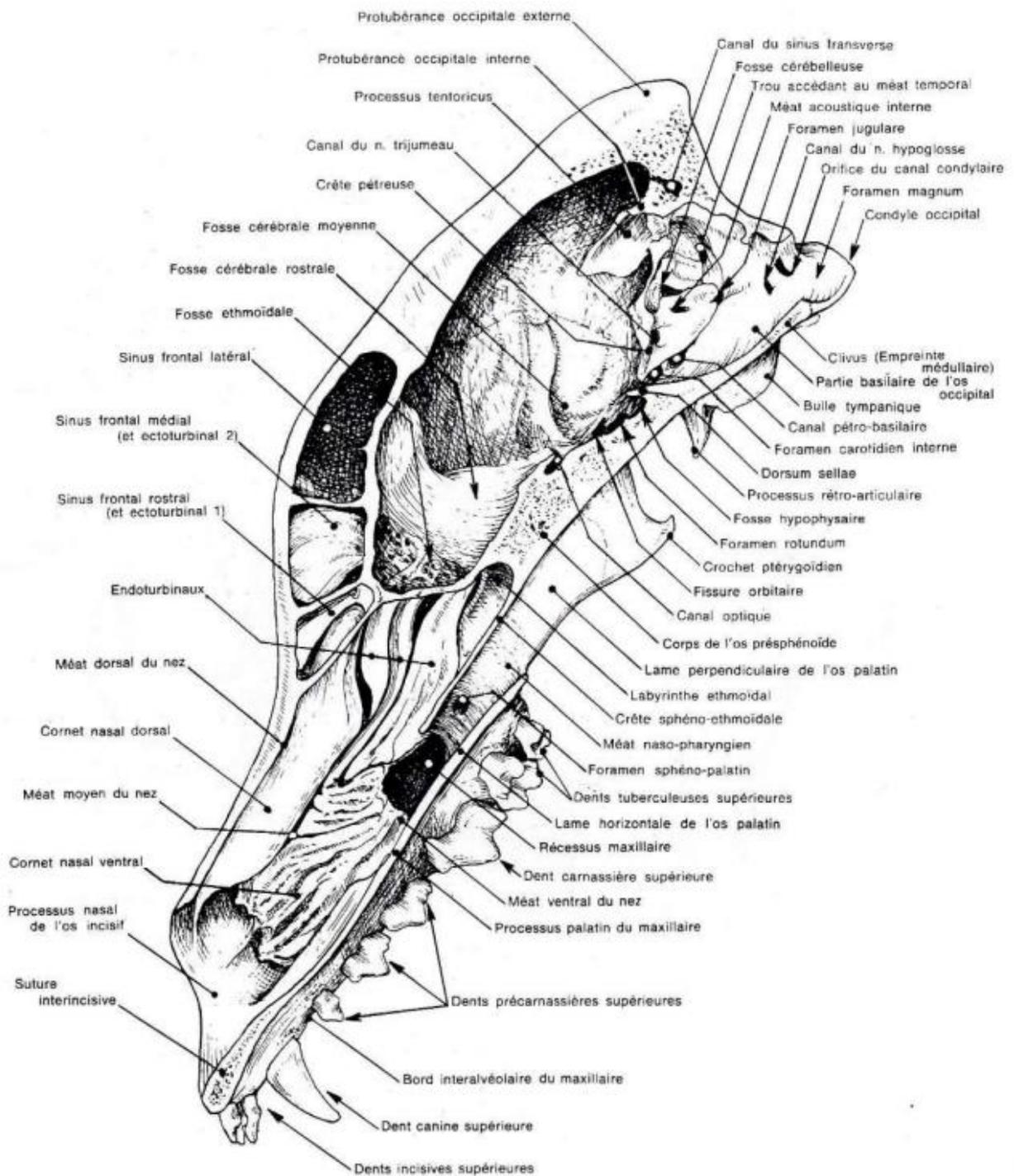
Il s'agit d'un os impair et symétrique se trouvant à l'intérieur de la tête. Il constitue une grande partie du fond des cavités du nez et participe donc au labyrinthe olfactif. Il est constitué par une lame perpendiculaire, médiane et impaire avec de chaque côté une lame criblée séparant la cavité du crâne de la cavité nasale et une masse latérale insérée caudalement sur la lame criblée et constituée de formations appelées les volutes de l'éthmoïde (Barone, 1976b).

La face caudale de la lame criblée constitue la fosse éthmoïdale et reçoit le bulbe olfactif. Cette face est percée de nombreux trous, eux-mêmes groupés de six à dix trous et isolés des autres groupes de trous par des lamelles osseuses plus développées. Ce sont ces trous qui permettent le passage des nerfs olfactifs. Concernant la face rostrale, c'est sur cette formation que viennent s'insérer les extrémités caudales des volutes de l'éthmoïde et les cornets nasaux dorsal et moyen (Barone, 1976b).

La masse latérale est constituée d'une lame et de volutes éthmoïdaux ou éthmoturbinaux qui sont des lames osseuses enroulées sur elles-mêmes. Entre les volutes éthmoïdales sont présents les méats éthmoïdaux qui vont former le labyrinthe éthmoïdal qui communique avec le fond du méat commun.

Deux types de volutes sont rencontrées : les volutes endoturbinales et les volutes ectoturbinales (plus latérales et petites que les précédentes) au nombre de quatre et six respectivement. La grande volute endoturbinale est nommée cornet moyen car elle s'avance entre le cornet dorsal et le cornet ventral (Barone, 1976b) (figure 8).

Figure 8 Coupe sagittale de la tête osseuse d'un chien (Barone, 1976b)

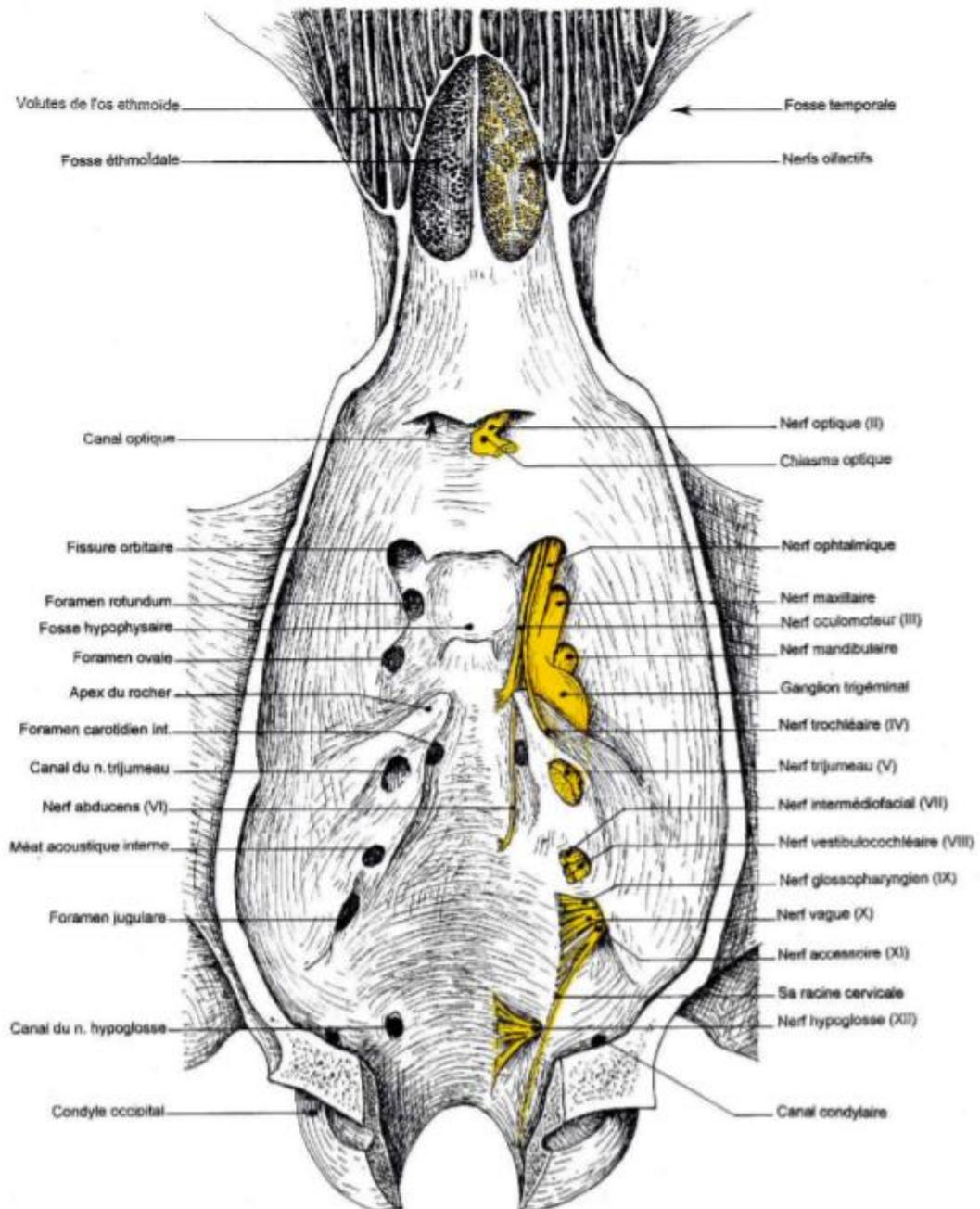


- *Les nerfs olfactifs*

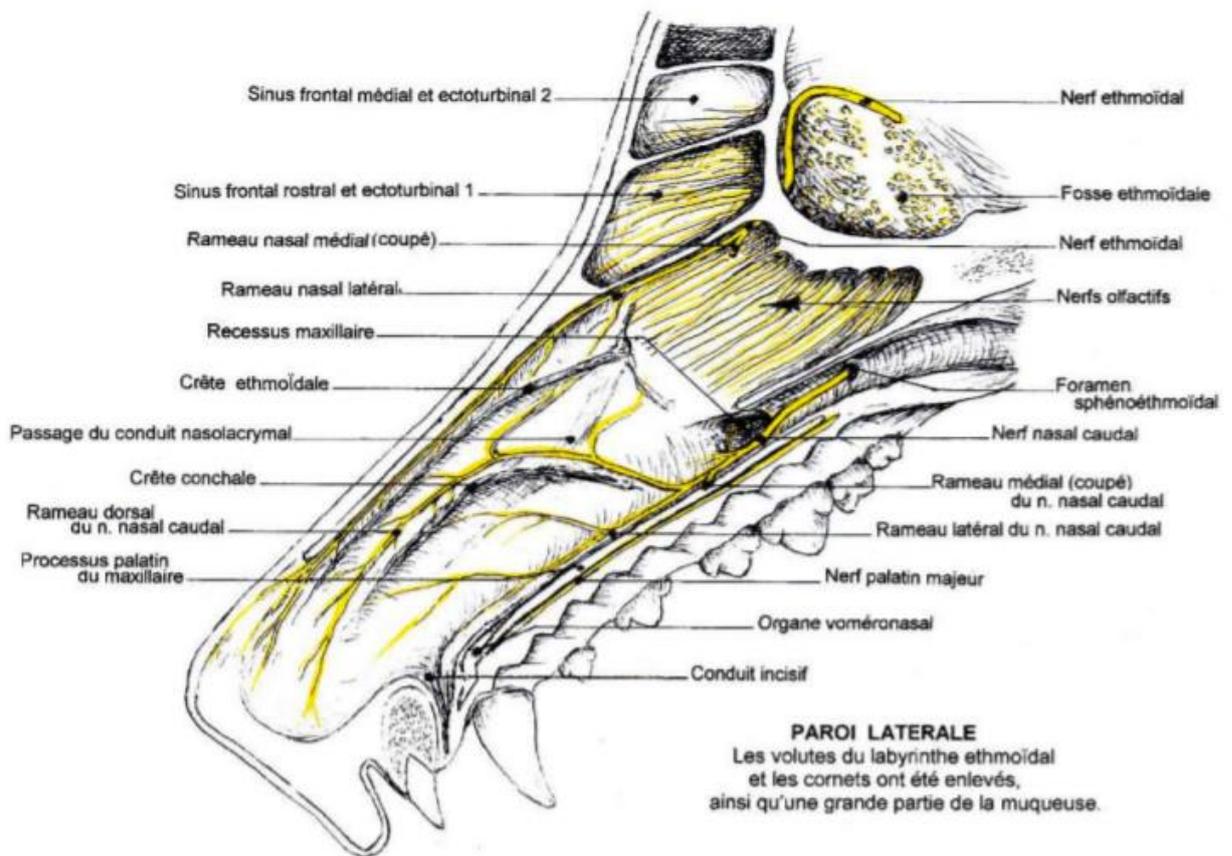
Les nerfs olfactifs ont une organisation particulière : ils ne se regroupent pas en faisceaux mais sont répartis de manière indépendante sur tout leur trajet (figure 9). Ces nerfs, amyéliniques, sont formés à partir de plusieurs axones des cellules de la muqueuse olfactive : les épithéliocytes olfactifs ou neurones sensoriels olfactifs que nous détaillerons par la suite. Le regroupement de ces axones va donc permettre la création de nombreux nerfs olfactifs qui vont ensuite s'insérer dans la lame criblée

de l'os éthmoïde jusqu'au bulbe olfactif. Pour entrer dans le bulbe olfactif, ces axones traverseront de nombreux foramens dits cribiformes au niveau de la surface ventrale du bulbe olfactif (Barone, 1976c ; Evans et De Lahunta, 2013) (figure 10). La sensibilité de la muqueuse olfactive est quant à elle permise par le nerf éthmoïdal et le nerf nasal caudal, des ramifications du nerf trijumeau, qui vont permettre de réagir à certaines odeurs (nausées, éternuements, ...) (Barone, 1976c).

**Figure 9 Topographie des nerfs crâniens (Barone, 1976c)**



**Figure 10 Nerfs de la cavité du nez du chien (Barone, 1976c)**



***b. Une anatomie nasale spécialisée dans l'olfaction***

Un modèle de museau, façonné grâce à un examen IRM de Labrador avec une sonde, a montré que l'air qui atteint la zone du nez réservée à l'odorat passe par le méat dorsal. Ce phénomène se produit à une vitesse élevée puis va se répartir grâce à un flux laminaire permis par la conformation de la zone pour couvrir la muqueuse olfactive. Seul 12-13% de l'air inspiré atteint cette muqueuse mais durant l'expiration, il n'y a pas d'air qui rejoint cette zone. Cela permet aux molécules de rester plus longtemps dans le récessus et cela va permettre d'optimiser les performances olfactives et de mieux séparer les odeurs (Araneda *et al.*, 2000 ; Craven *et al.*, 2010).

***c. Un comportement adapté à l'olfaction***

Les chiens ont une manière particulière de faire rentrer l'air lorsqu'ils sont dans une activité de détection, ils utilisent le reniflement. Lorsque les chiens sont dans une activité de recherche, il a été remarqué que la quantité de reniflements augmente (Steen et Willsen, 1990).

## **B. L'activation des récepteurs olfactifs par les molécules odorantes dans l'épithélium olfactif**

### ***a. Les systèmes olfactifs présents chez le chien***

Quatre systèmes olfactifs ont été répertoriés chez les mammifères mais seulement les deux premiers ont été retrouvés chez les chiens :

- Le système olfactif principal ;
- Le système olfactif accessoire ;
- L'organe de Maserà ;
- Le ganglion de Gruneberg.

- *Le système olfactif principal*

Ce système olfactif se compose d'une muqueuse olfactive, elle-même composée d'un épithélium olfactif dans lequel se trouvent des récepteurs olfactifs (OR) et du bulbe olfactif qui se situe caudalement à la cavité nasale. Ces épithéliums recouvrent les cornets nasaux. Ainsi, la surface de l'épithélium olfactif chez un Berger Allemand est estimée à environ 170 cm<sup>2</sup> alors qu'elle est appréciée à 10 cm<sup>2</sup> chez l'Homme (Issel-Tarver et Rine, 1997). Il s'agit d'un neuroépithélium pseudostratifié (Jeziarski *et al.*, 2016).

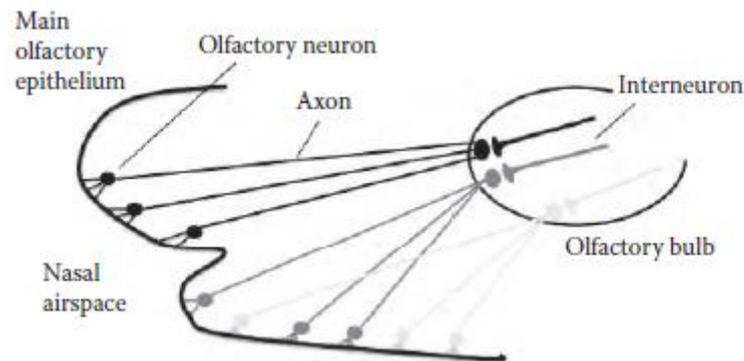
La muqueuse olfactive est constituée de trois types de cellules : les cellules olfactives, les cellules de soutien (ou cellules sustentaculaires) et les cellules basales. Ces dernières vont permettre de régénérer l'épithélium. La muqueuse olfactive contient aussi une membrane basale (la *lamina propria*) qui comporte les axones des cellules olfactives ainsi que les glandes de Bowman, permettant la sécrétion d'une couche de mucus et des éléments vasculaires (Hawkes et Doty, 2009). Les dendrites des cellules apicales se terminent par une extension en forme de bouton comprenant des cils. Ces derniers sont significativement plus nombreux chez le chien que chez le mouton (19 chez le chien contre 7 chez le mouton) (Kavoi *et al.*, 2010). La même équipe a démontré que les faisceaux d'axones des cellules olfactives étaient significativement plus grands chez les chiens que chez les moutons. Ces axones se prolongent jusqu'au bulbe olfactif. Enfin, la densité des cellules olfactives augmente chez le chien entre la naissance et l'âge adulte et l'épaisseur globale de l'épithélium olfactif est plus grande chez le chien que chez le mouton.

Les cellules de soutien vont permettre d'adapter la composition du mucus, de désactiver les molécules odorantes, de protéger l'épithélium de corps étranger et d'isoler les différentes cellules olfactives (Hawkes et Doty, 2009). Ces cellules vont donner la couleur brun-jaune à l'épithélium olfactif contrairement à l'épithélium respiratoire.

Les neurones sensoriels olfactifs (NSO) représentent 60 à 80 % des cellules retrouvées dans l'épithélium olfactif (Jeziarski *et al.*, 2016). Ils produisent deux types de récepteurs qui ne peuvent pas être produits par le même neurone : les récepteurs olfactifs (OR) et les trace amine-associated receptors (TAARs) (Liberles et Buck, 2006). Ces récepteurs captent les molécules lorsqu'ils ont une grande affinité pour elles. Précédemment, ces molécules volatiles ont été dissoutes dans le mucus grâce à des protéines appelées des Olfactory Binding Proteins (OBPs) (Jeziarski *et al.*, 2016). Ces cellules sont bipolaires avec une unique dendrite apicale qui va donner de nombreux cils. De plus, leur durée de vie chez les rats n'est que de 4 à 8 semaines (Robinson *et al.*, 2002), il y a donc un renouvellement régulier de l'épithélium olfactif.

L'épithélium olfactif s'étend donc sur la lame criblée, la partie dorsale du septum ainsi que sur les cornets nasaux dorsal et moyen (Jenkins *et al.*, 2018).

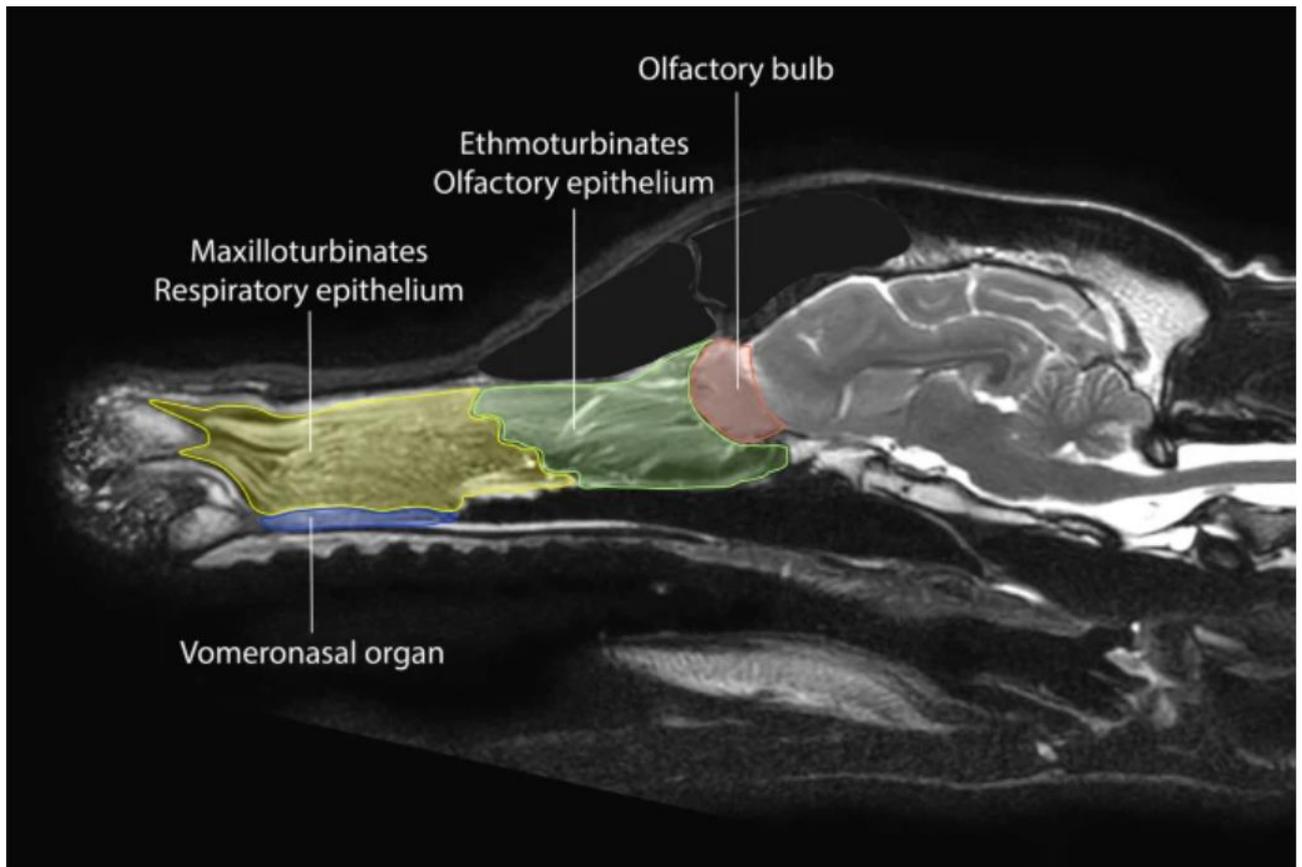
**Figure 11 Schéma de l'organisation des voies olfactives (Jeziarski *et al.*, 2016)**



- *Le système olfactif accessoire*

Le système olfactif accessoire est composé de l'organe voméronasal (organe pair), aussi connu sous le nom d'organe de Jacobson, situé à la base du septum nasal (figure 12) et du bulbe olfactif accessoire. Au sein de ce système olfactif, les neurones expriment des récepteurs appelés les récepteurs voméronasaux. Ce sont les phéromones qui activent l'organe voméronasal qui sont à la base du déclenchement de comportements sociaux et de reproduction (Dulac et Axel, 1995). La famille de gènes codant pour les récepteurs olfactifs de l'organe voméronasal serait bien plus restreinte : 30 à 40 gènes sont identifiés (Dulac et Axel, 1995). Pour cette famille aussi, un neurone semble n'exprimer qu'un seul type de récepteur. Enfin, en comparant les séquences des gènes codant les neurones olfactifs du système olfactif principal et du système olfactif accessoire, nous pouvons voir que les séquences ne sont pas homologues ce qui signifie que les deux systèmes auraient évolué indépendamment l'un de l'autre.

**Figure 12 Localisation de l'organe voméronasal ainsi que de l'épithélium olfactif principal chez le chien (Jendrny *et al.*, 2021)**



### ***b. Les récepteurs olfactifs***

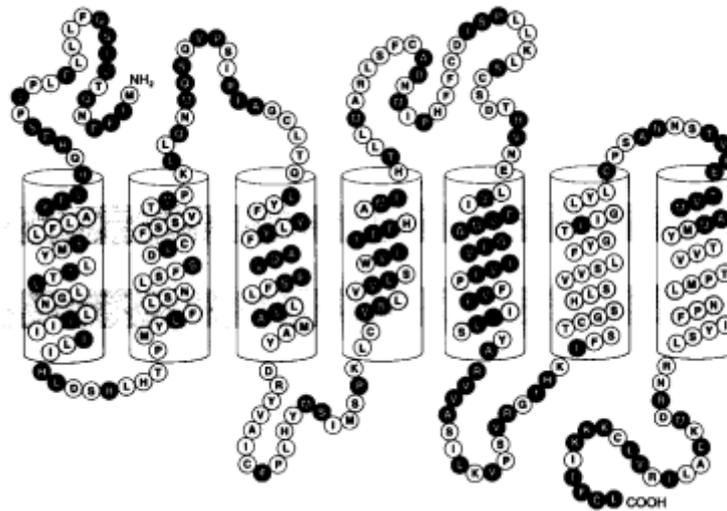
- *Les Olfactory receptors (OR)*

Historiquement, les premiers récepteurs détectés étaient les récepteurs appelés Olfactory Receptors (OR) en 1991 (Buck et Axel, 1991).

Théoriquement, toutes les molécules assez petites pour entrer dans l'épithélium olfactif, c'est-à-dire des molécules dont le poids est inférieur à 300 Daltons et suffisamment hydrophobes peuvent être senties par les espèces aériennes dont le chien. Pernollet *et al.* (2006) a ainsi introduit le concept d'odotope qui représente une conformation stéréochimique d'une molécule pouvant interagir avec un ou plusieurs récepteurs olfactifs. Une même molécule peut donc se lier à divers OR mais avec des affinités différentes.

Ces récepteurs olfactifs constituent des récepteurs couplés aux protéines G (Buck et Axel, 1991) (figure 13) qui comprennent 7 domaines transmembranaires constitués d'acides aminés très hydrophobes et comprennent une partie extracellulaire et une partie intracellulaire. Lorsqu'une molécule odorante se fixe sur ce récepteur, cela active une adénylcyclase qui va convertir de l'ATP en AMPc permettant d'amplifier le signal en activant des canaux à sodium et calcium. Cela va faciliter le relargage du glutamate, premier neurotransmetteur des cellules olfactives (Hawkes et Doty, 2009).

Figure 13 Représentation d'un OR, une protéine G (Buck et Axel, 1991)



Chez l'Homme, ces récepteurs sont de petite taille, c'est-à-dire entre 300 et 350 acides aminés, et leurs gènes ne possèdent pas d'introns.

Les récepteurs olfactifs sont connus pour être la famille de récepteurs possédant la plus grande famille de gènes chez les mammifères. Ils se lient spécifiquement à des molécules odorantes et sont exprimés par les neurones olfactifs (Buck, 2000). Ces récepteurs, situés sur les dendrites des neurones olfactifs, elles-mêmes protégées par le mucus nasal et après liaison avec leur ligand, vont envoyer un signal vers le bulbe olfactif par l'intermédiaire d'axones, à travers la lame criblée de l'éthmoïde et vers le cortex cérébral (Pernollet *et al.*, 2006). Le neurone olfactif va permettre de changer une information chimique véhiculée par une molécule en un signal électrique transmis via l'axone du neurone. Plus de 220 millions d'OR sont présents dans les cavités nasales des chiens (Uemura, 2015).

- *Les Trace Amine-Associated Receptors (TAARs)*

Comme mentionné précédemment, des TAARs sont aussi retrouvés chez le chien mais seuls deux TAARs ont été retrouvés chez cette espèce à ce jour (Quignon *et al.*, 2012). Nous n'avons pas encore de nombreuses informations sur ces récepteurs mais ils répondraient à certaines amines volatiles présentes dans l'urine. Cela permet d'émettre l'hypothèse qu'ils serviraient à reconnaître le sexe ainsi que l'état de stress d'un individu (Liberles et Buck, 2006).

- *Les Vomeronasal Receptors (VR)*

Ces récepteurs sont présents dans l'organe voméronasal. Ils sont spécialisés dans la détection des phéromones. Deux types de VR sont présents : les V1R et les V2R : les premiers détecteraient des molécules volatiles, les autres des protéines ligands non volatiles. Cependant, l'intérêt des V2R est remis en question chez les chiens (Quignon *et al.*, 2012) et moins de 10 V1R seraient présents chez ces derniers (Young *et al.*, 2005). L'existence de récepteurs VR permet néanmoins d'imaginer que le chien est capable de se créancer sur certaines protéines.

- *Formal peptide receptor like receptors*

Ces récepteurs permettraient de détecter de la nourriture contaminée ou d'autres individus affectés par une maladie par l'intermédiaire de leurs sécrétions corporelles (Quignon *et al.*, 2012). Un à deux récepteurs de ce type ont été trouvés chez le chien (Liberles et Buck, 2006).

- *La localisation de ces récepteurs au sein du génome canin*

Le chien présente 49 loci répartis sur les 38 paires de chromosomes et les chromosomes sexuels. Ces loci présentent de 1 à 211 gènes et seuls 5 loci ne comportent que des pseudogènes (Quignon *et al.*, 2005) (annexe 1).

Divers chercheurs se sont intéressés au patrimoine génétique de l'espèce *Canis familiaris*. Un séquençage des gènes codant pour les récepteurs olfactifs (OR) a ainsi montré que les chiens possédaient environ 2000 gènes codant pour ces derniers. Parmi ceux-ci, il y a environ 20% de pseudogènes et certains d'entre eux sont répartis dans des familles spécifiques aux chiens (Quignon *et al.*, 2003 ; Quignon *et al.*, 2005). Ces gènes présentent la particularité de ne pas présenter d'introns dans la séquence codante et de ne présenter qu'un seul exon. Ces récepteurs semblent aussi avoir une taille similaire.

Dans ce cas, les familles sont définies comme étant les gènes dont les protéines possèdent au moins 40% d'identité et les sous-familles 60% d'identité (Ben-Arie *et al.*, 1994). Comparés à l'Homme, les chiens possèdent plus de familles (23 familles de gènes codant les OR contre 17 familles chez l'Homme) et autant de sous-familles (300 sous-familles identifiées). Ainsi les chiens possèdent plus de sous-familles et un moins haut niveau de conservation des protéines ce qui indique que les chiens ont un plus grand répertoire olfactif que les rats. Comparé au chien, l'Homme possède plus de pseudogènes et la moitié des sous-familles sont constituées de pseudogènes.

Les gènes faisant partie de la même sous-famille ont tendance à être regroupés dans des clusters (Malnic *et al.*, 2004 ; Robin *et al.*, 2009). Les analyses des loci des gènes codant les OR montrent que ceux-ci sont constitués de gènes orthologues qui supposent que les ancêtres communs des chiens possédaient déjà des gènes codant les OR sur plusieurs chromosomes (Quignon *et al.*, 2012). Ces OR sont aussi répartis en deux classes. La classe 1 ne possède que 200 gènes chez le chien (100 chez l'Homme) et tous ces gènes sont répartis sur un seul et même cluster qui ne comprend aucun gène de la classe 2 (Jeziarski *et al.*, 2016).

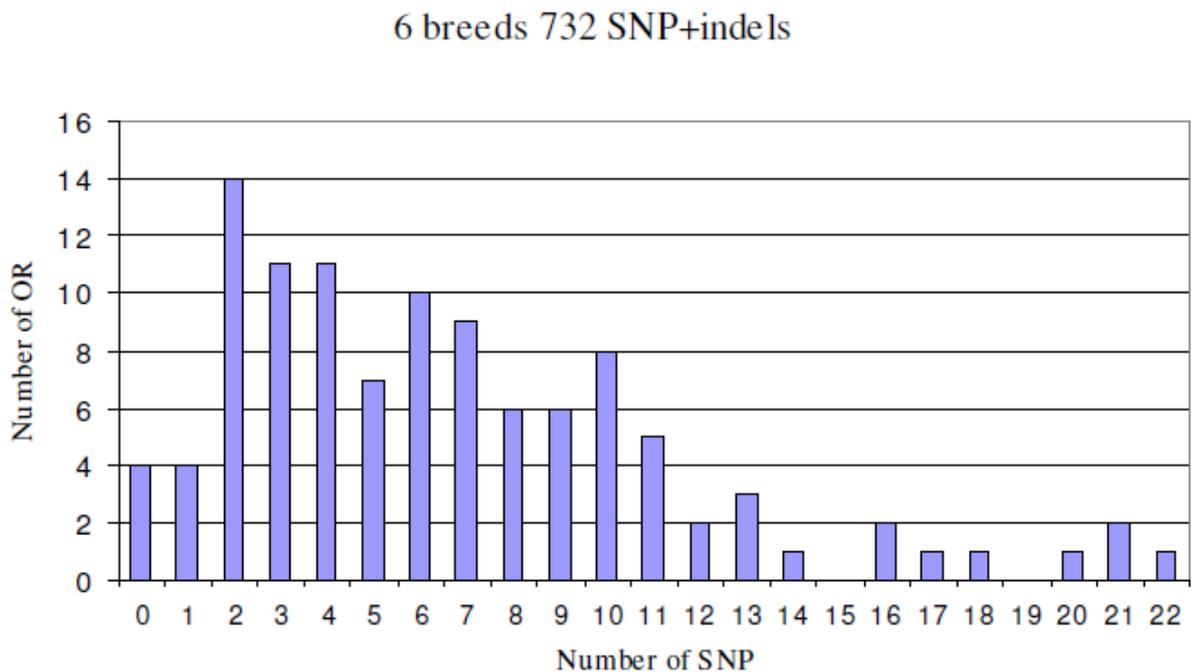
- *Le polymorphisme de ces récepteurs*

L'étude de 109 gènes codant des OR sur 48 chiens de 6 races différentes (Berger Allemand, Berger Belge Malinois, Labrador Retriever, English Springer Spaniel, Greyhound et Pékinois) a permis de mettre en évidence 732 mutations dont 710 SNP et 22 insertions ou délétions. Sur ces 109 gènes, seuls 4 n'ont pas montré de polymorphisme. Une comparaison a été réalisée avec d'autres types de gènes et les gènes codant les OR semblent être plus polymorphiques que les autres types de gènes. Cela est à relier au ratio Ka/Ks qui est significativement supérieur pour les gènes codant les OR et qui montre une pression de sélection moindre qui amène à une diversification des gènes plus importante (Robin *et al.*, 2009).

La diversification est inégale entre les différents gènes : certains montrant jusqu'à 22 SNP dans leur séquence codante alors que d'autres n'en contiennent pas ou peu. Le polymorphisme entre les races est aussi significativement différent, par exemple la race Pékinois a un intervalle moyen entre les SNP de 628 alors qu'il est de 926 pour le Berger Allemand. La seule analyse

généétique du polymorphisme des OR ne peut cependant pas être corrélée à des modifications ou variations dans la perception des odeurs. Enfin, parmi les SNP identifiés, 26,4% n'étaient retrouvés que dans une seule race et 27,2% étaient partagés par toutes les races. Ces mutations ont été retrouvées partout sur la protéine : dans les domaines intra et extra membranaires ainsi que dans les domaines transmembranaires. Enfin, cette équipe a constaté que les gènes codant les OR dans les loci de petites tailles étaient moins polymorphiques que ceux dans les loci de grandes tailles (Robin *et al.*, 2009) (figure14).

**Figure 14 Le polymorphisme des gènes codant les OR (Robin *et al.*, 2009)**



Une deuxième étude a cette fois analysé 95 chiens de 20 races différentes : 16 séquences de gènes codant des OR ont été étudiées et ont permis de mettre en évidence le polymorphisme de ces gènes. En effet, 98 SNP ont été trouvés ainsi que 4 insertions ou délétions. Dans cette étude, les 16 gènes avaient des variants alléliques, jusqu'à 11 SNP ont été retrouvés sur certains gènes. Sur les 98 SNP, 55 induisaient un changement d'acide aminé et parmi ceux-ci, 30 induisaient un changement de groupe chimique. Certains de ces SNP provoquaient un arrêt de l'ORF dû à l'introduction d'un codon stop ou d'une délétion trop courte, certains allèles (concernant 5 des 16 gènes analysés dans cette étude) étaient donc pseudogéniques à cause de ces mutations. La minor allele frequency allait de 0,5% à 50% et 35 de ces SNP étaient retrouvés à une fréquence inférieure à 5% qui correspondait souvent à des allèles spécifiques de races (25 de ces 35 SNP sont retrouvés dans seulement une seule des races étudiées). De plus, l'analyse de séquences non codantes prises aléatoirement dans le génome canin a montré que la fréquence des SNP était plus faible pour ces dernières que pour les séquences codant les OR. Enfin, certains SNP ne semblent être présents que dans certaines races et pourraient donc être spécifiques de ces dernières (Tacher *et al.*, 2005) (figure 15).

**Figure 15 Caractéristiques des gènes étudiés dans l'étude de Tacher *et al.* (2005)**

Gene	Localization-class-family	Length	Number of SNPs
CfOR04B08	CFA14-ClasII-14E	975	8
CfOR26A01	CFA18-ClasII-5AS	939	3
CfOR28H08	CFA20-ClasII-7B	939	3
CfOR0011	CFA21-ClasI-52Q	876	11
CfOR0044	CFA11ClasII-2A	963	6
CfOR0058	CFA18-ClasII-4D	933	6
CfOR0115	CFA15-ClasII-6Y	936	8
CfOR0123	CFA25-ClasII-5AL	969	11
CfOR0184	CFA18-ClasII-4D	915	11
CfOR0237	CFA08-ClasII-15A	945	3
CfOR0241	CFA21-ClasI-51I	939	8
CfOR0423	CFA18-ClasII-5N	951	4
CfOR0432	CFA18-ClasII-4I	933	7
CfOR0469	CFA21-ClasI-52N	954	7
CfOR0473	CFA21-ClasII-2G	924	4
CfOR0500	CFA33-ClasII-5U	930	2
<i>Total</i>		15,020 <sup>a</sup>	102

- *Le fonctionnement de ces récepteurs olfactifs*

Les récepteurs olfactifs ne sont pas sensibles à une seule odeur. Ainsi, plusieurs molécules peuvent activer un même récepteur olfactif. Une étude a été menée sur le récepteur I7. Il a été démontré que la fonction de la molécule est très importante, en effet, si on change la fonction d'une molécule (un aldéhyde que l'on change en alcool par exemple avec la même taille de chaîne carbonée) alors le récepteur ne sera plus activé. Cependant, ce récepteur va être sensible à différentes tailles de molécules tant que la taille de ces dernières n'est pas trop éloignée de la molécule de base. Cela met en évidence l'importance de la longueur de la molécule pour le site de liaison situé sur le récepteur (Araneda *et al.*, 2000) (figure16).

Figure 16 Effet de la molécule sur l'activité de l'OR (Araneda *et al.*, 2000)

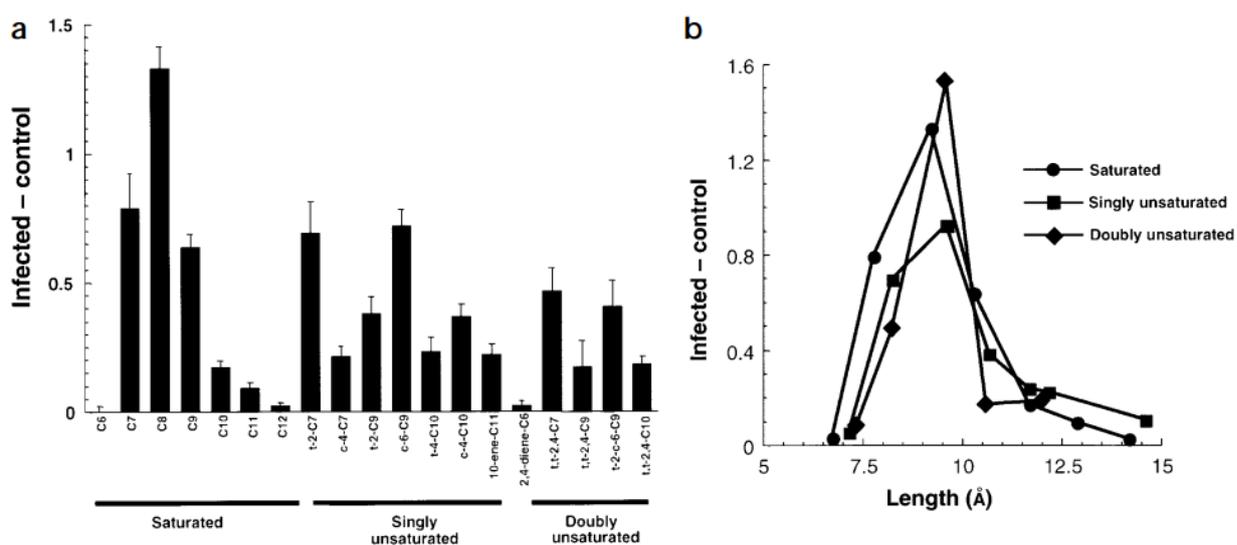


Fig. 3. Length of the molecule is important for activity. (a) Comparison of the subtracted average control from Ad-17 infected animals for saturated and unsaturated aldehydes. Saturated aldehydes in the C7–C11 range showed significantly increased responses in infected animals. In the same range, unsaturated aldehydes with one (I) or two (II) double bonds also showed increased responses. All compounds were tested at  $10^{-3}$  M. C(x) refers to the number of carbons in the aldehyde backbone; t, *trans* and c, *cis*. The statistical significance of the data was evaluated with the unpaired *t*-test; in this case  $p < 0.001$  for all active compounds. The responses to 2,4-hexadienal and the C12 aldehyde were not significantly different from control ( $n = 8-50$  animals; error bars represent s.e.m.). (b) Subtraction of control from infected versus length for some of the C6–C12 saturated and unsaturated aldehydes tested. The aldehyde length was calculated for the predicted lowest energy conformer using MacroModel v6.5 software<sup>28</sup> and was measured from the carbonyl group to the last carbon, assuming an extended conformation. The molecular length of all molecules was calculated using atom center distances. ●, saturated; ■, singly unsaturated; ◆, doubly unsaturated.

Une autre équipe s'est intéressée à 38 gènes codant des OR et appartenant à la même famille de gènes pour rechercher le codage olfactif qui permet, à partir de ces derniers, de reconnaître de nombreuses combinaisons de molécules. Ils ont cloné ces gènes dans un clone de cellules rénales embryonnaires humaines exprimant la protéine G nommée G(olf) exprimée par les neurones sensoriels olfactifs. 7 aldéhydes aliphatiques ont été testés sur ces cellules (de l'hexanal jusqu'au dodécanal). Tous les OR ont répondu à au moins un aldéhyde et cela à des concentrations différentes, excepté deux OR. Chacun de ces aldéhydes est reconnu par un grand nombre de récepteurs, en effet, sur les 38 OR, 14 reconnaissent le nonanal qui est l'aldéhyde le moins reconnu parmi ceux testés (Benbernou *et al.*, 2007).

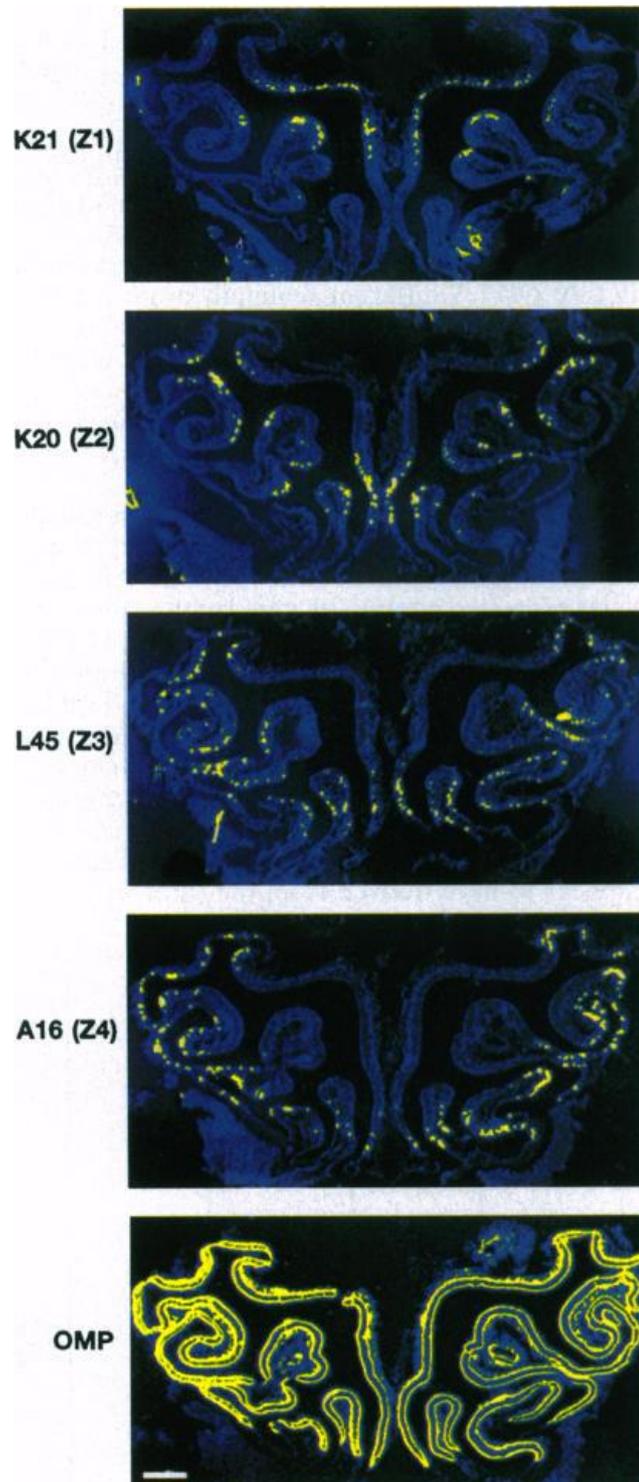
Les OR réagissent différemment en fonction des combinaisons de molécules auxquelles ils sont soumis. En effet, certaines molécules peuvent être agonistes d'un récepteur lorsqu'elles sont appliquées seules et antagonistes lorsqu'elles sont appliquées avec une autre molécule mais certaines molécules peuvent avoir un effet coopératif lorsqu'elles sont appliquées avec une molécule activant le récepteur alors qu'elles ne produisent pas d'effet seules (Benbernou *et al.*, 2011). Un autre point mis en évidence par cette équipe est la relative sélectivité de réponse d'un récepteur pour des molécules d'un groupe chimique. En effet, les OR de la classe 6 du groupe II testés répondaient principalement à des aldéhydes mais pas aux autres groupes chimiques (Benbernou *et al.*, 2007 ; Benbernou *et al.*, 2011).

- *Une localisation particulière des OR au sein de la muqueuse olfactive*

Bien que les OR peuvent être présents sur toute la muqueuse olfactive, chez la souris, il a été montré que les NSO exprimant le même OR ont tendance à se regrouper sur les mêmes zones (figure 17).

Toutes les zones contiennent une diversité de récepteurs mais certains récepteurs sont donc plus présents au niveau de certaines zones (Sullivan *et al.*, 1996).

**Figure 17 Répartition des OR par zone (Sullivan *et al.*, 1996)**



- *La voie AMPc ou IP3*

Différentes voies sont activées lorsqu'un ligand se fixe sur son récepteur. En effet, deux voies ont été mises en évidence jusqu'à présent : une voie faisant intervenir l'AMPc et une voie faisant intervenir l'IP3. De plus certaines familles semblent ne réagir qu'à des molécules d'une certaine

famille et ne font intervenir qu'une seule des deux voies citées précédemment. C'est le cas des OR de la famille 52 et appartenant à la classe 1. En effet, ces OR ne semblent réagir qu'aux cétones par la voie IP3 (Benbernou *et al.*, 2011).

## **C. La transduction du message issu de la stimulation des récepteurs olfactifs vers le bulbe olfactif sous la forme d'un message électrique**

### ***a. La transduction du message***

Une fois les molécules captées par les OR, un signal électrique est alors formé et transmis, grâce au nerf olfactif. Les axones des neurones sensoriels olfactifs (NSO) rejoignent le bulbe olfactif. Pour cela, les axones des NSO traversent la *lamina propria* et sont regroupés par groupes de 10 à 100 axones et entourés par des cellules OEC (Olfactory Ensheathing Cells). Ces cellules vont aussi avoir un rôle de phagocytose des NSO dans un programme de mort cellulaire programmée et pourraient jouer un rôle dans la réponse immunitaire innée (Harris *et al.*, 2009 ; Nazareth *et al.*, 2015). Ces axones des NSO traversent la lame criblée de l'os éthmoïde et vont rejoindre le bulbe olfactif qui est organisé en couches concentriques avec, en périphérie, des glomérules qui sont des structures sphériques regroupant les axones des neurones exprimant les mêmes OR (Mombaerts, 2001). C'est au niveau des glomérules que les axones des NSO font faire une synapse avec les neurones du bulbe olfactif. Cette structure va permettre de filtrer et amplifier certaines informations olfactives.

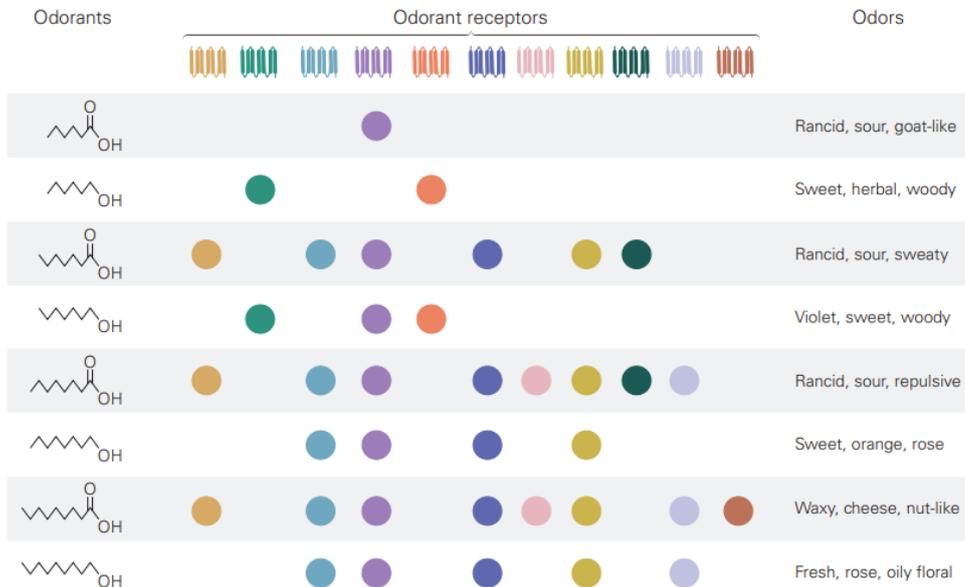
Dans le cas de l'olfaction, il n'y a pas de décussation au cours du trajet des nerfs ce qui signifie que les informations détectées dans la narine droite seront assimilées par le cortex droit et les informations détectées dans la narine gauche seront assimilées dans le cortex gauche (Siniscalchi *et al.*, 2011).

Enfin, les NSO ayant les mêmes récepteurs olfactifs vont converger vers un nombre réduit de glomérules dans le bulbe olfactif (un ou deux glomérules), bien qu'à la base ces NSO soient répartis de manière aléatoire sur l'épithélium olfactif, et chaque axone de NSO ne va se terminer que dans un glomérule (Jeziarski *et al.*, 2016). Dans ce glomérule il va y avoir des connexions synaptiques entre le neurone sensoriel olfactif et trois types de neurones : les *mitral cells* et les *tufted cell* (cellule M/T) qui vont ensuite projeter leurs axones dans le cortex olfactif et les interneurones périglomérulaires qui encerclent les glomérules (figure 19) (Buck et Bargmann, 2012). Comme pour les neurones sensoriels olfactifs, les dendrites de chaque cellule M/T ne seront présentes que dans un seul glomérule. Ces cellules ne reçoivent donc les informations véhiculées que par un seul type de récepteur. Une baisse significative du nombre de neurones transmettant l'information olfactive a lieu dans ces glomérules puisque des milliers de NSO vont, dans le glomérule, faire transmettre l'information à une cinquantaine de neurones relais (Buck et Bargmann, 2012). Les NSO, exprimant le même OR et donc étant regroupés dans la même zone de l'épithélium olfactif, vont donc converger vers le même glomérule ipsilatéral. A chaque zone de l'épithélium olfactif va donc correspondre deux glomérules : un de chaque côté du bulbe olfactif.

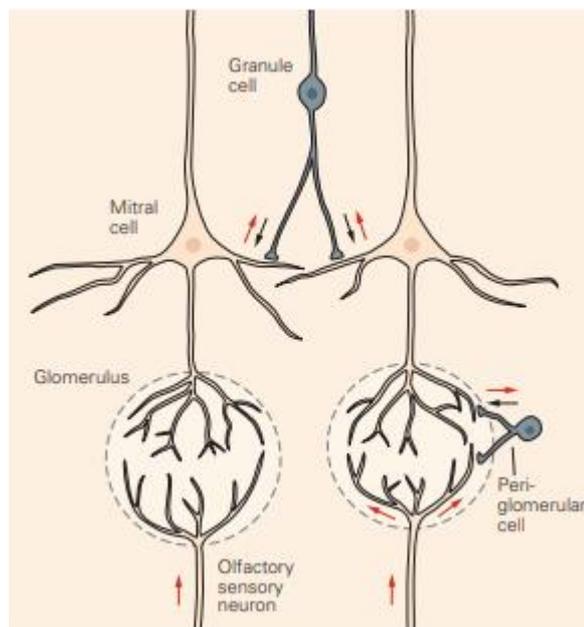
Les molécules odorantes vont donc activer un certain nombre de récepteurs, cette combinaison de récepteurs activés va permettre de créer un modèle qui sera par la suite transmis au cerveau, ce qui va engendrer l'activation d'un certain nombre de glomérules. Ainsi des molécules avec des structures chimiques proches vont avoir des odeurs différentes grâce à cette combinaison de molécules activées (figure 18). A l'inverse, un OR peut reconnaître comme nous l'avons vu, plusieurs molécules olfactives, un glomérule va donc pouvoir être activé par plusieurs molécules

odorantes et chaque molécule odorante activera une combinaison précise de glomérules (Buck et Bargmann, 2012) (figure 18).

**Figure 18 La combinaison des récepteurs olfactifs activés par une molécule va permettre de caractériser l'odeur (Buck et Bargmann, 2012)**



**Figure 19 Schéma des connexions synaptiques dans les glomérules du bulbe olfactif (Buck et Bargmann, 2012)**

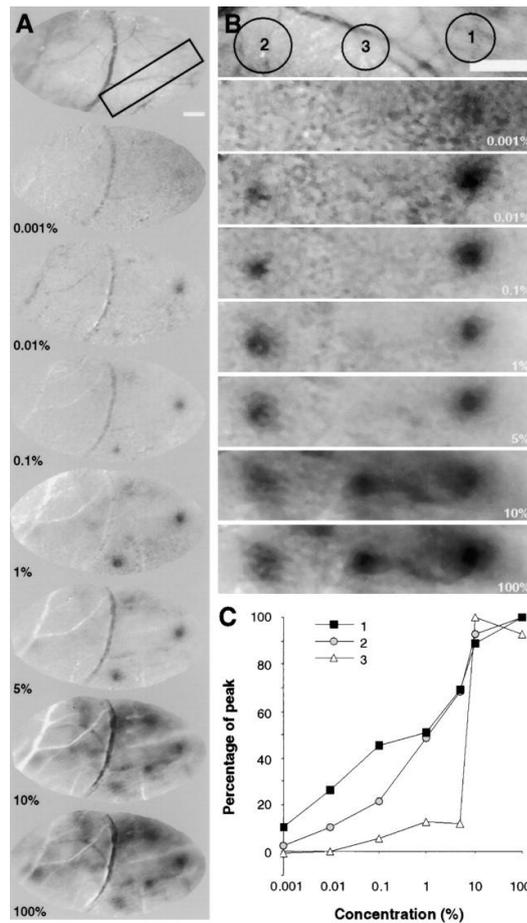


Pour la plupart des molécules odorantes, il est possible de discriminer les molécules en fonction des glomérules activés. Cependant, la concentration en molécules odorantes va aussi avoir un impact sur les glomérules activés (figure 20). En effet, plus la concentration en molécules odorantes sera forte et plus les glomérules seront activés de manière importante mais à des

concentrations plus fortes, de nouveaux glomérules vont être recrutés ce qui va permettre de faire une discrimination de l'odeur par rapport à d'autres odeurs mais aussi une discrimination de la concentration en molécules odorantes. (Rubin et Katz, 1999)

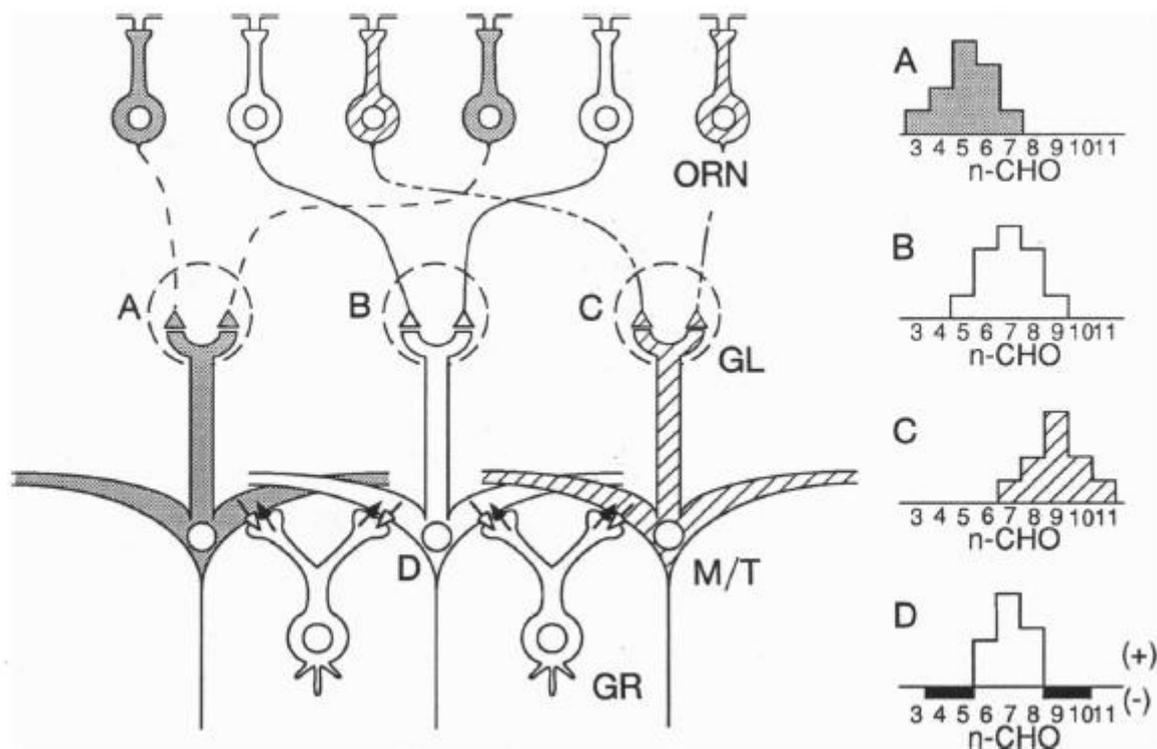
Le code perçu par les OR va donc être modifié en un code glomérulaire dans le bulbe olfactif étant donné que les neurones exprimant les mêmes OR vont se regrouper dans les mêmes glomérules du le bulbe olfactif. Une modulation de l'information va avoir lieu dans le bulbe olfactif grâce aux neurones périglomérulaires.

**Figure 20 Activation des glomérules en fonction de la concentration en molécules odorantes (Rubin et Katz, 1999)**



Chez le rat, il a été montré qu'il existe des inhibitions latérales entre les glomérules qui vont permettre d'améliorer la spécificité de la réponse à un composant (Yokoi *et al.*, 1995). Ainsi, si un glomérule est faiblement sensible à un composé odorant par rapport à un autre glomérule voisin alors le premier sera inhibé par le second pour la molécule en question à laquelle il est peu sensible. Le mécanisme est le suivant : pour le glomérule fortement sensible au composé, ses cellules M/T (*mitral/tufted*) vont activer par l'intermédiaire du glutamate la cellule granulaire qui relie les cellules M/T du glomérule sensible aux cellules M/T du glomérule moins sensible. Cette cellule va alors exercer une action inhibitrice sur les cellules M/T du glomérule moins sensible par l'intermédiaire du  $\gamma$ -aminobutyrate (figure 21).

**Figure 21 Inhibition latérale dans le bulbe olfactif (Yokoi *et al.*, 1995)**



**b. Les particularités du bulbe olfactif chez le chien**

Galibert *et al.* (2016) a montré que le bulbe olfactif était plus volumineux chez le chien et le mouton comparé à celui de l'Homme. Cependant cette corrélation entre le volume de ce bulbe et les performances olfactives n'a pas été démontrée mais une réduction de celui-ci réduit les performances olfactives.

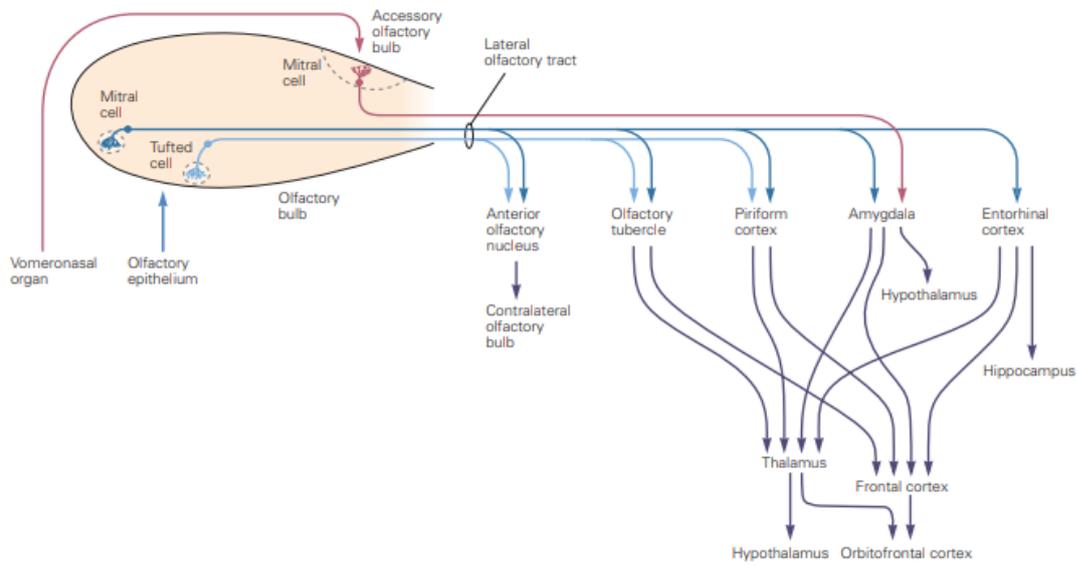
**c. Du bulbe olfactif vers le cortex piriforme**

Une fois transmis dans le bulbe olfactif et après avoir excité les cellules M/T, le message électrique va être transmis à travers le réseau olfactif latéral (*lateral olfactory tract*) jusqu'au cortex olfactif formé par le cortex piriforme (la plus large région du cortex olfactif) et d'autres aires corticales (figure 22). Dans le cortex piriforme, les axones des neurones provenant des cellules M/T vont quitter le réseau olfactif latéral pour former des synapses avec des neurones pyramidaux. Dans la continuité du message, chaque neurone pyramidal peut donc être activé par plusieurs molécules odorantes. Les neurones pyramidaux répondant à une molécule odorante vont cependant être dispersés à travers le cortex piriforme. Les neurones pyramidaux du cortex piriforme vont ensuite transmettre des informations directement au cortex frontal et indirectement au cortex orbitofrontal par l'intermédiaire du thalamus. Ces deux zones vont permettre de discriminer les odeurs. En effet, les personnes ayant des lésions au niveau du cortex orbitofrontal ne vont plus être capables de discriminer les odeurs (Buck et Bargmann, 2012). Le cortex piriforme va lui-même avoir des connexions neuronales avec le cortex antérieur, le cortex periamygdaloïde et le cortex entorhinal. Ce dernier est en relation avec l'hippocampe qui va permettre la mémorisation de l'odeur (Haberly, 2001).

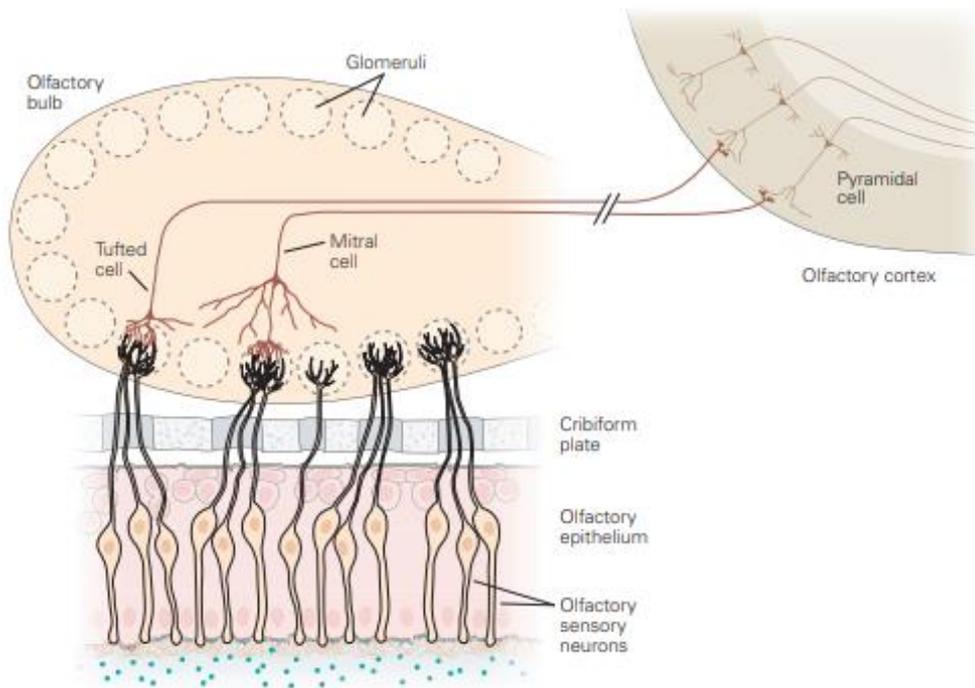
Enfin le cortex piriforme va recevoir des signaux modulateurs de la part des aires modulatrices du cerveau et le cortex olfactif lui-même va pouvoir moduler les informations sortant

du bulbe olfactif en fonction de l'état de l'animal comme la faim notamment (Buck et Bargmann, 2012) (figure 22, 23).

**Figure 22 Schéma récapitulatif le trajet du message olfactif chez un chien (Buck et Bargmann, 2012)**



**Figure 23 Schéma général du trajet du message olfactif (Buck et Bargmann, 2012)**



#### ***d. La mémorisation d'une odeur***

Certains neurotransmetteurs tels que la dopamine, le glutamate ou encore le GABA semblent jouer un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation des odeurs chez les primates, les rongeurs ou encore les insectes (Schultz, 2002 ; Krashes *et al.*, 2009 ; Johnson *et al.*, 2011).

## **2. Les facteurs altérant l'odorat du chien et l'éducation au cœur des performances olfactives**

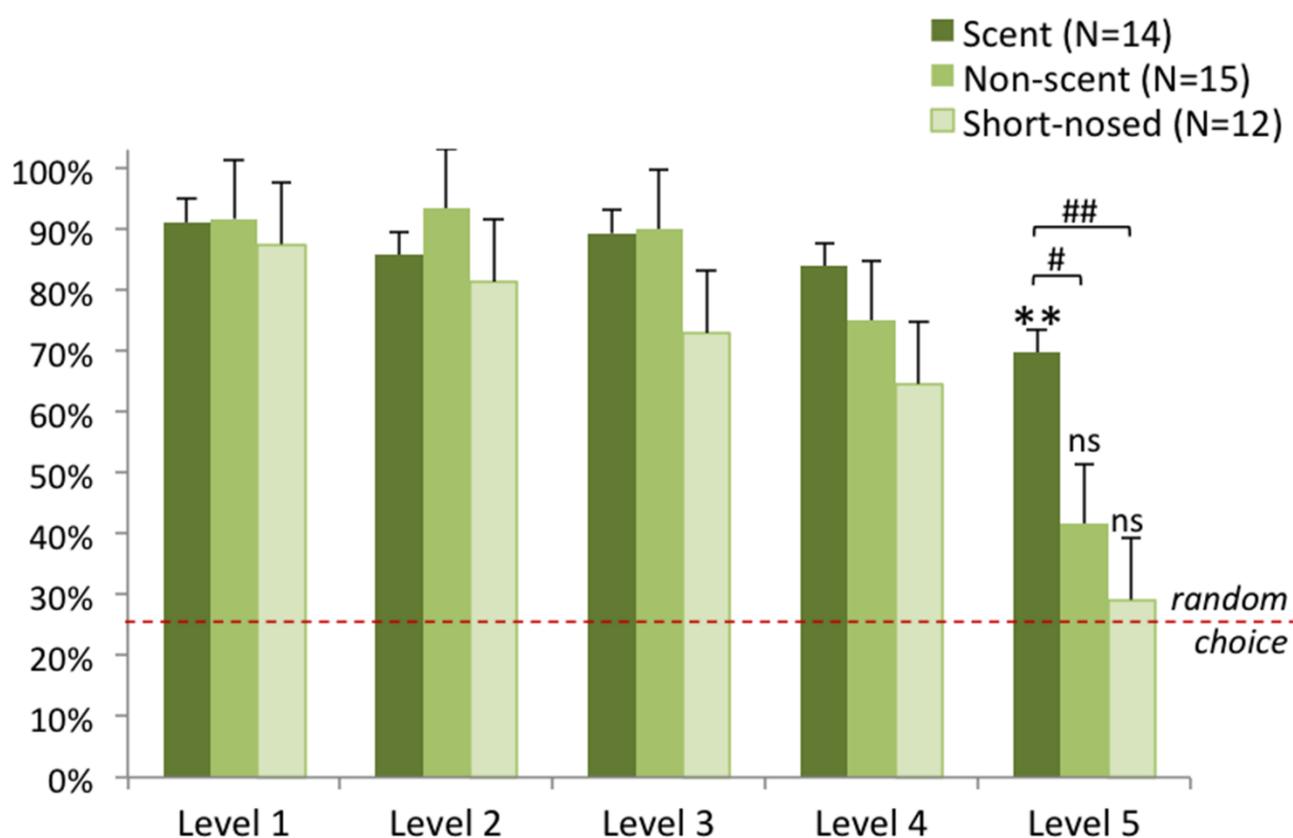
### **A. Le choix de la race**

Les chiens ont depuis longtemps été sélectionnés sur la beauté, l'apparence mais aussi sur les comportements au sein de la race (Lindblad-Toh *et al.*, 2005 ; Parker *et al.*, 2007). Cependant il existe une grande variabilité entre les races et même entre les individus au sein d'une même race. (Rooney et Bradshaw, 2004 ; Jezierski *et al.*, 2014).

#### ***a. Les races sélectionnées pour le travail olfactif***

Il est reconnu que certaines races telles que le Berger Belge Malinois ou le Berger Allemand sont des chiens couramment utilisés pour des tâches liées à l'olfaction. Une équipe a comparé les performances olfactives entre trois catégories de chiens différentes : les chiens de race élevés dans un but olfactif, des chiens brachycéphales ainsi que des chiens n'ayant pas les deux autres caractéristiques. Il a été mis en évidence que les chiens de race élevés dans un but spécifique d'olfaction se sont révélés meilleurs que les chiens des deux autres catégories (figure 24) (Polgár *et al.*, 2016).

**Figure 24 Résultats des chiens concernant un travail d'olfaction en fonction de la difficulté demandée (Polgár *et al.*, 2016)**



Des tests de sélection de chiots existent pour certaines catégories de chiens comme les chiens de police (Slabbert et Odendaal, 1999), mais aucun test n'existe pour le moment pour sélectionner les chiots d'aide à la détection d'affection médicale.

#### ***b. Vers une sélection de la génétique olfactive ?***

Certains gènes semblent jouer sur les performances olfactives des chiens. Ainsi, lorsque les chiens sont homozygotes au niveau de 2 loci (OR52N9-like et OR9S13-like), leurs capacités olfactives diffèrent significativement comparées aux autres génotypes (Lesniak *et al.*, 2008).

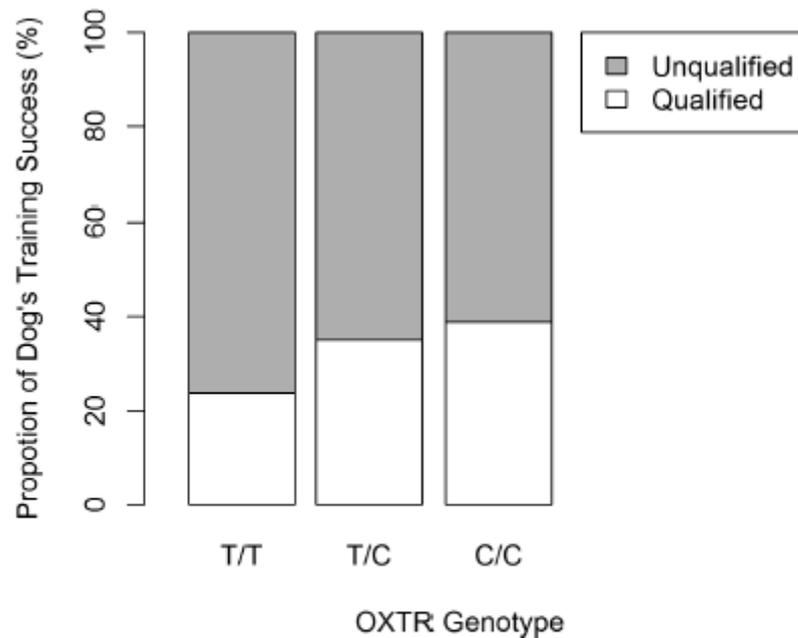
Plus récemment, une autre équipe a étudié 22 SNP de 12 gènes codant des OR sur 48 Bergers Allemands appartenant à un service de police et a montré que les chiens présentant des génotypes particuliers sur certains gènes codant des OR avaient de meilleurs résultats dans la détection d'un type de drogue. Ils concluent donc que la détermination du génotype sur certains SNP pourrait permettre de déterminer le potentiel des chiens pour l'olfaction (Yang *et al.*, 2016).

D'autres part, lorsque certains allèles sont présents, les chiens sont plus facilement distraits. C'est le cas lorsque l'haplotype 5HTT est présent ce qui est contre-productif pour un chien travaillant dans le domaine de l'olfaction (Maejima *et al.*, 2007).

Le polymorphisme au niveau de gènes codant les OR et même au niveau de récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques a montré des différences sur l'aptitude des chiens à effectuer au mieux un travail de recherche (Sacharczuk *et al.*, 2019).

D'autres études se sont quant à elles concentrées sur le comportement du chien en lien avec sa génétique et sa capacité à devenir chien de travail. Il a ainsi été montré que les chiens (des Labrador Retriever) d'un certain génotype concernant le récepteur à l'ocytocine sont plus enclins à réussir la formation pour devenir chien de détection de drogues que les chiens d'autres génotypes concernant ce récepteur (figure 25) (Konno *et al.*, 2018).

**Figure 25 Proportion de chiens reçus en fonction du génotype concernant le gène codant un récepteur à l'ocytocine (Konno *et al.*, 2018)**

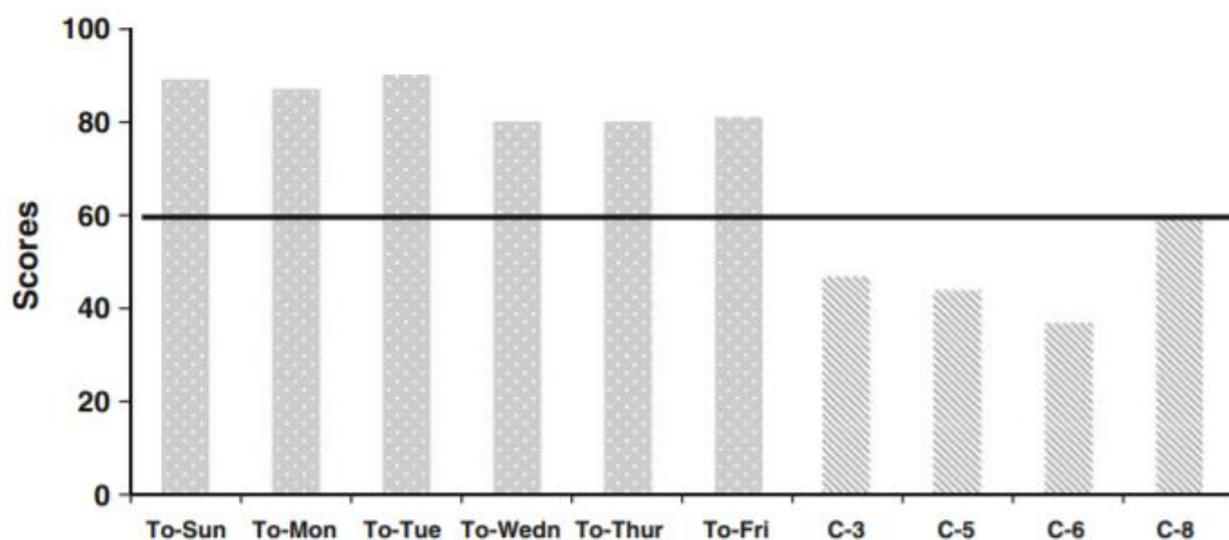


**Figure 1.** The proportion of dogs successfully trained as a function of the *OXTR* genotype. The sample sizes of qualified and unqualified dogs for each genotype are as follows: T/T = 37:119, T/C = 52:96, C/C =14:22.

### ***c. Ou vers le clonage des meilleurs chiens de détection***

Certaines performances ou traits de personnalité peuvent être très recherchés chez les chiens de détection. C'est pourquoi le clonage des meilleurs chiens de détection intéresse pour pouvoir conserver les capacités des chiens et avoir une bonne répétabilité et reproductibilité intergénérationnelles. Le clonage des chiens a montré que le taux de sélection après les tests de performances de ces chiens était bien supérieur au taux de sélection des chiens non clonés (Choi *et al.*, 2014). Nous pouvons voir certains résultats sur la figure 26 : le score nécessaire pour réussir le test est de 60 points et les chiens clonés sont ceux dont le nom commence par To.

**Figure 26 Scores au test de sélection de 6 chiens clonés et 4 chiens du groupe contrôle (Choi *et al.*, 2014)**



#### ***d. L'influence de l'âge et du sexe***

L'étude d'une équipe chinoise (Wei *et al.*, 2017), a montré qu'une protéine : la protéine c-fos, impliquée dans les processus d'apprentissage et de mémoire à long terme, est plus présente dans le bulbe olfactif des femelles mais aussi des chiens âgés comparés aux juvéniles. Ils émettent alors l'hypothèse d'une supériorité des femelles concernant le travail d'olfaction.

#### ***e. Le microbiome : un nouvel élément dans l'olfaction ?***

Chez l'Homme, le microbiome et la diversité de celui-ci est différent entre les personnes souffrant d'hyposmie, les personnes normosmiques ainsi que les personnes ayant un odorat plus développé. Ainsi, des différences de seuils de détection de molécules odorantes et de discrimination entre plusieurs odeurs ont été notées. Certains microorganismes sont aussi plus présents chez les personnes souffrant d'hyposmie (Koskinen *et al.*, 2018).

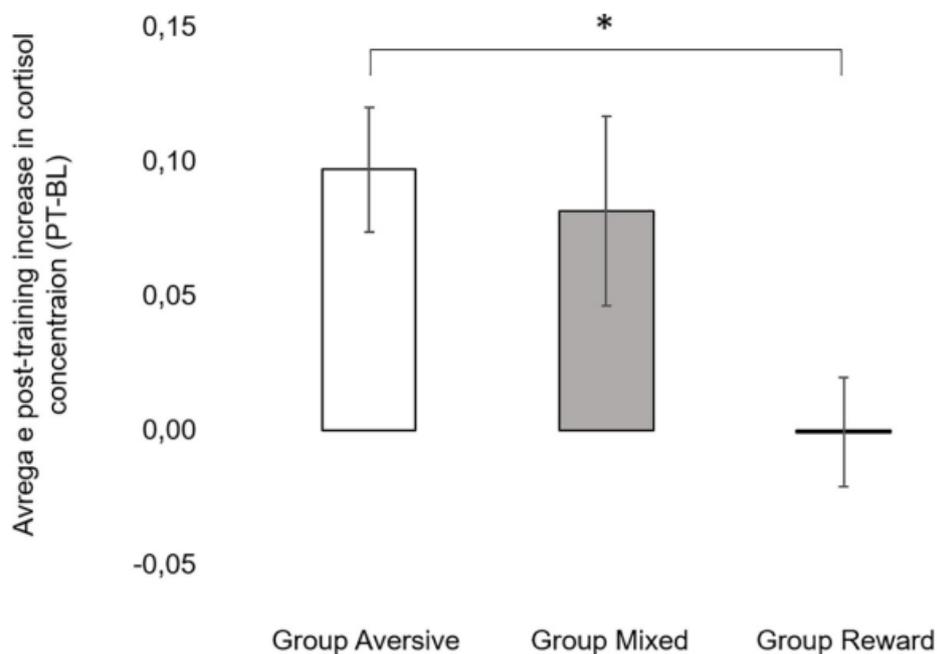
### **B. L'éducation du chien**

#### ***a. Le renforcement positif au cœur de l'éducation du chien pour une meilleure efficacité***

De nombreuses études se sont intéressées au bien-être du chien et à sa capacité à apprendre avec des méthodes basées sur l'aversion. Il a été montré que les chiens n'apprennent pas plus vite avec des méthodes aversives (Cooper *et al.*, 2014) mais que cela a un impact sur le bien-être du chien (Vieira de Castro *et al.*, 2020). Il est donc conseillé d'utiliser le plus possible des méthodes basées sur le renforcement positif.

Il a notamment été montré grâce à la concentration plasmatique en cortisol, que le stress post-exercice était plus important chez les chiens dont l'éducation est basée sur des méthodes aversives (figure 27).

**Figure 27 Concentration en cortisol post entraînement en fonction de la méthode d'éducation (Vieira de Castro *et al.*, 2020)**



La même équipe a analysé deux équipes de binômes, une entraînée avec la méthode traditionnelle de la Défense Belge et une expérimentale entraînée grâce à un programme favorisant la familiarisation à l'homme et la durée d'entraînement. Cette équipe a montré que l'entraînement régulier et les interactions positives dans le binôme amélioraient sa performance (figure 28) (Haverbeke *et al.*, 2010).

La performance des chiens peut aussi être reliée au comportement du maître : en effet, une étude sur des chiens militaires a montré que les binômes chien-maître où le maître récompensait plus le chien (par l'intermédiaire de caresses, de jeux, de friandises, ...) étaient plus performants que les autres binômes (figure 29) (Haverbeke *et al.*, 2008).

Figure 28 Performance du binôme en fonction du groupe (Haverbeke *et al.*, 2010)

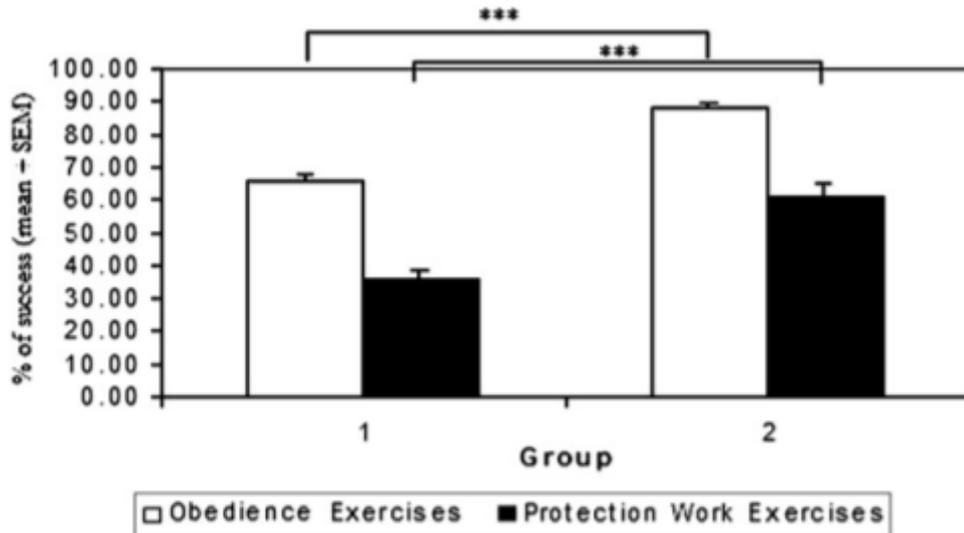
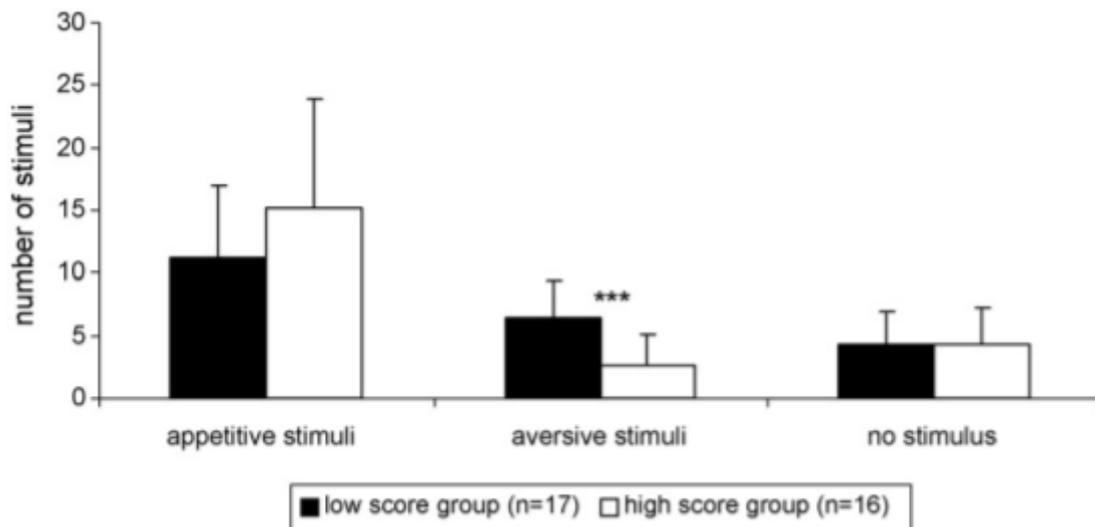


Figure 4 Team performance (in %) in the Control (Group 1) and Experimental (Group 2) Groups (mean + SEM).

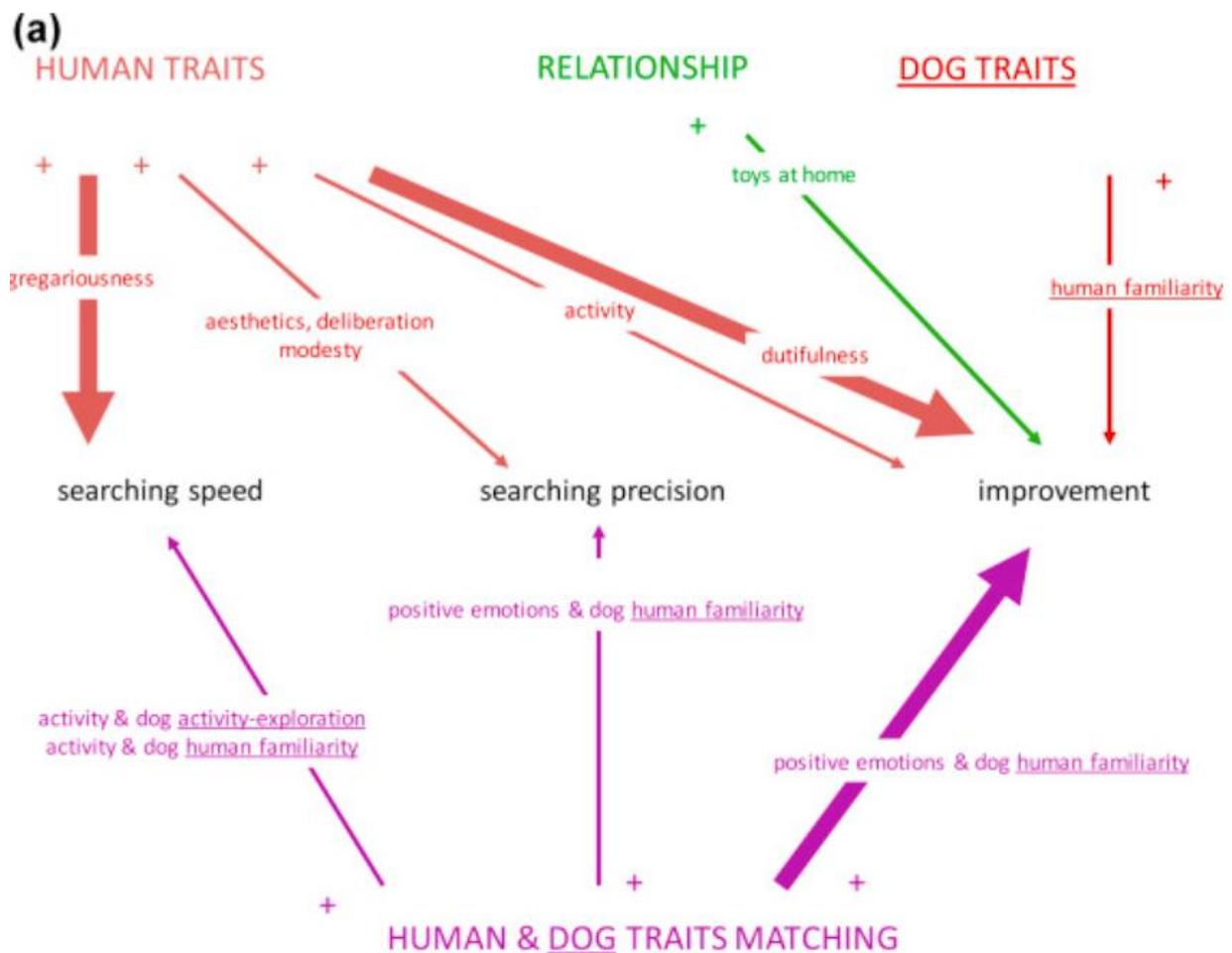
Figure 29 Importance de la récompense pour la performance des chiens de travail (Haverbeke *et al.*, 2008)



La personnalité du maître-chien est un élément semblant essentiel pour la performance du binôme. Ainsi, une équipe s'est intéressée aux binômes de l'équipe cynotechnique de la Brigade des Sapeurs-Pompiers de Paris et a révélé que certains traits comme le caractère consciencieux du maître, comprenant la tendance à être organisé et discipliné, sont positivement corrélés à un meilleur résultat pour le binôme. De plus, les maîtres exprimant plus le caractère « grégarisme » ont de meilleurs résultats lorsqu'il s'agit d'améliorer les performances de leur binôme. L'équipe s'est aussi intéressée à la correspondance des traits de personnalité des deux partenaires du binôme. Elle a ainsi permis de mettre en évidence que les maîtres et leurs chiens associés sur le caractère

« neuroticisme » ont de moins bons résultats alors que les binômes regroupés sur le caractère humain « émotions positives » et « extraversion » ainsi que sur le trait du chien « familiarité pour l'homme » ont de meilleurs résultats concernant la vitesse, la précision et l'amélioration lors des différentes activités effectuées (figure 30) (Hoummady *et al.*, 2016).

**Figure 30 Caractères du chien et du maître corrélés positivement aux performances (Hoummady *et al.*, 2016)**



**b. Laisser du temps au chien entre les différentes phases d'entraînement**

Afin d'optimiser les performances des chiens, certains auteurs se sont intéressés à la fréquence des entraînements des chiens pour obtenir le résultat souhaité. Meyer et Ladewig (2008) ont ainsi montré l'importance de la fréquence d'entraînement en entraînant 18 chiens de race Beagle à effectuer une action demandée. Dans leur étude, les chiens ont été divisés en deux groupes : un groupe s'entraînant 5 fois par semaine (groupe 1) et un groupe s'entraînant une fois par semaine (groupe 2). Finalement, le groupe 2 a mis significativement moins de séances pour atteindre l'objectif (mais pas moins de temps étant donné qu'ils ne faisaient qu'une séance d'entraînement par semaine) que le groupe 1 (figure 31). Espacer les séances d'entraînement permettrait donc d'optimiser l'apprentissage des chiens pour effectuer une tâche donnée.

**Figure 31 Comparaison entre le temps mis par les chiens des deux groupes pour atteindre l'objectif souhaité (Meyer et Ladewig, 2008)**

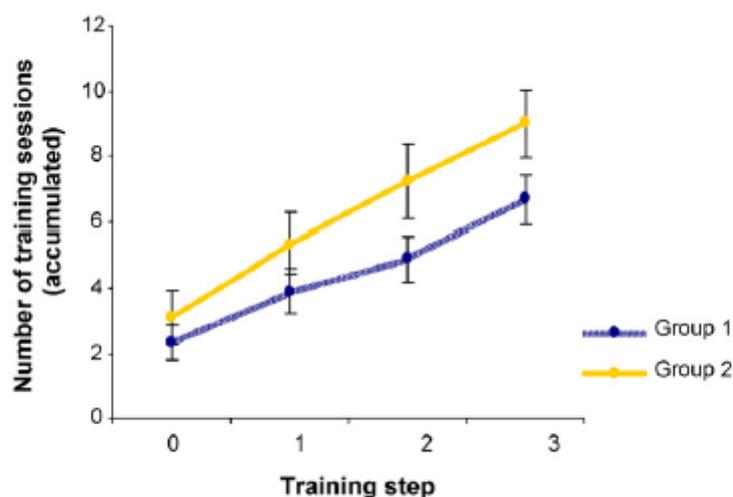


Fig. 1. Number of training sessions to completion of a given step for the two training groups. Vertical lines represent S.D.

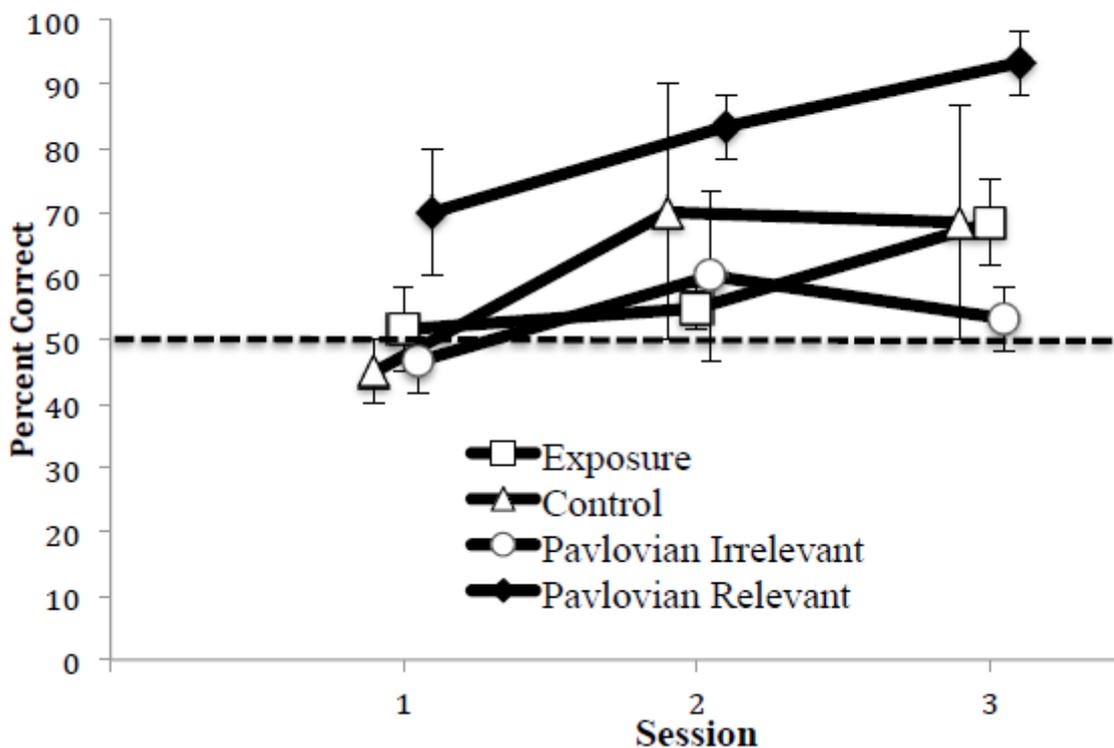
### ***c. L'amélioration des capacités des chiens au cours de l'entraînement***

Des chercheurs ont travaillé sur une méthode d'entraînement des chiens permettant d'avoir d'excellents résultats avec une reproductibilité et une répétabilité importante. Avec la méthode proposée par cette équipe, la sensibilité des chiens avoisinait les 90 % et la spécificité était autour de 100 % dans la détection d'odeurs humaines pour des chiens de police judiciaire. Cette équipe a aussi constaté que les chiens s'amélioraient au cours du temps avec l'entraînement (Marchal *et al.*, 2016).

### ***d. La connaissance préalable de l'odeur***

La connaissance préalable de l'odeur à discriminer ne permet pas aux chiens d'avoir de meilleurs résultats aux tests de discrimination de cette même odeur. Cependant, si on applique un conditionnement pavlovien à cette odeur quelques jours avant le test de discrimination, alors les chiens auront de meilleurs résultats lors des tests de discrimination. Une étude a mis cela en évidence. Quatre groupes de chiens ont été formés : un groupe a été soumis à l'odeur pendant 30 minutes, un autre groupe a reçu un conditionnement pavlovien à l'odeur qu'il allait devoir reconnaître, un autre groupe un conditionnement pavlovien à une odeur différente et un groupe contrôle. Finalement, il s'agit du groupe qui a reçu un conditionnement pavlovien à l'odeur qui allait lui être présentée lors du test qui a eu des résultats plus rapidement (Hall *et al.*, 2014). Ce type de conditionnement mène aussi à de plus faibles seuils de détection (Hall *et al.*, 2016).

**Figure 32 Le conditionnement pavlovien permet d'améliorer l'efficacité de l'entraînement (Hall *et al.*, 2014)**



**e. La détection de l'odeur simple ou via un complexe d'odeurs ainsi que sa concentration**

Les recherches n'ont pas encore permis de savoir s'il est préférable d'entraîner les chiens grâce à une odeur pure ou de les entraîner avec une odeur comprise dans un complexe d'odeurs. Ainsi certains auteurs affirment qu'il vaut mieux entraîner les chiens avec des complexes d'odeurs contenant l'odeur cible (Fischer-Tenhagen *et al.*, 2017) alors que d'autres préconisent d'entraîner les chiens avec la molécule responsable de l'odeur en question sans autres odeurs autour (Gerritsen et Haak, 2015).

En outre, la concentration de l'odeur va influencer l'activation du cerveau. En effet, une concentration faible en molécules odorantes va permettre d'activer le cerveau de manière unilatérale alors qu'une forte concentration va activer celui-ci bilatéralement (Jia *et al.*, 2014).

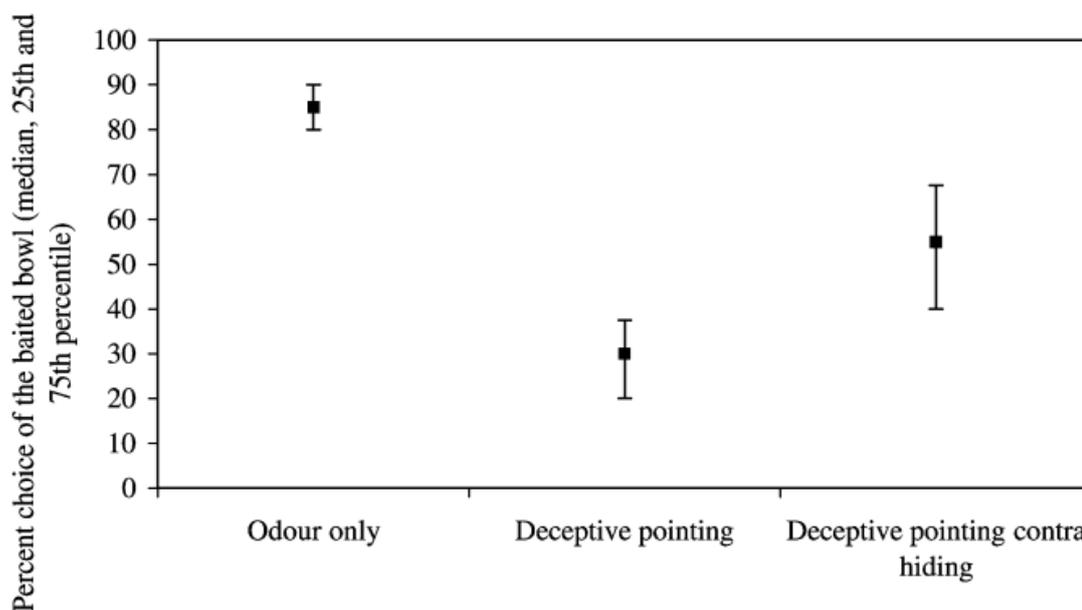
**f. Les altérations possibles de la performance du chien dues au maître**

Les chiens sont sensibles aux indications laissées par les maîtres. Dans une expérience de Szetei *et al.* (2003), dans laquelle les chiens devaient trouver la boîte contenant un appât entre deux boîtes identiques, les chiens faisaient plus d'erreurs lorsque le maître pointait du doigt la mauvaise boîte (celle ne contenant pas d'appât).

Nous pouvons voir le résultat d'une des expériences précédemment citées (figure 33). Nous constatons que le résultat du chien est meilleur lorsqu'il cherche sans autre indice que les indices olfactifs naturellement délivrés par l'appât, que les résultats sont beaucoup plus faibles lorsque

l'examineur pointe du doigt la mauvaise boîte mais qu'ils sont aussi plus faibles lorsque celui-ci pointe du doigt la mauvaise boîte alors que le chien avait vu l'appât être caché dans l'autre boîte (deceptive pointing contra hiding).

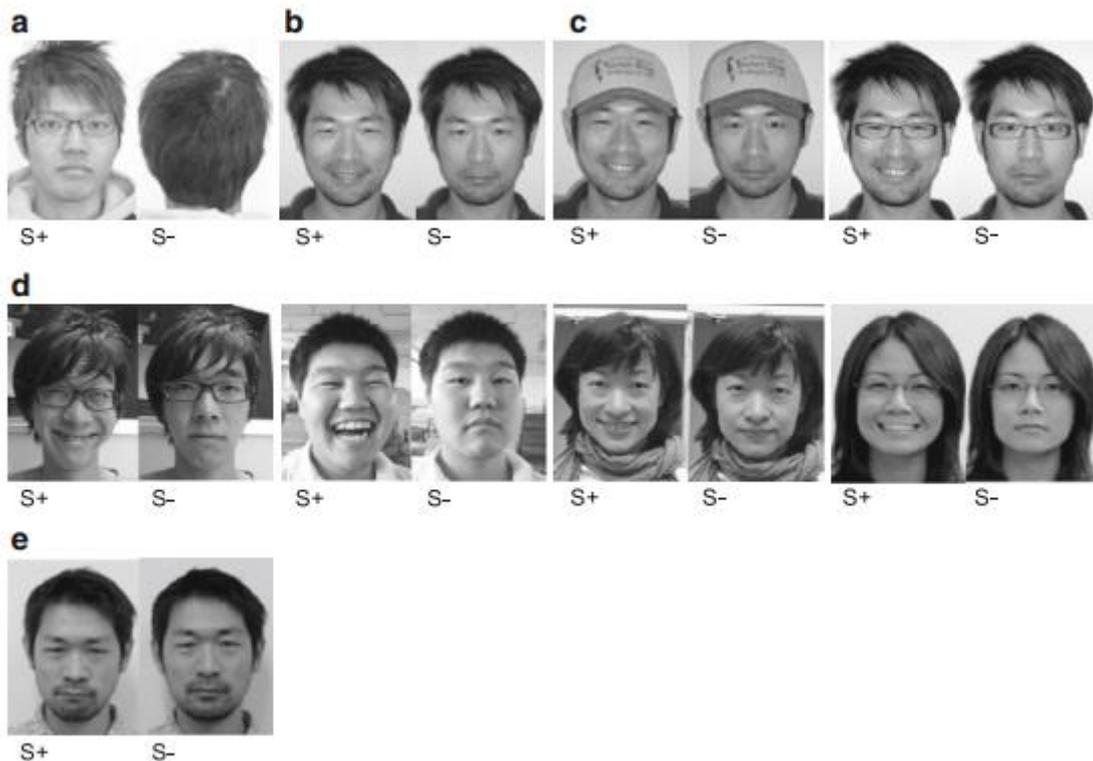
**Figure 33 L'effet du maître sur le choix du chien (Szetei *et al.*, 2003)**



Le chien va agir différemment si son maître le regarde ou non. En effet, en fonction de la présence du maître dans la salle d'entraînement, du comportement du maître, par exemple si le maître regarde ou non le chien, si le maître n'est pas concentré sur le chien ou sur une autre activité, alors le chien aura tendance à produire des comportements différents (Call *et al.*, 2003). Les chiens sont ainsi attentifs au comportement de leur maître, concernant l'orientation de la tête, des yeux, s'ils font une autre activité en même temps et adaptent leur comportement et leur manière d'agir en fonction des comportements produits par le maître (Schwab et Huber, 2006).

Les chiens peuvent aussi reconnaître les expressions faciales de l'homme. En effet, une étude a montré que si les chiens doivent choisir entre une photographie d'une personne souriante et une photographie de la même personne avec le visage neutre, ils ont tendance à choisir la photographie de la personne souriante (figure 34) (Nagasawa *et al.*, 2011).

Figure 34 Exemple de photographies utilisées pour l'expérience de Nagasawa *et al.* (2011)



Ces expressions faciales de l'homme peuvent ainsi être utilisées par le chien pour prendre des décisions : ce dernier va aller préférentiellement vers un objet qui sera associé à une expression faciale positive du maître (Buttelmann et Tomasello, 2013).

Finalement, différents critères interviennent dans le choix d'un chien : en effet, la race du chien, le type de substance et le type d'environnement de recherche vont être des éléments clés influençant le pronostic olfactif du chien (figure 35) (Jeziarski *et al.*, 2014).

Figure 35 Facteurs influençant le pronostic olfactif du chien (Jeziarski *et al.*, 2014)

Table 3  
Detection parameters depending on searching site (pooled for all drugs).

Searching site	Mean time $\pm$ s.d. to correct indication (sec) (1)	% correct indications (2)	% misses (3)	% false alerts (4)	How many times the dog passed <1 m to hidden material before indication (mean $\pm$ s.d.) (5)
Rooms known to dogs	70 $\pm$ 76 <sup>A</sup>	83.2 <sup>AC</sup>	7.3 <sup>ade</sup>	9.5 <sup>AC</sup>	2.7 $\pm$ 2.6 <sup>A</sup>
Rooms unknown to dogs	64 $\pm$ 80 <sup>B</sup>	83.2 <sup>BD</sup>	4.3 <sup>BC</sup>	12.5 <sup>BD</sup>	3.2 $\pm$ 3.8 <sup>B</sup>
Outdoors	61 $\pm$ 44 <sup>C</sup>	86.5 <sup>EF</sup>	7.7 <sup>f</sup>	5.8 <sup>EF</sup>	3.3 $\pm$ 3.8 <sup>C</sup>
Cars outside	64 $\pm$ 57 <sup>D</sup>	63.5 <sup>ABEG</sup>	14.6 <sup>ABD</sup>	21.9 <sup>ABe</sup>	2.7 $\pm$ 2.1 <sup>d</sup>
Cars inside	78 $\pm$ 84 <sup>E</sup>	57.9 <sup>CDFH</sup>	6.2 <sup>C</sup>	35.9 <sup>CDFG</sup>	3.0 $\pm$ 2.9 <sup>E</sup>
Lineup of luggage	23 $\pm$ 20 <sup>ABCDE</sup>	83.6 <sup>GH</sup>	1.6 <sup>Def</sup>	15.1 <sup>G</sup>	1.9 $\pm$ 1.6 <sup>ABCdE</sup>

Figures in columns denoted with the same letter differ significantly: superscript capitals =  $P < 0.01$ , superscript small letters =  $P < 0.05$ . Mann-Whitney  $U$  test for columns (1) and (5), Chi-square test for columns (2)-(4).

## C. Comment maintenir les performances olfactives des chiens

### a. Impact du changement de maître

Le choix du maître est très important pour maintenir les performances olfactives des chiens de détection. Des chercheurs ont montré qu'en changeant le maître, la sensibilité et la valeur prédictive négative du chien diminuaient mais aussi qu'il montrait plus de comportements liés au stress et était

moins concentré. De plus, durant toute la période avec le maître avec lequel il n'était pas habitué, le chien ne progressait pas. Enfin, le temps passé à « sentir », à travailler, était plus important lorsque le chien connaissait son maître et ce temps passé à sentir était corrélé à une augmentation de la sensibilité (Jamieson *et al.*, 2018).

Certains chiens peuvent cependant travailler avec plusieurs maîtres. En effet, dans la même étude, trois des neuf chiens n'ont pas vu leurs paramètres se dégrader avec l'autre maître.

### ***b. Le maintien des capacités olfactives et les altérations possibles***

- *Les altérations possibles*

Différents phénomènes peuvent avoir des effets sur les capacités olfactives des chiens.

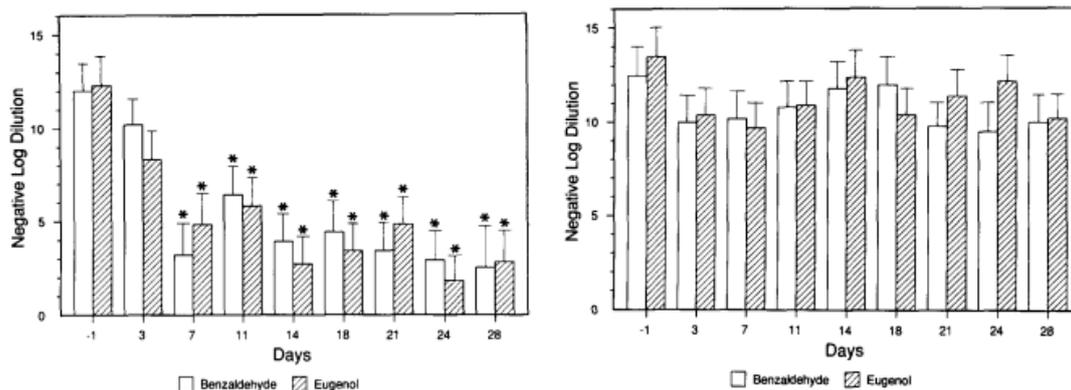
- L'exposition chronique à la pollution

L'exposition chronique à la pollution urbaine engendre une inflammation chronique des voies respiratoires hautes et basses avec des dommages dans les épithéliums respiratoires et olfactifs. Les modifications histologiques comprennent notamment une orientation anormale des neurones sensoriels olfactifs, ainsi qu'une dégénérescence des cellules avec une perte d'épaisseur de la muqueuse. Les plus vieux chiens, ayant été en contact plus longtemps avec la pollution urbaine montrent des lésions sévères avec parfois pertes de cellules basales, sensorielles ou sustentaculaires. Cette exposition chronique a aussi un effet sur les sites apuriniques/apyrimidiques du bulbe olfactif qui constituent le premier relais synaptique du système olfactif (Calderon-Garciduenas *et al.*, 2003).

- Les médicaments

En médecine humaine, il a été montré que des nombreuses molécules sont à l'origine de dysosmie. C'est par exemple le cas du sévoflurane, de la kétamine intranasale, d'antibiotiques tels que les macrolides ou encore des anti-inflammatoires comme la prednisone (Nguyen-Khoa *et al.*, 2007 ; Kostopanagiotou *et al.*, 2011 ; Tuccori *et al.*, 2011 ; Elterman *et al.*, 2014). En médecine canine, peu de publications se sont intéressées aux dysosmies. En effet, celles-ci sont plus difficiles à objectiver. Cependant certaines molécules telles que la dexaméthasone ou le métronidazole sont à l'origine d'hyposmie. En effet, dans l'étude de Ezeh *et al.* (1992), il a été mis en évidence une hyposmie pour le groupe de chiens traités avec de la dexaméthasone à 2 mg/kg comparé au groupe témoin lorsqu'il s'agissait de déterminer les seuils de détection au benzaldéhyde et à l'eugénol (figure 36). Une hausse, plus tardive, des seuils de détection est aussi notée pour l'association hydrocortisone à 0,25mg/kg associée à du DOCA à 0,25 mg/kg.

**Figure 36 Effet de la dexaméthasone à forte dose sur l'odorat des chiens (Ezeh *et al.*, 1992)**



Quant au métronidazole, il est aussi à l'origine de perte des capacités olfactives lorsqu'il est administré à des doses de 25 mg/kg deux fois par jour durant 10 jours. Cette baisse des capacités olfactives a été constatée sur deux substances explosives : le nitrate d'ammonium et le trinitrotoluène. La doxycycline quant à elle n'a pas eu d'effet sur les capacités olfactives des chiens (Jenkins *et al.*, 2016).

□ Les conditions environnementales

L'humidité semble être un facteur favorisant la recherche d'odeur mais au contraire la pluie va être un facteur négatif pour la recherche (Jenkins *et al.*, 2018).

De plus, une chaleur au-dessus de 15 °C semble être un facteur défavorisant pour les chiens car une baisse des capacités olfactives est constatée au-dessus de cette valeur (Bräuer et Blasi, 2021).

Enfin, la déshydratation, par l'intermédiaire de la déshydratation de la muqueuse nasale va entraîner une baisse de l'activité des enzymes et de la fluidité de la membrane. D'après Altom *et al.* (2003), cela altérerait la fonction des récepteurs olfactifs dans la muqueuse olfactive et la transduction du signal électrique.

□ L'entraînement

L'activité physique affecte l'acuité olfactive des chiens n'ayant pas l'habitude de s'entraîner. En effet, après une activité physique, les chiens non entraînés vont avoir une perte significative de leur capacité olfactive (Altom *et al.*, 2003). Cela s'expliquerait par le fait que les chiens entraînés respireraient moins par la bouche et auraient donc plus de molécules olfactives arrivant au niveau des récepteurs olfactifs. Il existe une corrélation positive entre la fréquence des reniflements et l'efficacité du travail d'olfaction (Gazit et Terkel, 2003). En outre, suite à une activité physique intense, on observe une réduction de la fréquence de reniflements et une augmentation de la fréquence d'halètement qui sont corrélées à une baisse d'efficacité dans l'activité de recherche (figure 37) (Gazit et Terkel, 2003).

**Figure 37 Effet de l'activité physique sur différents paramètres liés à l'olfaction (Gazit et Terkel, 2003)**

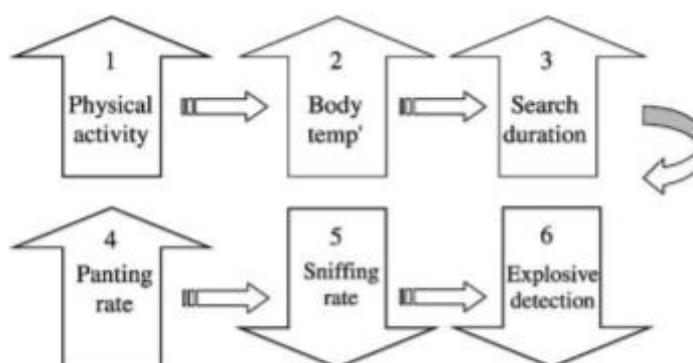


Fig. 3. Flow chart: the effect of strenuous activity on dog's detection ability.

□ Les virus

Certains virus, par l'inflammation générée dans les cavités nasales, vont entraîner une baisse de contact entre les molécules odorantes et l'épithélium olfactif ce qui va provoquer une hyposmie. Deux virus ont notamment été mis en cause : le virus provoquant la maladie de Carré et le *Parainfluenza virus canin* (L. J. Myers *et al.*, 1988 ; L J Myers *et al.*, 1988).

□ L'alimentation

L'olfaction des chiens est conditionnée par la prise alimentaire : en effet, il a été montré que l'huile de noix de coco abaissait les performances olfactives des chiens (Angle *et al.*, 2014). Cependant, l'huile de maïs semble avoir l'effet inverse (Altom *et al.*, 2003). Enfin, bien que cela n'ait pas été mis en évidence chez les chiens, une étude a montré que le jeûne augmente les capacités olfactives chez le rat alors que la satiété les diminue (Aimé *et al.*, 2007).

□ Le stress

Le stress peut être un facteur de diminution de la qualité olfactive des chiens. Pour cela, nous pouvons agir sur plusieurs facteurs : la présence de congénères ou encore un environnement sécurisant et enrichi pour le chien (Gaines *et al.*, 2008 ; Walker *et al.*, 2014).

## **D. Les composés organiques volatils au cœur de la démarche**

### **a. Un grand nombre de COV dans l'organisme**

Les composés organiques volatils (COV) sont des composés organiques avec une pression de vapeur élevée à des températures d'intérieurs typiques. Ainsi, ces molécules s'évaporent ou se subliment à proximité de la source. Ces composés peuvent être retrouvés à partir de nombreux types de prélèvements (sang, urine, sueur, ...) et de nombreux composés sont spécifiquement associés à des maladies tels que l'asthme, des cancers, le diabète sucré, la tuberculose ... Ainsi, bien que des chercheurs aient retrouvé au moins 381 COV différents dans les fèces d'êtres humains, des chiens entraînés à reconnaître *Clostridium difficile* dans des échantillons de fèces humains ont montré une sensibilité et une spécificité de 86 et 97 % respectivement malgré la présence naturelle d'une grande quantité de virus et de bactéries dans ces échantillons (Bomers *et al.*, 2014). Ce nombre de COV atteint même les 532 pour les sécrétions issues de la peau (Costello *et al.*, 2014).

- *Le volatilome et les différences entre les êtres humains*

Le volatilome est ainsi défini comme l'ensemble des composés organiques volatils produits par un être humain, il est le reflet du métabolisme global d'un individu (C. Angle *et al.*, 2016). Ce volatilome est encore assez mal caractérisé car il varie entre les individus (Schmidt et Podmore, 2015). Par exemple l'analyse d'un échantillon de respiration comprend environ 200 COV différents mais 3481 COV ont été détectés dans les échantillons de 50 personnes, enfin seuls 27 d'entre eux ont été retrouvés chez les 50 patients (Phillips *et al.*, 1999). Les COV retrouvés dans l'air expiré varient notamment en fonction de l'âge, du sexe mais aussi du statut fumeur ou non-fumeur du patient (Kischkel *et al.*, 2010).

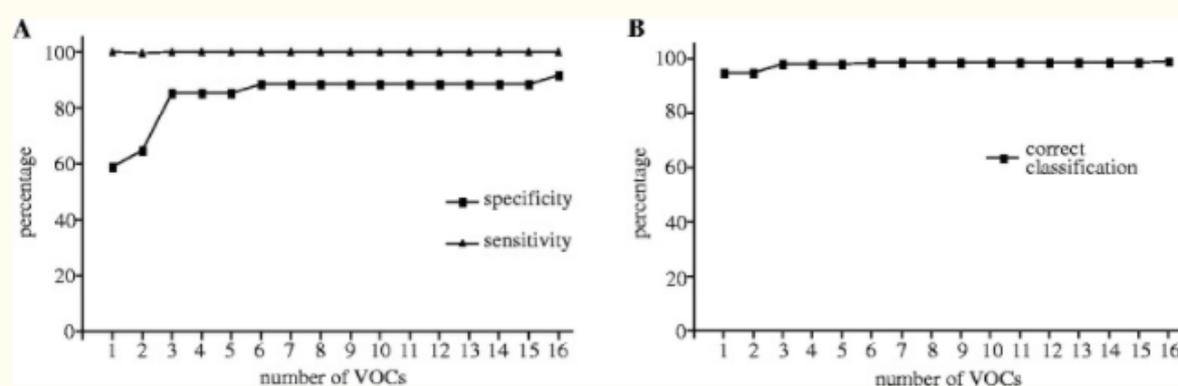
- *La concentration de ces COV*

Ces composés sont relâchés à des concentrations allant de la partie par milliards dans les produits issus de la respiration jusqu'à la partie par millions pour certains composés retrouvés dans le sang ou encore dans les urines (Schmidt et Podmore, 2015).

***b. Des COV produits spécifiquement par les pathogènes***

Différentes maladies sont à l'origine d'une production de COV différents. C'est notamment le cas lors de cancers, de bronchopneumopathie obstructive chronique ou encore d'asthme (Darwiche *et al.*, 2011 ; Meyer *et al.*, 2014 ; Besa *et al.*, 2015). Dans le cas de bronchopneumopathie obstructive chronique, la détection des COV dans l'air expiré par les patients a été réalisée grâce à de la spectrométrie à mobilité ionique et six COV se sont révélés être de bons marqueurs de cette maladie face à des patients, fumeurs et non-fumeurs, non atteints de cette maladie. Concernant l'asthme, 16 COV ont été identifiés, par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse, pouvant permettre de discriminer les patients atteints d'asthme et ceux ne l'étant pas avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 91 % bien que seulement 5 COV étaient nécessaires pour avoir une sensibilité de 100 % et une spécificité de 85,3 % (figure 38) (Meyer *et al.*, 2014).

**Figure 38 Sensibilité et spécificité des COV en fonction de leur nombre (Meyer *et al.*, 2014)**



**Figure 1**

**Course of sensitivity and specificity as a function of the number of VOCs involved in the discriminant analyses.** The sensitivity and specificity to discriminate between asthma and healthy subjects depends on the number of VOCs (A). The correct classification of asthma and healthy subjects as a function of the VOCs is presented (B).

De nombreuses bactéries possèdent des métabolismes qui leur sont propres et qui produisent donc des composés organiques volatils propres (Bos *et al.*, 2013).

A partir de cultures cellulaires, certains auteurs ont réussi à mettre en évidence une différence dans les COV libérés entre des cellules infectées et des cellules non infectées. Ainsi, cela a été montré sur des cellules trachéobronchiques humaines infectées ou non par un rhinovirus humain (Schivo *et al.*, 2014). Ces COV semblent aussi différents en fonction de l'agent pathogène infectant la cellule car des lymphoblastes B ont eu des COV différents lorsqu'ils étaient infectés par trois sous-types d'influenza virus différents (Aksenov *et al.*, 2014).

Les infections par les pathogènes sont responsables d'un changement dans le nombre et le type de COV, il est donc probable qu'une association de COV ou bien un seul COV issu d'une infection produisent une odeur spécifique pour le chien (C. Angle *et al.*, 2016). Nous ne savons cependant pas ce que les chiens détectent lors de leur travail.

L'analyse des COV fait intervenir diverses techniques comme la chromatographie ou encore la spectrométrie de masse mais l'inconvénient avec ces méthodes d'analyses est qu'elles ne sont pas transposables directement sur le terrain et ne peuvent donc pas détecter des COV directement ou suivre un de ces composés à la trace. De plus, ces techniques devraient alors faire face à des changements d'environnements comme l'humidité, le vent ou encore la température.

### **c. L'intérêt des chiens dans la détection de ces COV**

L'intérêt des chiens pour la détection de ces COV réside aussi dans le fait qu'ils sont capables de détecter de très petites quantités de molécules. Cette caractéristique a été trouvée sur la molécule n-amyl acétate pour laquelle deux chiens, un Schnauzer et un Rottweiler, ont été entraînés durant six mois pour la détecter à des concentrations différentes. Ces chiens ont ainsi été en mesure de détecter la molécule pour des concentrations de 1,9 et 1,14 ppt (Walker *et al.*, 2006). Le seuil de détectabilité de l'Homme pour la même molécule s'étend quant à elle de 167 ppb à 7 ppb (Walker

*et al.*, 2003). En comparant les deux résultats, nous nous apercevons donc que, pour cette molécule, le seuil de détectabilité des chiens est 10 000 à 100 000 fois plus bas que pour les Hommes (Walker *et al.*, 2006). Les chiens peuvent donc signaler la présence des très petites quantités de molécules voire de combinaisons de molécules (Walker *et al.*, 2006 ; Cerreta et Furton, 2015). On peut alors supposer que les chiens sont capables de détecter une grande proportion des COV libérés par l'organisme.

#### **d. Le SARS-CoV2 a-t-il une odeur pouvant être détectée par les chiens ?**

- *La variabilité de l'utilisation de l'odorat des chiens comme base pour le travail*

Le chien est utilisé depuis des dizaines d'années pour ses propriétés olfactives, notamment pour rechercher des blessés au combat durant la première guerre mondiale, pour rechercher des aliments tels que des truffes, ...

De nos jours, plusieurs équipes se sont intéressées aux chiens comme une aide potentielle dans la détection ou la surveillance d'affections médicales. C'est notamment le cas en cancérologie où plusieurs études ont été menées. Ainsi nous pouvons tout d'abord citer des cas de détection spontanée d'un chien vis-à-vis du cancer de son maître qui sentait de manière répétée la jambe de ce dernier (Williams et Pembroke, 1989) ou encore d'un chien qui léchait une lésion derrière l'oreille de son maître et qui s'est révélée être un mélanome malin (Campbell *et al.*, 2013).

La variabilité de l'utilisation des chiens est visible lorsque l'on regarde tous les domaines médicaux dans lesquels ils peuvent être utilisés. Parmi les affections que les chiens peuvent détecter :

- Des cancers : cancer du col de l'utérus à partir de prélèvement d'urine (Yamamoto *et al.*, 2020), cancer de la vessie (Willis *et al.*, 2004 ; Willis *et al.*, 2011), cancer de la prostate (Taverna *et al.*, 2015), cancer colorectal (Sonoda *et al.*, 2011), cancer hépatocellulaire (Kitiyakara *et al.*, 2017), ... ;
- Des crises d'épilepsie (Catala *et al.*, 2019 ; Maa *et al.*, 2021) ;
- Les hypoglycémies (Wilson *et al.*, 2019 ; Rooney *et al.*, 2019) ;
- Le paludisme (Guest *et al.*, 2019) ;
- Des *Staphylococcus aureus* dans le lait de vache (Fischer-Tenhagen *et al.*, 2018).

- *La détection d'un virus aux Etats-Unis*

Une étude parue en 2016 a aussi permis de montrer que les chiens sont capables de reconnaître des cellules infectées par un virus et de discriminer le virus cherché par rapport à d'autres virus (T. C. Angle *et al.*, 2016). Ainsi deux chiens ont été entraînés à discriminer des cellules infectées par le *Bovine Viral Diarrhea Virus* (BVDV) de cellules non infectées puis à discriminer ce BVDV de cellules infectées soit par le *bovine herpes virus 1* soit par le *bovine parainfluenza virus 3*. Ces deux Labradors ont été éduqués durant 2 mois et ont montré une sensibilité de 85% et 96% ainsi qu'une spécificité de 98% et 99% (figure 39).

**Figure 39 Données de l'expérience pour la détection du BVDV (T. C. Angle *et al.*, 2016)**

	<b>Dog 1</b>	<b>Dog 2</b>
Sensitivity	0.85	0.967
Specificity	0.981	0.993
Total number of search past targets (i.e., misses)	6	1
Total number of positive indications	28	30
Total number of positive trials	34	31
Total number of blank trials (i.e., no BVDV present)	24	20
Total number of negative samples searched	317	287
Total number of false indications	6	2

Il s'agit d'un des piliers de notre étude qui nous a permis de nous intéresser à la capacité olfactive des chiens dans la détection du SARS-CoV2.



# Deuxième partie : étude expérimentale : la détermination de la sensibilité et de la spécificité des chiens pour la détection du SARS-CoV2

---

## 1. Introduction

De nombreuses études font part de la capacité olfactive des chiens dans la détection d'affections médicales. La détection par les chiens pourrait donc devenir une méthode alternative et non invasive pour prendre en charge certaines affections. Pour la présentation des études qui vont suivre, nous nous sommes intéressés à la détection du SARS-CoV2, en démontrant tout d'abord l'intérêt des chiens dans sa détection, puis en déterminant certains paramètres tels que la sensibilité et la spécificité de nos chiens dans la détection de ce virus.

## 2. La mise en évidence de la détectabilité du SARS-CoV2

La première étape de notre travail de recherche a été de montrer que le SARS-CoV2 était détectable par les chiens. Cette partie a conduit à la publication : « Can the detection dog alert on COVID-19 positive persons by sniffing axillary sweat samples ? A proof-of-concept study » (Grandjean *et al.*, 2020) (annexe 2).

### A. Matériel et méthode

#### a. Le choix des échantillons axillaires

Le choix des échantillons s'est porté sur la sueur axillaire pour différentes raisons : la plupart des chiens qui ont participé à cette étude étaient des chiens de recherche de personnes ensevelies ou disparues appartenant à des pompiers et recherchant l'odeur humaine probablement en détectant des molécules issues de la sueur. De plus, dans un souci de protection des préleveurs, il apparaissait peu probable que la salive d'un patient contaminé par le SARS-CoV2 soit retrouvée au niveau de ses aisselles. Enfin, il s'agit d'une région relativement accessible pour les prélèvements et qui semblait être adéquate pour une détection par l'olfaction canine.

Cependant, étant donné que nous ne savions pas si la transmission du virus pouvait être réalisée à partir de la sueur (Propper, 2020), nous avons pris des précautions afin de réaliser les prélèvements pour éviter toute contamination.

- *Les critères d'inclusion des prélèvements*

Le test de référence que nous avons utilisé pour ces études est le test RT-PCR. Cependant, ce test PCR ne constitue pas un gold standard pour plusieurs raisons :

- Le Ct, ou phase d'amplification : en effet, lorsque le Ct sera très élevé (au-dessus de 24), la positivité du test sera moins fiable concernant la contagiosité du patient. En effet, cette positivité pourra signifier une infection ancienne (Bullard *et al.*, 2020) ;
- La qualité du préleveur et de son geste de prélèvement : l'écouvillon doit ainsi atteindre la zone du pharynx et aucune contamination ne doit avoir lieu durant ce prélèvement.

La période ovulatoire chez la femme est un critère d'exclusion car elle est à risque de perturber l'odorat des chiens et en particulier du chien mâle.

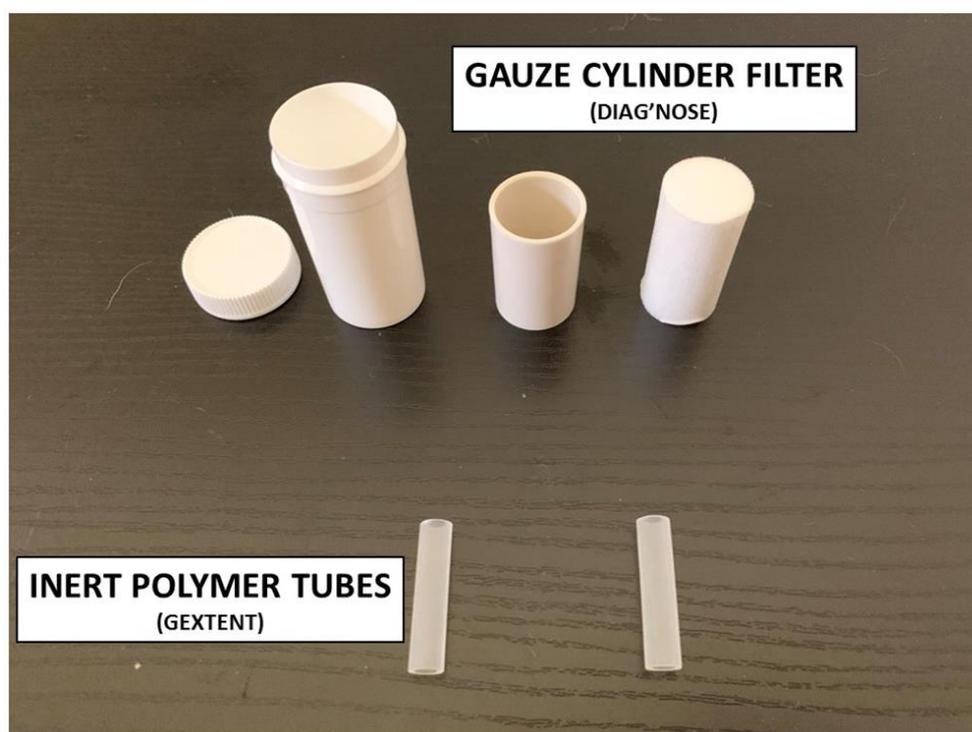
- *Le choix du support d'échantillons*

Trois types de support d'échantillons (figure 40) ont été utilisés au cours de cette étude :

- Des polymères inertes fournis par l'entreprise Gextent utilisés pour la détection d'explosifs, la détection de drogues ou pour de la criminologie ;
- Des filtres stériles fournis par l'entreprise Diag'Nose ;
- Des compresses stériles.

Les filtres et les compresses ont été utilisés pour chaque patient afin de déterminer si l'un ou l'autre des supports d'échantillons permettaient une meilleure détection par les chiens.

**Figure 40 Polymères inertes et filtres de la société Diag'Nose (Grandjean *et al.*, 2020)**

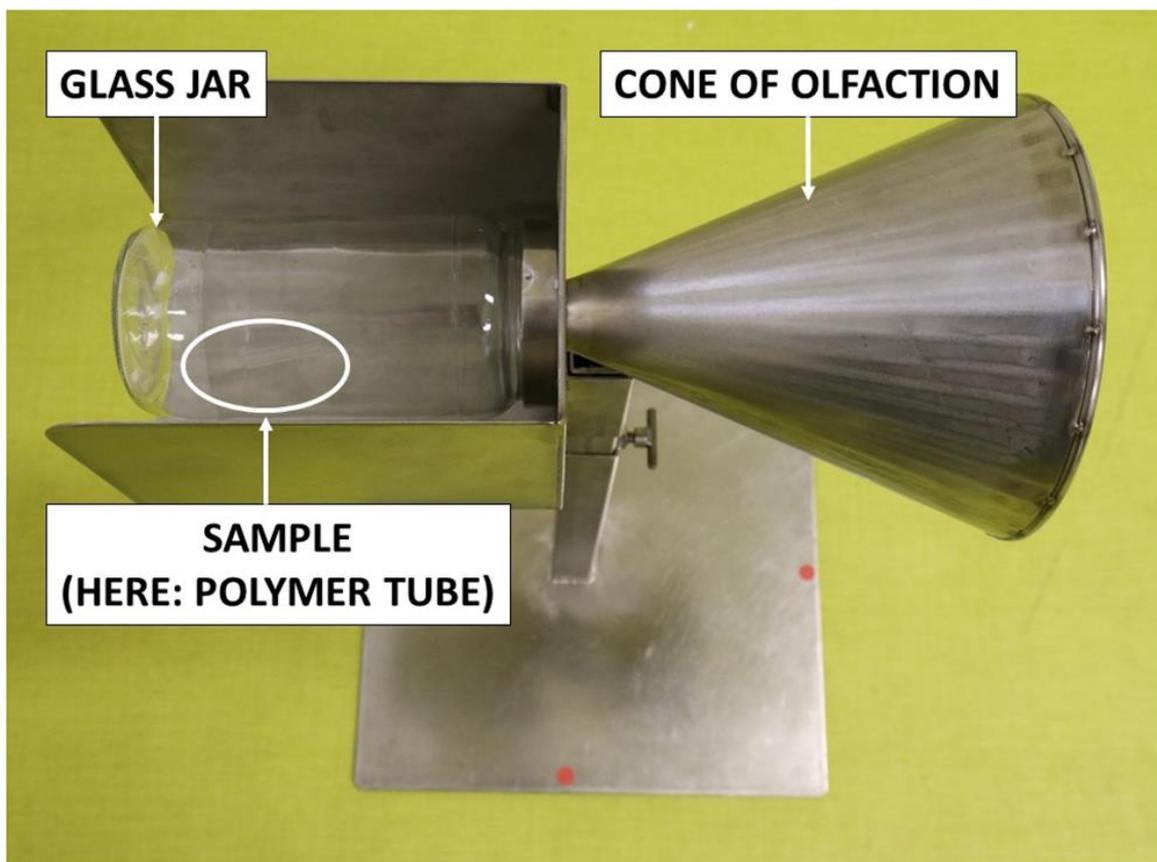


Durant les expériences, ces échantillons ont été posés dans des cônes en acier inoxydable avec des soudures lisses et étanches (figure 41). Ces cônes ont plusieurs avantages :

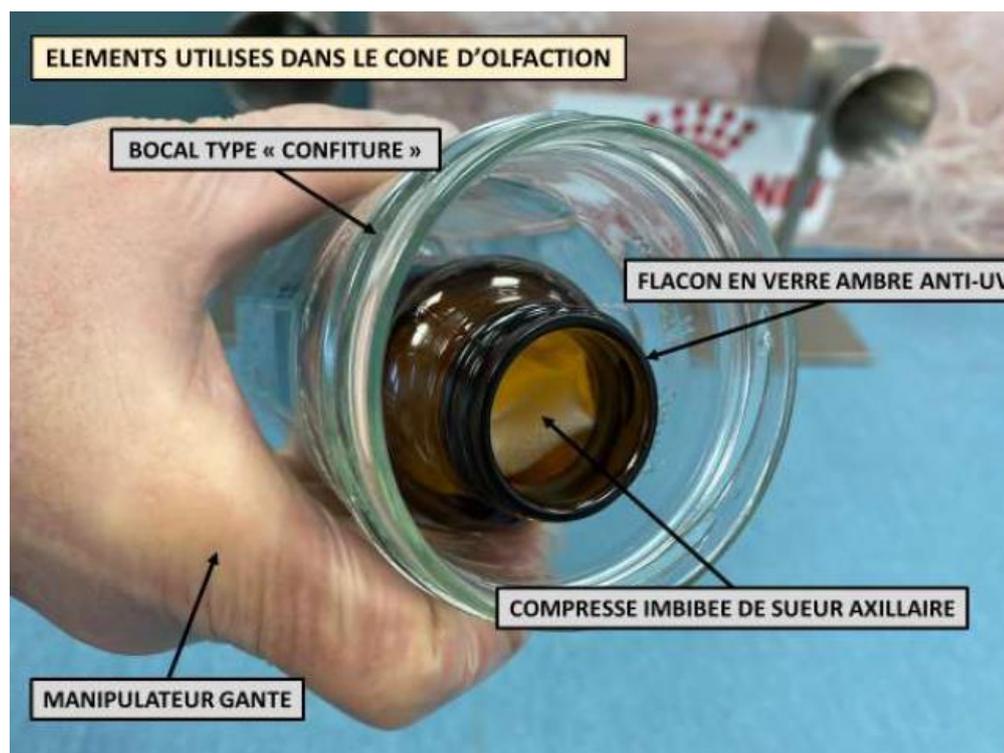
- Ils sont facilement nettoyables et permettent donc de ne pas avoir d'odeur parasite pour les chiens et d'éliminer les résidus de virus ;
- Ils permettent aux chiens mais aussi à leurs maîtres de ne pas être directement en contact avec les individus testés et donc potentiellement positifs ;
- L'environnement peut être maîtrisé et permet donc une bonne reproductibilité de l'expérience.

Les principales contraintes liées à ce support sont la main d'œuvre qui est plus importante pour la gestion des supports et le temps de détection qui sera allongé car il faut mettre en place le dispositif.

**Figure 41 Support d'échantillon utilisé dans nos études (Grandjean *et al.*, 2020)**



**Figure 42** Eléments utilisés dans le cône d'olfaction



#### ***b. Les critères de recrutement***

- *Les hôpitaux de provenance des échantillons*

Les échantillons provenaient de quatre hôpitaux de région parisienne :

- L'Hôpital d'Instruction des Armées Bégin à Saint-Mandé ;
- Le Centre Hospitalier François Quesnay à Mantes-la-Jolie ;
- Le Grand Hôpital de L'Est Francilien à Jossigny ;
- L'Hôpital Henri Mondor à Créteil.

Au Liban, les prélèvements provenaient d'un hôpital : l'Hôpital Hôtel Dieu de France à Beyrouth.

- *Les critères d'inclusion des patients positifs et négatifs au SARS-CoV2*

Les individus étaient considérés positifs au SARS-CoV2 s'ils présentaient des symptômes et s'ils étaient positifs à la RT-PCR. Les patients ayant reçus des traitements médicaux depuis plus de 36h n'étaient pas inclus dans l'étude afin d'éviter de potentiels biais dus aux traitements reçus par les patients positifs au SARS-CoV2.

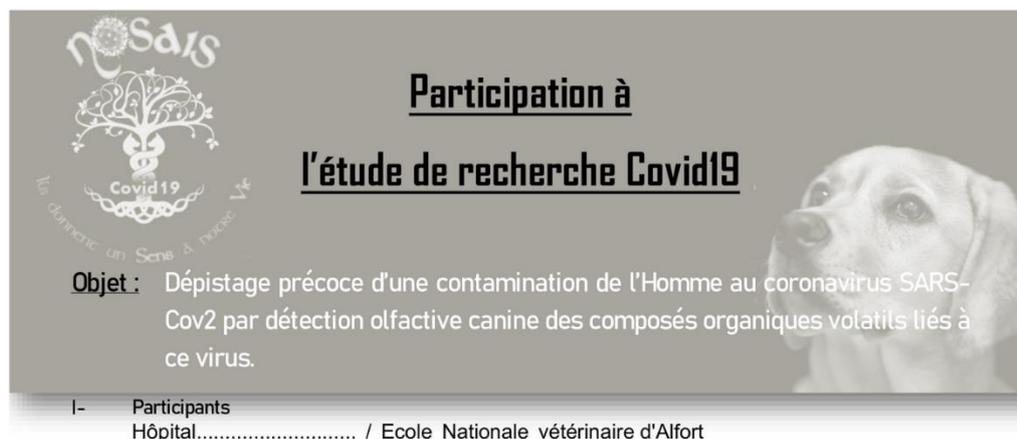
En ce qui concerne les patients négatifs au SARS-CoV2, ils étaient recrutés dans l'étude s'ils ne montraient aucun signe de la maladie et s'ils avaient reçu un test PCR négatif au SARS-CoV2. Il s'agissait de patients hospitalisés dans les différents hôpitaux pour d'autres raisons que l'infection au SARS-CoV2 ou d'infirmiers travaillant dans les différents hôpitaux de l'étude.

Une autre source de biais pour l'odorat canin est la présence de l'odeur de l'hôpital (Walczak *et al.*, 2012 ; Pirrone *et al.* bertini, 2017). Pour prévenir ces biais, à chaque fois qu'un patient positif était recruté dans un hôpital, un patient négatif était recruté dans le même hôpital.

### c. La méthode de prélèvement des échantillons

Dans le cadre de cette étude, des échantillons de sueur axillaire ont été utilisés. Les docteurs, internes ou infirmiers qui prélevaient les échantillons avaient reçu une vidéo explicative et l'équipement nécessaire pour ne pas contaminer les échantillons avec leur propre odeur. Ces préleveurs faisaient signer une feuille de consentement éclairé aux patients avant chaque prélèvement (figure 43).

Figure 43 Feuille de consentement éclairé (Grandjean *et al.*, 2020)



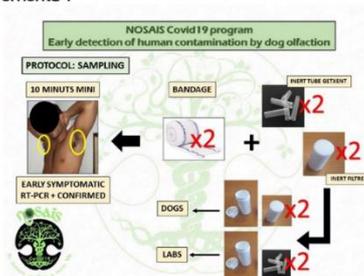
#### II- Introduction

La détection olfactive précoce de maladies chroniques prolifératives (cancers) ou dégénératives (Parkinson) par des chiens dûment formés se développe rapidement de par le monde (France : projets NOSAIS et KDOG). Les recherches antérieures ont confirmé la présence de VOC (Volatile Organic Compound) spécifiques engendrées par l'infection virale chez les personnes infectées, tout comme c'est le cas pour certaines maladies virales des bovins maintenant détectées par des chiens aux Etats Unis (Par exemple, maladie des muqueuses).

L'objectif de ce travail de recherche est d'augmenter nos moyens de dépistage facile et rapide, ce qui sera précieux à l'avenir. Et c'est en acceptant aujourd'hui de vous faire prélever, que vous participerez de façon active à ce projet de santé mondiale ! Nous insistons sur le mot mondial, car si nous réussissons, la méthodologie sera diffusée dans le monde entier.

Important : L'ensemble des résultats des tests demeureront codés et anonymes.

Le devenir de vos prélèvements ?



#### Perspectives :

La réussite de cette approche pourrait permettre de faire un pré-dépistage d'un grand nombre de personnes visant à ne tester de manière classique que les personnes positives à ce pré-test (gain de tests et de temps).

La validation de ce test pourrait présenter un grand intérêt lors de la procédure de déconfinement et en l'occasion de possibles vagues épidémiques futures.

Nom, prénom et signature du patient consentant, précédé de « lu et approuvé » : En Date du: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_.

L'équipement pour prélever des patients positifs ou négatifs était différent. Ainsi, pour le prélèvement des patients positifs, le préleveur disposait de deux paires de gants chirurgicaux (que le préleveur changeait entre chaque patient) ainsi qu'une tenue complète de protection contre le

SARS-CoV2. Les prélèvements de patients négatifs ne nécessitaient pas une protection complète, mais une attention particulière était faite pour éviter de contaminer les prélèvements. Les préleveurs étaient donc munis d'une paire de gants chirurgicaux. Pour les deux types de patients, positifs et négatifs, le matériel de prélèvement restait au contact des aisselles des patients durant 20 minutes. Les gants chirurgicaux étaient de la même marque pour les patients positifs et négatifs d'un même hôpital.

#### **d. La conservation des échantillons**

Les échantillons étaient mis dans des bocaux anti-UV stériles préalablement désinfectés. Afin de différencier les bocaux, des codes ont été apposés et définis de la façon suivante :

- Le code de l'établissement ;
- Le numéro de l'échantillon ainsi que la localisation du prélèvement (aisselle gauche ou droite) ;
- La nature du prélèvement (positif ou négatif).

Ces prélèvements étaient ensuite placés dans une deuxième enveloppe plastique. Puis ils étaient acheminés depuis l'hôpital de prélèvement jusqu'à l'ENVA dans des glacières différentes pour les deux types de prélèvements mais de même marque et désinfectées grâce à une solution aqueuse d'acétone à 10% après chaque utilisation.

Il a aussi été montré que le premier coronavirus, le SARS-CoV, ne survivait pas plus de quelques heures sur du coton (figure 44), matière utilisée pour nos prélèvements (Lai *et al.*, 2005). Nous avons donc choisi d'attendre 24h après le prélèvement afin d'utiliser les différents échantillons.

**Figure 44 Survie du SARS-CoV en fonction du matériau (Lai *et al.*, 2005)**

Inoculation, TCID <sub>50</sub> /mL	Time taken to inactivate SARS-CoV, by surface		
	Paper	Disposable gown	Cotton gown
10 <sup>6</sup>	24 h	2 days	24 h
10 <sup>5</sup>	3 h	24 h	1 h
10 <sup>4</sup>	<5 min	1 h	5 min

Une fois arrivés sur le site pour être testés, les échantillons étaient conservés dans un seul endroit sans mélanger les échantillons positifs et négatifs. Le taux d'humidité, mesuré sur les deux sites, était de 45% et la température était de 18°C sur le site de l'ENVA et 6°C sur le site de Beyrouth.

La sueur étant non stérile, des bactéries sont présentes sur cette dernière. Le développement de ces bactéries peut conduire à une modification de l'odeur dégagée par le prélèvement. Nous n'utilisons donc pas de prélèvements qui dataient de plus de cinq jours.

Les données des patients ont été anonymisées et rentrées dans un fichier informatique (figure 45).



- *La formation des chiens*

Le but de la formation était de créer le chien sur l'odeur signifiant la présence du SARS-CoV2. Parmi les difficultés spécifiquement retrouvées pour notre formation il y avait :

- La fiabilité des tests PCR avec la possibilité de faux-positifs mais aussi de faux-négatifs ;
- L'absence de connaissances sur le virus, d'autant plus au début de la formation, et en particulier sur le type de substance que devaient détecter les chiens ;
- Au cours de nos expériences, l'apparition de variants pouvait remettre en cause l'entraînement de nos chiens.

- Le conditionnement opérationnel et les moyens de récompenser le chien

Le conditionnement opérationnel, contrairement au conditionnement pavlovien, se base sur l'ajout d'une récompense lorsqu'un comportement précis est proposé par le chien en réponse au stimulus prévu. Le schéma est donc le suivant : le chien perçoit un stimulus, il exécute un comportement attendu et défini par le maître, puis ce dernier donne une récompense (jouet, friandise, ...) au chien.

Le but est ici de récompenser le chien lorsqu'il marque un prélèvement positif avec une caresse, un jouet, une friandise... La formation de nos chiens se basait donc essentiellement sur le renforcement positif. Au contraire, lorsqu'ils se trompaient, alors les maîtres-chiens n'avaient pas d'interactions avec leurs chiens. Il faut donc théoriquement être parfaitement sûr du statut des prélèvements utilisés pour entraîner les chiens. Un test dit gold standard, c'est-à-dire un test qui possède une sensibilité et une spécificité de 100 % doit donc être utilisé dans ce cas. La PCR, comme les autres tests de détection de ce virus, n'est pas un gold standard et laissait donc un doute sur la nature des prélèvements utilisés (Edwards *et al.*, 2017).

- Première étape : la familiarisation avec le cône

La formation débute par la familiarisation avec le cône, c'est-à-dire que le chien apprend à mettre son nez dedans, lorsque le chien met sa truffe dans le cône, alors il est récompensé. Lors de cette étape, un seul cône est présent dans la pièce. L'odeur présente dans le cône n'est pas forcément celle que le chien devra détecter par la suite. Il s'agit d'une étape de familiarisation avec le cône mais pas avec l'odeur cible. Il n'y a donc pas besoin de mettre des prélèvements positifs au SARS-CoV2 à ce moment mais plutôt une odeur motivante pour le chien qui peut être des biscuits, des croquettes, un jouet, placés dans le bocal derrière le cône.

Un point important à souligner est la nécessité d'avoir un marquage précis, c'est-à-dire qu'à chaque fois que le chien produit l'action voulue (et d'une durée attendue), il faudra le récompenser directement et le plus souvent possible pour que le chien intègre l'exercice.

Le chien doit être dans un environnement propice pour travailler. En effet, il faut que dans la salle de travail, il y ait le moins possible de stimulations parasites pouvant altérer la concentration du chien (pas de mouvements, de lumière pouvant perturber le chien, d'odeurs annexes, ...). De plus, la récompense doit permettre au chien d'être motivé par l'exercice mais ne doit pas le déconcentrer, les jouets ou les friandises qui empêcheront le chien d'être concentré seront donc à proscrire.

Enfin, concernant les sessions d'entraînement, ces dernières doivent être régulières mais pas trop longues pour que le chien ne se lasse pas de son travail. Il faut donc observer attentivement le chien et rechercher des signes de lassitude pour que sa motivation reste intacte. Avant chaque entraînement, il faut conditionner le chien à se préparer aux sessions. Ainsi, il faut le détendre avant

chaque session avec un peu de jeu, une petite balade puis le préparer avec des objets utilisés exclusivement pour la recherche olfactive : un harnais, une laisse particulière, un équipement particulier du maître-chien.

Le timing de la récompense est ici très important, surtout sur la première phase dans laquelle le chien apprend à se servir du cône. Il faut ainsi que la récompense soit donnée à l'instant où le chien met sa truffe dans le cône. Par la suite, lorsque le chien a compris qu'il devait effectuer cette action, on peut allonger le moment entre l'insertion de la truffe dans le cône et la récompense pour que le chien reste plus longtemps le nez dans le cône.

Il faut ensuite obtenir un marquage précis du chien. Là encore, il n'y a pas besoin d'avoir l'odeur cible dans les cônes pour entraîner le chien mais il est toujours nécessaire d'avoir une odeur motivante. Lors de cette étape, il est important de récompenser le chien lorsqu'il exécute précisément l'action convenue avec le marquage voulu. La précision de l'identification va permettre d'augmenter la fiabilité lors des tests.

Le maître doit avoir une attitude la plus neutre possible afin de ne pas influencer le chien et idéalement ne pas le tenir en laisse. En effet, la conduite en laisse, bien que permettant de le canaliser, est difficile à gérer pour le maître car ce dernier ne doit pas donner de signe indirect au chien par l'intermédiaire d'à-coup, ou de son positionnement par rapport au chien. Il faut ainsi préférer la conduite en libre du chien, c'est-à-dire une conduite sans laisse et sans mouvement du maître, afin que le chien intègre son rôle. Il est bien sûr possible de commencer par une conduite en laisse puis une conduite en semi-libre, c'est-à-dire sans laisse mais en montrant au chien les cônes tout au long de l'exercice (figure 46), et enfin en libre (sans laisse et sans mouvement).

**Figure 46 Conduite en semi-libre**



- Deuxième étape : la reconnaissance et la discrimination de l'odeur du SARS-CoV2

Le but de cette étape est d'apprendre au chien à discriminer l'odeur du SARS-CoV2. Il faut alors rajouter un cône vide, c'est-à-dire avec un bocal vide derrière le cône d'olfaction, en plus de celui comportant l'odeur motivante.

On peut alors augmenter le nombre de cônes vides pour rendre l'exercice plus difficile. Des lignes de cônes sans odeur motivante peuvent aussi être intégrées à ce moment. Il faudra alors que le maître emmène le chien en dehors de la ligne, lorsque ce dernier aura fini sa ligne, pour éviter au chien de s'attarder sur les cônes et qu'il ne se pose trop de questions. Le chien devra alors comprendre qu'il est possible de parcourir une ligne de cônes d'olfaction sans odeur motivante sur cette dernière. Il s'agit d'une étape importante dans la formation des chiens pour laquelle le chien devra être récompensé lorsqu'il ne détecte pas de cône avec l'odeur motivante. Par la suite, cette étape permettra au chien de signaler qu'il n'y a que des prélèvements négatifs dans la ligne qu'on lui a donnée à analyser. Enfin, des odeurs parasites, c'est-à-dire n'importe quelle odeur n'étant pas l'odeur motivante, peuvent être placées dans les cônes à ce moment. Il est cependant important de ne pas aller trop vite lors de cette étape pour ne pas mettre en erreur le chien et abaisser sa motivation.

Si le chien marque le cône vide, il n'obtient pas sa récompense. Il faut alors rechercher les éléments qui ont pu l'induire en erreur voire même retourner à l'étape 1 si le conducteur s'aperçoit que son chien n'a pas bien mémorisé l'odeur. La place de l'odeur motivante sur la ligne doit varier pour éviter au chien de ne marquer que le même cône sur la ligne.

Un autre élément à prendre en compte lors de cette étape est la relance du chien après un marquage d'un cône avec l'odeur motivante ou cible pour qu'il puisse marquer plusieurs prélèvements positifs sur une même ligne. Pour commencer, il ne faut pas intégrer plus de deux cônes avec l'odeur motivante sur la ligne puis passer à deux cônes avec l'odeur motivante et des cônes avec des odeurs parasites. Enfin, il faut augmenter le nombre de cônes avec l'odeur motivante.

#### □ Troisième étape : apprendre au chien l'odeur cible à mémoriser

Il faut que les précédentes étapes soient maîtrisées. Pour cela, le maître peut récompenser le chien dès qu'il rencontre la substance cible puis, lorsqu'il pense que son chien commence à mémoriser l'odeur, il le laisse marquer de lui-même. Une autre méthode consiste à déposer l'odeur motivante utilisée lors des précédentes étapes avec l'odeur cible puis de réduire sa concentration pour que le chien intègre la nouvelle odeur.

Il est important à cette étape que la récompense soit très appréciée par le chien et d'autant plus au tout début de l'étape, au moment où le chien apprend la nouvelle odeur à mémoriser.

Une fois que le chien a mémorisé l'odeur, il est important de bien recommencer les étapes précédentes avec des lignes sans prélèvement positif, avec plusieurs prélèvements positifs, des odeurs parasites et prendre son temps pour ne pas frustrer le chien.

#### □ Quatrième étape : l'intégration des prélèvements négatifs

Pour cette étape, il faut commencer par intégrer un seul prélèvement négatif sur la ligne de cônes et progressivement augmenter ce nombre de prélèvements jusqu'à ne plus avoir de cônes vides. Là encore il faudra réintégrer les étapes de relance et de lignes vides pour que le chien s'habitue au maximum de situations possibles.

Les prélèvements négatifs et positifs doivent, autant que possible, être comparables entre eux sur une même ligne pour éviter que le chien ne mémorise une odeur parasite (Edwards *et al.*, 2017). Par exemple, si un chien n'est soumis qu'à des prélèvements positifs de personnes âgées et des prélèvements négatifs de personnes jeunes, alors un biais de détection pourra s'installer chez

le chien. Cela vaut aussi pour les lieux de prélèvements tels que les hôpitaux, la procédure de prélèvement ainsi que le stockage des échantillons. Idéalement, la seule différence entre les prélèvements doit être le statut positif ou négatif. Enfin, un maximum de prélèvements provenant d'individus différents et vivant dans des environnements variés, doit être utilisé pour augmenter la capacité de discrimination des chiens (Edwards *et al.*, 2017).

**Figure 47 Ligne de cônes utilisée dans cette étude (Grandjean *et al.*, 2020)**



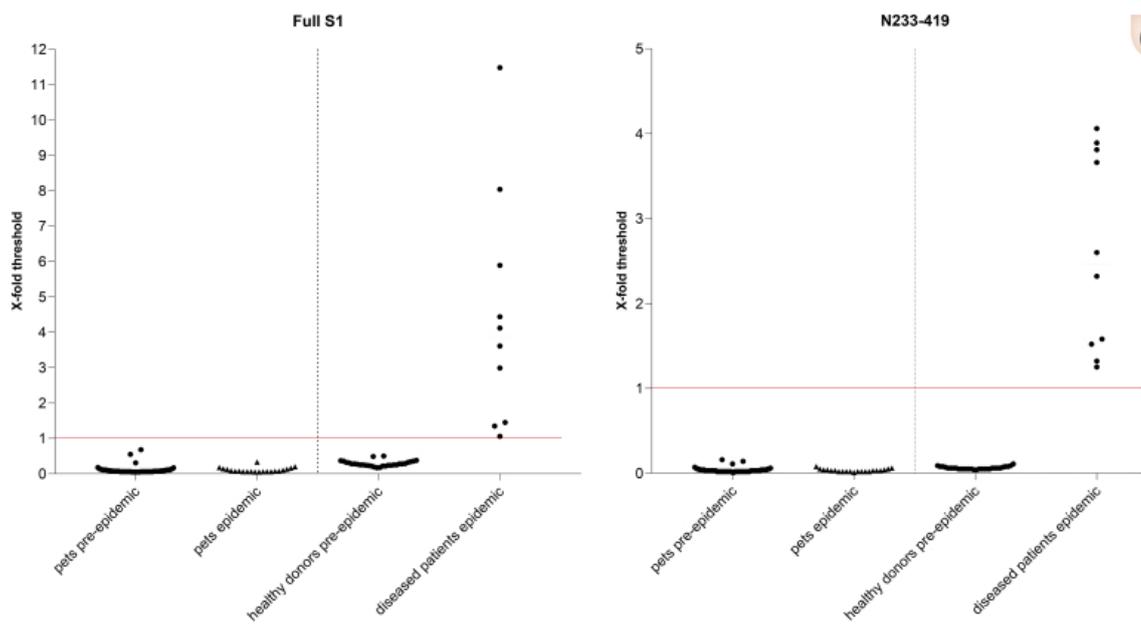
Enfin, les prélèvements utilisés pour la période d'entraînement ne doivent pas être les mêmes que ceux utilisés pour la période de validation des chiens mais la manière de les recueillir doit être identique.

- *La question du portage passif des chiens*

Une étude de Sit *et al.* (2020) a démontré que les chiens pouvaient être contaminés par le SARS-CoV2. Il s'agissait pour les deux cas d'un portage asymptomatique sur des chiens vivant avec des personnes contaminées par ce virus mais les auteurs ne savaient pas si celui-ci pouvait être transmis aux humains à partir des chiens. Une autre étude réalisée au sein de l'ENVA a montré que les animaux des étudiants atteints par le COVID-19 n'étaient pas porteurs du virus (Temmam *et al.*, 2020).

Le laboratoire Idexx a aussi testé plus de 6000 animaux entre février et mars 2020 qui se sont tous montrés être négatifs au SARS-CoV2 (« Overview of IDEXX SARS-CoV-2 (COVID-19) RealPCR Test - IDEXX US », 2020) (figure 48).

Figure 48 Résultats de l'étude d>IDEXX



Enfin, le « Center for Disease Control and Prevention » aux Etats-Unis considère que le risque de transmission du SARS-CoV2 depuis les animaux vers les Hommes peut être considéré comme faible (CDC, 2020).

## B. Les résultats

### a. L'analyse statistique et le nombre d'échantillons récoltés

Le but de cette étude étant de savoir si les chiens discriminent l'odeur du SARS-CoV2, l'analyse statistique s'est donc intéressée aux taux de succès des chiens. Nous avons utilisé la méthode de Clopper-Pearson pour calculer les intervalles de confiance à 95% du taux de succès sur les lignes de cônes pour les différents chiens (figure 49). Lorsque la limite inférieure de ces intervalles est au-dessus du taux de succès obtenu par chance, cela montre que les chiens sont capables de discriminer l'odeur du SARS-CoV2.

**Figure 49** Logiciel Epitools (Sergeant, 2018) permettant la mesure des intervalles de confiance

### Calculer les limites de confiance pour un échantillon de proportion

Taille d'échantillon	<input type="text" value="200"/>
Nombre de positifs	<input type="text" value="35"/>
Niveau de confiance	<input type="text" value="0.95"/>
Méthode d'intervalle de confiance	<input type="text" value="Clopper-Pearson"/>
Décimales dans la réponse	<input type="text" value="2"/>

Ce taux de succès obtenu par chance est calculé à partir du nombre de cônes présents sur la ligne que le chien doit analyser. Il faut tout d'abord commencer par soustraire le nombre de cônes ne contenant pas d'échantillons, puis diviser 1 par le nombre de cônes contenant des échantillons positifs ou négatifs présents sur la ligne à analyser.

Dans cette étude, les chiens ont été confrontés plusieurs fois à certains échantillons positifs, il fallait donc prendre en compte l'impact de la reconnaissance de ces échantillons par les chiens. Ainsi, les taux de succès ont été calculés selon le nombre de fois où les chiens ont été confrontés à ces échantillons. Les prélèvements positifs et négatifs utilisés pendant la période de tests étaient différents de ceux utilisés pendant la période d'entraînement.

Sur le site de Maisons-Alfort, 27 échantillons de patients positifs au COVID-19 ont été récoltés et 34 échantillons de patients négatifs. L'âge moyen était différent entre les deux groupes (42 ans pour le groupe des négatifs et 70 ans pour le groupe des positifs au COVID-19) mais le pourcentage de femmes était similaire (52 % pour le groupe des positifs et 56 % pour le groupe des négatifs).

Sur le site de Beyrouth, 68 patients positifs ont été prélevés ainsi que 48 patients négatifs. Sur ce site, l'âge moyen était similaire (48 ans pour le groupe des positifs contre 42 ans pour le groupe des négatifs) ainsi que le pourcentage de femmes (43 % contre 46 %).

### b. Résultats des chiens

Les résultats des six chiens sont présentés dans le tableau 2. Ils ont été présentés en fonction du nombre de cônes vides. Les deux chiens du site de Beyrouth ont des taux de succès de 100 %. Pour le site de Paris, les résultats s'étendent de 76 % pour Maïka avec deux cônes vides à 94 %

pour Guess avec le même nombre de cônes vides. Sur ce site, un chien atteint les 100 % d'identifications correctes : il s'agit de Gun avec un cône vide mais pour seulement 3 essais.

Les limites inférieures des intervalles de confiance sont au-dessus du taux d'identification par chance (présentées dans la dernière colonne du tableau) excepté pour un chien, Gun, pour ses trois essais avec un cône vide.

**Tableau 2 Résultats des chiens en fonction du nombre de cônes vides (Grandjean *et al.*, 2020)**

	Number of mocks / number of cones in the line-ups*	Number of trials	Correct identifications	Success rate [95% CI]	Random choice proportion
Guess	1/4	34	26	76% [59%-89%]	33%
	2/4	18	17	94% [73%-100%]	50%
Maïka	1/4	38	32	84% [69%-94%]	33%
	2/4	17	13	76% [50%-93%]	50%
Gun	0/3	44	39	89% [75%-96%]	33%
	1/3	3	3	100% [29%-100%]	50%
Oslo	0/4	31	29	94% [79%-99%]	25%
Bella	0/4	68	68	100% [95%-100%]	25%
Jacky	0/4	68	68	100% [95%-100%]	25%

CI: Confidence interval;

\* All line-ups contained one COVID-19 positive sample, and at least one COVID-19 negative sample.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243122.t002>

Concernant le site de Paris, le tableau 3 présente les résultats des chiens en fonction du nombre de passage des échantillons positifs.

**Tableau 3 Résultats des chiens en fonction du nombre de présentations d'un échantillon aux chiens (Grandjean *et al.*, 2020)**

	First, second, or third presentation of the COVID-19 positive sample	Number of trials	Correct identifications	Success rate [95% CI]
Guess	1 <sup>st</sup>	24	22	92% [73%-99%]
	2 <sup>nd</sup>	24	18	75% [53%-90%]
	3 <sup>rd</sup>	4	3	75% [19%-99%]
Maïka	1 <sup>st</sup>	23	20	87% [66%-97%]
	2 <sup>nd</sup>	26	20	77% [56%-91%]
	3 <sup>rd</sup>	6	5	83% [36%-100%]
Gun	1 <sup>st</sup>	24	20	83% [63%-95%]
	2 <sup>nd</sup>	23	22	96% [78%-100%]
Oslo	1 <sup>st</sup>	21	19	90% [70%-99%]
	2 <sup>nd</sup>	10	10	100% [69%-100%]

CI: Confidence interval.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243122.t003>

Nous constatons que les résultats sont meilleurs lorsque les échantillons sont présentés pour la première fois pour Guess et Maïka. Cependant, pour Gun et Oslo, les résultats sont meilleurs à la deuxième présentation des échantillons positifs. Dans tous les cas, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % est supérieure à un choix « par chance », Gun excepté, lorsque la ligne ne contenait qu'un seul cône vide.

## C. Discussion

Cette étude nous a permis de montrer que le SARS-CoV2 semble avoir une odeur spécifique que les chiens peuvent détecter afin de discriminer les personnes positives des personnes négatives.

Durant les sessions de validation, nous avons constaté que deux des échantillons récoltés sur des personnes négatives étaient souvent marqués par des chiens. Après un nouveau test PCR effectué à l'hôpital, les patients se sont révélés être positifs au SARS-CoV2 ce qui nous a motivé à retirer les échantillons provenant de ces deux patients de nos données car les lignes d'échantillons contenaient alors plus d'un échantillon positif au SARS-CoV2.

Ici, les cônes ne comportant pas de prélèvements (qu'ils soient positifs ou négatifs) n'ont pas été inclus dans la proportion de choix due au hasard. Par exemple, sur une ligne de quatre cônes, si un cône ne contenait pas de prélèvement alors que les autres en contenaient, alors le choix dû au hasard était de  $1/(4-1) = 33\%$ .

La comparabilité entre les échantillons positifs et négatifs est assurée dans cette étude pour les hôpitaux de provenance et le sexe des patients mais pas pour les autres variables et notamment l'âge. Or l'odeur corporelle des humains change avec l'âge, ce qui représente un facteur de confusion dans notre étude.

La quantité de sueur récoltée sur les patients peut varier de manière individuelle mais n'est à priori pas reliée au statut positif ou négatif du patient.

### **3. Une première détermination de la sensibilité aux Emirats Arabes Unis**

L'écriture de cette partie se base sur l'article issu d'un travail auquel j'ai pu participer : « Use of Canine Olfactory Detection for Covid-19 Testing Study on U.A.E. Trained Detection Dog Sensitivity » (Grandjean *et al.*, 2021) (annexe 3).

#### **A. Matériel et méthode spécifiques à cette étude**

Les points présentés dans cette partie seront ceux non identiques à l'étude présentée précédemment.

##### ***a. Les hôpitaux de provenance des échantillons***

Les échantillons utilisés dans cette étude proviennent de 12 hôpitaux différents :

- Hôpital Al Qassimi ;
- Hôpital Saqr ;
- Hôpital Um Alquwain ;
- Hôpital Kalba ;
- Hôpital Fudairah ;
- Hôpital du quartier de Sharjah ;
- Hôpital Al Quassimi pour les femmes et les enfants ;
- Hôpital Masafi ;
- Hôpital Obaidallah ;
- Hôpital Khorfkhan ;
- Hôpital Rashid ;
- Hôpital SKML.

Les échantillons étaient amenés une fois par jour depuis ces hôpitaux jusqu'au centre d'entraînement de l'équipe cynotechnique de Dubaï où se sont déroulés les entraînements puis la phase de détermination de la sensibilité des chiens. Au sein de cette étude, les prélèvements ont été récoltés sur les polymères inertes soit directement au niveau des aisselles des patients ou bien au niveau des aisselles mais à travers les vêtements.

##### ***b. Les chiens utilisés dans l'étude***

21 chiens ont été utilisés dans cette étude : 17 chiens de détection d'explosifs, deux chiens de détection de cadavre et deux chiens sans antécédent de travail de détection.

Ces chiens sont présentés dans le tableau 4. La mention « sans spécialité » qui y est indiquée fait référence aux deux chiens sans antécédent de travail de détection.

**Tableau 4 Chiens présents pour cette deuxième étude (Grandjean *et al.*, 2021)**

Nom du chien	Sexe	Race	Age	Organisme d'appartenance	Spécialité
Ace	Mâle	Malinois	1 an	Dubaï K9	Sans spécialité
Allo	Mâle	Malinois	3 ans	Fujairah Federal K9	Explosifs
Axel	Mâle	Berger Allemand	6 ans	EAU Armée de Terre	Explosifs
Ben3	Mâle	Labrador	6 ans	Dubaï K9	Cadavre
Bolt	Mâle	Malinois	1 an	Dubaï K9	Sans spécialité
Bolton	Mâle	Berger Allemand	2 ans	Fujairah Federal K9	Explosifs
Braken	Mâle	Cocker Spaniel	2 ans	Dubaï K9	Explosifs
Bren	Mâle	Malinois	3 ans	Ajman Federal K9	Explosifs
Cody	Mâle	Cocker Spaniel	2 ans	Dubaï K9	Explosifs
Cuba	Mâle	Berger Hollandais	4 ans	Douane fédérale	Explosifs
Flash	Mâle	Cocker Spaniel	3 ans	Dubaï K9	Explosifs
Fudu	Mâle	Berger Allemand	3 ans	Ajman Federal K9	Explosifs
Kira	Femelle	Malinois	4 ans	Douane fédérale	Explosifs
Milo	Mâle	Cocher Spaniel	3 ans	Douane de Dubaï	Explosifs
Nejan	Mâle	Malinois	4 ans	Fujairah Federal K9	Explosifs
Nero	Mâle	Cocker Spaniel	2 ans	Douane de Dubaï	Explosifs
Nox	Mâle	Malinois	6 ans	EAU Armée de Terre	Explosifs
Pablo	Mâle	Cocker Spaniel	2 ans	Dubaï K9	Explosifs
Ramos	Mâle	Berger Allemand	5 ans	Sharjah Federal K9	Cadavre
Ricky	Mâle	Malinois	6 ans	EAU Armée de Terre	Explosifs
Spike	Mâle	Pointer	2 ans	Sharjah Federal K9	Explosifs

### ***c. Le matériel utilisé***

Le même type de cône olfactif a été utilisé dans cette étude (figure 41). Seuls les résultats concernant les prélèvements positifs ont été répertoriés ici. L'étude a été réalisée avec 5 cônes olfactifs puis 7 cônes sur la fin de la phase de détermination des sensibilités pour les maîtres-chiens considérant que leur chien était apte à être déployé sur le terrain.

L'organisation des prélèvements sur la ligne de cônes était la suivante : il y avait toujours un seul prélèvement positif sur la ligne, tous les autres cônes étaient remplis avec des prélèvements négatifs ou vides (c'est-à-dire sans aucun prélèvement). Cependant, la position des différents prélèvements, qu'ils soient positifs ou négatifs était attribuée de manière aléatoire par une seule et même personne qui plaçait ces prélèvements sur la ligne et restait dans la pièce durant les phases de validation. Cette étude s'est donc déroulée en simple aveugle. Les résultats étaient ensuite notés dans un logiciel développé par la police de Dubaï. Concernant la tenue du maître, il portait un masque ainsi que des gants de protection (figure 50).

**Figure 50 Equipement porté par le maître lors des sessions**



### ***d. Le déroulé des séances de validation***

Une fois que la personne chargée de placer les prélèvements derrière les cônes avait effectué sa tâche, le maître-chien entrait dans la salle avec son chien où se déroulait l'étude. Le maître-chien demandait ensuite à son chien de renifler les différents cônes un par un. Lorsqu'il marquait un prélèvement (figure 51), il recevait une friandise ou une caresse, le maître-chien le signalait alors à la personne chargée de noter les résultats puis demandait à son chien de continuer la ligne de prélèvement.

La localisation du prélèvement positif était transmise au maître-chien une fois que ce dernier avait terminé la ligne avec son chien dans l'optique de l'entraîner de nouveau si les performances de celui-ci venaient à diminuer, ce qui n'est pas arrivé durant la phase de détermination des sensibilités.

Aucun contact n'était possible entre la personne chargée de placer les prélèvements et le binôme maître/chien.

**Figure 51 Chien marquant un prélèvement positif aux EAU**



## **B. Résultats**

### ***a. Analyse statistique***

Lorsque des prélèvements positifs ont été utilisés plusieurs fois, seule la première utilisation de ces prélèvements a été comptée pour effectuer le calcul des sensibilités. Deux types de sensibilités ont été calculés dans cette étude : la sensibilité générale, obtenue en divisant le nombre de marquages corrects des prélèvements positifs par le nombre total de prélèvements positifs que le chien a rencontrés ; et la sensibilité lorsque les prélèvements étaient comparables entre eux sur une même ligne. Cette dernière a été calculée lorsque les prélèvements d'une même ligne étaient comparables sur les éléments suivants :

- L'âge, les prélèvements étaient alors comparables lorsque la différence d'âge entre les patients positifs et négatifs sur une même ligne était inférieure à 15 ans ;
- Le sexe ;
- L'hôpital de provenance du prélèvement ;
- La durée de l'échantillonnage, la sensibilité « comparative » était alors calculée lorsque tous les temps de prélèvements étaient de 20 minutes ;
- La méthode de collecte de la sueur (à travers les vêtements ou directement au contact des aisselles) ;
- L'état de santé des patients : les critères utilisés dans ce cas étaient la présence de diabète, d'anosmie, de fièvre, de douleur abdominale et de diarrhée ; les autres paramètres tels que l'hypertension, une toux sèche ainsi que le mal de gorge n'ont pas été pris en compte pour le calcul de cette sensibilité car, empiriquement, ils ne semblaient pas être à l'origine de potentiels biais, enfin, lorsque l'information concernant l'un de ces éléments manquait, les prélèvements étaient considérés non comparables.

Cette sensibilité a été déterminée en prenant une des caractéristiques précédemment citées une à la fois afin d'éviter de potentiels biais qui auraient élevés la sensibilité générale. Les intervalles de confiance à 95 % ont été déterminés en utilisant la méthode de Jeffrey grâce au logiciel Epitools (Sergeant, 2018). Les autres analyses statistiques quant à elles ont été réalisées grâce au logiciel SAS.

### ***b. Nombre de prélèvements***

Au total, 261 prélèvements ont été recueillis, 151 provenant de patients positifs à la COVID-19 et 110 provenant de patients négatifs. La plupart des prélèvements positifs ont été récoltés aux hôpitaux Al Qasimi et Sharjah Field et la plupart des prélèvements négatifs des hôpitaux Al Qasimi, Rashid et Saqr (tableau 5).

La proportion de femmes dans les groupes, positives ou négatives au SARS-CoV2 n'était pas la même. En effet, les femmes ne représentaient que 6 % des patients du groupe positif au SARS-CoV2 et représentaient 36 % dans le groupe des négatifs. Cependant, les groupes étaient comparables sur l'âge médian (36 ans pour le groupe des positifs contre 40 ans pour celui des négatifs) et le poids médian (70 kg pour le groupe des positifs contre 75 kg pour le groupe des négatifs). D'autres variables étaient aussi comparables telles que la fièvre (10 % pour les positifs et les négatifs) et la douleur abdominale (20 % pour les négatifs et 17 % pour les positifs). Certaines pathologies étaient plus présentes chez les patients négatifs : l'hypertension ainsi que le diabète (36 % et 30 % respectivement chez les patients positifs contre 15 % et 14 % respectivement chez les patients négatifs) (tableau 6).

Certains prélèvements ont été recueillis directement sur les vêtements, au niveau axillaire, des patients pour 14 % des patients négatifs et 3 % des patients positifs. La durée des prélèvements était de 20 minutes pour 84 % patients négatifs et 85 % des patients positifs (tableau 7).

**Tableau 5 Données concernant le sexe et les hôpitaux de provenance des échantillons (Grandjean *et al.*, 2021)**

Données	Générale (261)	Patients négatifs par PCR (110)	Patients positifs par PCR (151)
Nombre de femmes (%)	49 (19)	40 (36)	9 (6)
Hôpital de provenance			
Al Qasimi (%)	71 (27)	55 (50)	16 (11)
Fujairah (%)	5 (2)	0	5 (3)
Kalba (%)	10 (4)	6 (5)	4(3)
Saqr (%)	25 (10)	10 (17)	6(4)
Sharjah	110 (42)	1 (1)	109 (72)
Umm Al Quwain	11 (4)	5 (5)	6 (4)

**Tableau 6 Données des patients (Grandjean et al., 2021)**

	Ensemble des prélèvements	Patients positifs par PCR	Patients négatifs par PCR
Age	38 [30-53]	40 [31-58]	36 [30-50]
Poids	71 [61-81]	75 [62-85]	70 [61-80]
Hypertension (%)	52 (23)	31 (36)	21 (15)
Diabète (%)	45 (20)	26 (30)	19 (14)
Fièvre (%)	41 (18)	17 (20)	24 (17)
Toux sèche (%)	35 (16)	10 (12)	25 (18)
Douleur abdominale (%)	23 (10)	9 (10)	14 (10)
Maux de gorge (%)	4 (2)	2 (2)	2 (1)
Asthme (%)	3 (1)	3 (3)	0
Anosmie (%)	2 (1)	1 (1)	1 (1)

**Tableau 7 Caractéristiques et durée des prélèvements (Grandjean et al., 2021)**

Variables	Totalité des prélèvements	Patients avec une PCR négative	Patients avec une PCR positive
Prélèvements sur les vêtements, n (%)	20 (8)	15 (14)	5 (3)
Durée du prélèvement			
≤ 1 minute, n (%)	25 (10)	11 (10)	14 (9)
2 minutes, n (%)	8 (3)	7 (6)	1 (1)
5-10-15 minutes, n (%)	7 (3)	0	7 (5)
20 minutes, n (%)	220 (85)	92 (84)	128 (85)

### c. Calcul des sensibilités générales

Des sensibilités pour la dernière période d'entraînement des chiens ont été calculées (tableau 8). Cette phase pré-validation correspond à l'étape où les chiens ont des prélèvements négatifs et positifs sur la ligne. Les identifications correctes représentent les lignes sur lesquelles le chien n'a marqué que les prélèvements positifs.

**Tableau 8 Sensibilités des chiens lors de l'étape pré-validation (Grandjean *et al.*, 2021)**

Nom du chien	Nombre de prélèvements sentis par le chien	Identifications correctes, n (%)
Ace	81	72 (89)
Allo	77	77 (100)
Axel	106	83 (78)
Ben3	85	80 (94)
Bolt	71	67 (94)
Bolton	55	51 (93)
Braken	78	77 (99)
Bren	75	58 (77)
Cody	89	88 (99)
Cuba	95	89 (94)
Flash	84	84 (100)
Fudu	96	67 (70)
Kira	86	86 (100)
Milo	80	74 (93)
Nejan	88	85 (97)
Nero	85	85 (100)
Nox	97	83 (86)
Pablo	87	87 (100)
Ramos	99	92 (93)
Ricky	86	83 (97)
Spike	86	68 (79)

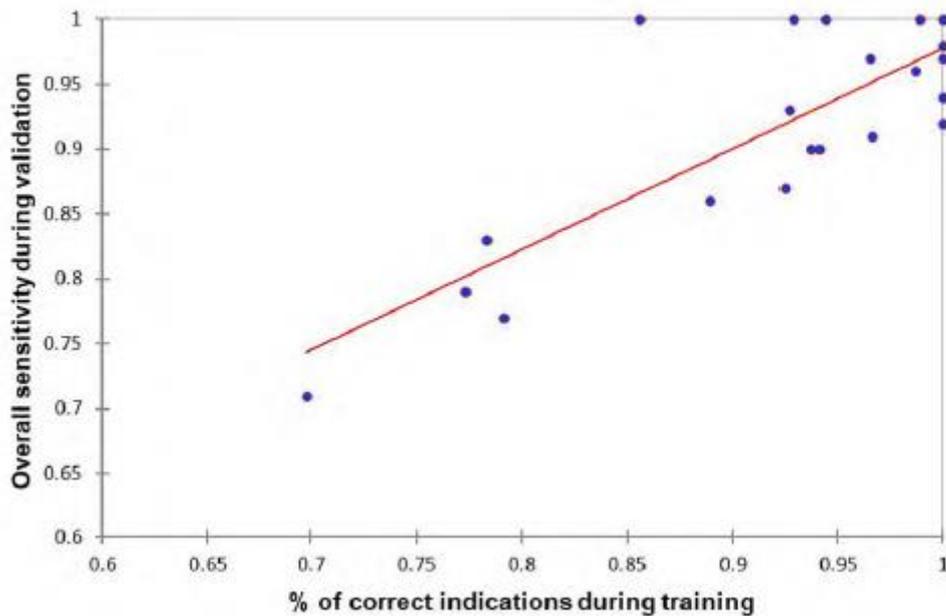
Les résultats de la période de validation sont présentés dans le tableau 9 ci-dessous. Nous pouvons voir que le chien ayant réalisé le moins de passage est Bolton (15 passages) et le chien ayant réalisé le plus de passage est Cuba (60 passages). Au total, 1786 passages ont été effectués durant la phase d'entraînement et 1368 durant la phase de validation.

**Tableau 9 Sensibilités des chiens pour cette étude (Grandjean *et al.*, 2021)**

	Nombre de passage	Médiane du nombre d'échantillon lors des passages (nombre de passages avec 7 cônes)	Nombre d'identifications correctes	Sensibilité générale [IC 95 %]
Ace	43	3 [2-4] (0)	37	86 % [73-94]
Allo	27	2 [2-3] (0)	27	100 % [91-100]
Axel	23	2 [2-2] (0)	19	83 % [64-94]
Ben3	42	3 [2-4] (0)	38	90 % [79-97]
Bolt	54	3 [2-4] (1)	54	100 % [95-100]
Bolton	15	2 [2-3] (0)	14	93 % [73-99]
Braken	23	2 [2-4] (1)	22	96 % [81-100]
Bren	29	2 [2-3] (0)	23	79 % [62-91]
Cody	39	2 [2-4] (1)	39	100 % [94-100]
Cuba	60	4 [3-4] (3)	54	90 % [81-96]
Flash	50	2 [2-4] (5)	47	94 % [85-98]
Fudu	21	2 [2-2] (0)	15	71 % [50-87]
Kira	52	3 [2-4] (3)	48	92 % [83-97]
Milo	54	3 [3-4] (3)	47	87 % [76-94]
Nejan	32	2 [2-3] (0)	29	91 % [77-97]
Nero	48	3 [2-4] (4)	47	98 % [91-100]
Nox	25	2 [2-3] (0)	25	100 % [91-100]
Pablo	35	3 [2-4] (1)	34	97 % [87-100]
Ramos	37	2 [2-3] (0)	37	100 % [93-100]
Ricky	30	2 [2-3] (0)	29	97 % [85-100]
Spike	30	2 [2-4] (0)	23	77 % [60-89]

La médiane du nombre de prélèvements par passage était de 2 pour 13 des 21 chiens (un prélèvement positif et un prélèvement négatif), 3 pour 7 chiens et 4 pour 1 chien. Neuf chiens sont passés sur des lignes de 7 cônes. La sensibilité générale des chiens s'étend de 71 % à 100 % et pour 18 des 21 chiens cette sensibilité était supérieure à 80 %. Concernant les intervalles de confiance à 95 %, la limite inférieure était supérieure à 80 % pour 12 des 21 chiens. Nous avons notamment noté que la performance des chiens durant la quatrième phase de l'entraînement était corrélée à la sensibilité générale mise en évidence durant la phase de validation (corrélation de Spearman  $r = 0,62$ ,  $p < 0,01$ ) (figure 52).

**Figure 52** Corrélation entre le pourcentage d'identifications correctes durant la dernière phase d'entraînement et la sensibilité générale durant la phase de validation (Grandjean et al., 2021)



#### d. Calcul des sensibilités comparées

Le tableau 10 présente les résultats concernant les sensibilités comparées avec les critères cités précédemment pour chacun des chiens.

**Tableau 10 Résultats des chiens en fonction des symptômes (Grandjean *et al.*, 2021)**

Chien	Variables comparatives					
	Diabète	Asthme	Anosmie	Fièvre	Douleur abdominale	Diarrhée
Ace	5/9 (56)	16/20 (80)	15/19 (79)	14/17 (82)	15/18 (83)	16/20 (80)
Allo	16/16 (100)	18/18 (100)	18/18 (100)	10/10 (100)	10/10 (100)	18/18 (100)
Axel	4/7 (57)	9/12 (75)	8/11 (72)	3/4 (75)	6/7 (86)	9/11 (83)
Ben3	7/9 (78)	14/16 (88)	13/15 (87)	12/14 (86)	13/14 (93)	14/16 (88)
Bolt	9/9 (100)	21/21 (100)	22/22 (100)	21/21 (100)	21/21 (100)	23/23 (100)
Bolton	5/5 (100)	10/11 (91)	10/11 (91)	6/6 (100)	8/8 (100)	10/11 (91)
Braken	4/4 (100)	8/9 (89)	9/10 (90)	5/5 (100)	3/4 (75)	8/9 (89)
Bren	5/7 (71)	14/18 (78)	13/17 (76)	4/5 (80)	12/13 (92)	14/17 (82)
Cody	9/9 (100)	19/19 (100)	20/20 (100)	15/15 (100)	12/12 (100)	20/20 (100)
Cuba	10/10 (100)	27/27 (100)	29/30 (97)	21/22 (95)	25/26 (96)	30/31 (97)
Flash	10/10 (100)	22/22 (100)	24/24 (100)	15/15 (100)	13/13 (100)	22/22 (100)
Fudu	5/6 (83)	9/11 (83)	8/10 (80)	3/4 (75)	5/6 (83)	9/10 (90)
Kira	11/11 (100)	24/25 (96)	25/27 (93)	12/14 (86)	16/18 (89)	25/27 (93)
Milo	8/11 (73)	18/21 (86)	18/22 (82)	18/21 (86)	17/20 (85)	19/23 (83)
Nejan	12/15 (80)	19/22 (86)	19/22 (86)	9/9 (100)	12/12 (100)	19/22 (86)
Nero	10/10 (100)	20/20 (100)	21/21 (100)	14/14 (100)	12/12 (100)	21/21 (100)
Nox	5/5 (100)	14/14 (100)	13/13 (100)	4/4 (100)	11/11 (100)	13/13 (100)
Pablo	10/10 (100)	18/18 (100)	19/19 (100)	13/13 (100)	10/10 (100)	19/19 (100)
Ramos	19/19 (100)	26/26 (100)	26/26 (100)	14/14 (100)	14/14 (100)	26/26 (100)
Ricky	16/16 (100)	21/21 (100)	21/21 (100)	9/9 (100)	12/12 (100)	21/21 (100)
Spike	5/8 (63)	15/19 (79)	14/18 (78)	4/4 (100)	12/12 (100)	14/18 (78)

	Sexe	Age	Hôpital	Lieu de prélèvement	Durée du prélèvement
Ace	18/20 (90)	10/11 (91)	1/2 (50)	37/43 (86)	34/38 (89)
Allo	15/15 (100)	8/8 (100)	4/4 (100)	27/27 (100)	24/24 (100)
Axel	11/12 (92)	6/6 (100)	7/8 (88)	19/23 (83)	17/21 (81)
Ben3	18/20 (90)	15/15 (100)	1/1 (100)	37/41 (90)	30/34 (88)
Bolt	25/25 (100)	19/19 (100)	2/2 (100)	53/53 (100)	42/42 (100)
Bolton	10/10 (100)	5/5 (100)	3/4 (75)	14/15 (93)	14/15 (93)
Braken	14/14 (100)	8/8 (100)	4/5 (80)	21/22 (95)	18/18 (100)
Bren	14/16 (88)	5/6 (83)	7/8 (88)	23/29 (79)	19/25 (76)
Cody	15/15 (100)	14/14 (100)	7/7 (100)	39/39 (100)	33/33 (100)
Cuba	23/24 (96)	19/20 (95)	2/2 (100)	53/59 (90)	45/50 (90)
Flash	24/24 (100)	18/20 (90)	9/9 (100)	46/49 (94)	38/41 (93)
Fudu	9/10 (90)	3/6 (50)	8/8 (100)	15/21 (71)	13/19 (68)
Kira	22/23 (96)	18/20 (90)	7/8 (88)	47/51 (92)	42/45 (93)
Milo	20/23 (87)	18/20 (90)	2/2 (100)	46/53 (87)	42/47 (89)
Nejan	18/18 (100)	6/7 (86)	7/7 (100)	29/32 (91)	26/29 (90)
Nero	19/19 (100)	20/20 (100)	7/7 (100)	46/47 (98)	40/41 (98)
Nox	14/14 (100)	6/6 (100)	7/7 (100)	25/25 (100)	22/22 (100)
Pablo	17/17 (100)	12/12 (100)	7/8 (88)	33/34 (97)	30/31 (97)
Ramos	21/21 (100)	13/13 (100)	10/10 (100)	37/37 (100)	35/35 (100)
Ricky	16/17 (94)	9/9 (100)	5/5 (100)	29/30 (97)	27/27 (100)
Spike	21/21 (100)	13/13 (100)	10/10 (100)	37/37 (100)	20/26 (77)

Ces sensibilités comparées nous permettent de rechercher des variables pouvant être des facteurs de confusion. En effet, si une variable augmente la sensibilité générale, alors calculer la sensibilité en appariant sur cette variable entraînera une diminution de la sensibilité comparée.

Prenons l'exemple de Milo, il a réalisé 11 passages avec des prélèvements qui étaient comparables sur la variable « diabète », il a correctement marqué le prélèvement positif sur 8 de ces 11 passages, il a donc une sensibilité comparée sur le diabète de 73 %. Dans ce tableau, les cases grisées sont les cases où la sensibilité comparée est supérieure ou égale à la sensibilité générale pour le chien en question.

Deux variables semblent être à l'origine d'une baisse de sensibilité chez les chiens, il s'agit des variables « anosmie » et « asthme ». Une augmentation de la sensibilité est cependant notée

en appariant sur les variables hypertension et maux de gorge pour 8 chiens et en appariant sur la variable toux sèche pour 7 chiens.

### **C. Discussion**

261 prélèvements ont été utilisés durant la période de validation. Ces 261 prélèvements comportaient 110 prélèvements de patients négatifs au SARS-CoV2 et 151 prélèvements de patients positifs. 15 chiens ont des sensibilités supérieures à 90 %. Ces résultats ont été obtenus après une période d'entraînement de deux semaines, ce qui montre que la formation des chiens pour la détection du SARS-CoV2 peut être très rapide et suffisante pour former les chiens. Ceux qui n'avaient pas d'expérience en olfaction ont tout de même de bonnes sensibilités : l'un des deux chiens ayant une sensibilité de 100 % et l'autre de 86 %. Des chiens sans expérience peuvent donc être formés rapidement à ce travail d'olfaction.

Cette étude ne nous a pas permis de déterminer les spécificités car il nous manquait les données des chiens marquant les prélèvements négatifs.

## 4. La détermination des paramètres intrinsèques par une expérience en double aveugle

Après avoir montré que les chiens semblent être en mesure de détecter la COVID-19 et avoir calculé les premières sensibilités sur des chiens entraînés aux EAU, la dernière étude concerne la détermination de la spécificité et de la sensibilité des chiens entraînés en France par le programme Nosaïs ainsi que les VPP (valeur prédictive positive) et VPN (valeur prédictive négative). Cette partie s'appuie sur l'article auquel j'ai participé : « Identifying SARS-COV-2 infected patients through canine olfactory detection on axillary sweat samples; study of observed sensitivities and specificities within a group of trained dogs » (Grandjean *et al.*, 2022) (annexe 4).

### A. Matériels et méthode spécifique

#### a. Lieux de provenance des prélèvements

Pour cette étude, les prélèvements ont été recueillis dans des hôpitaux mais aussi dans des centres de secours des Yvelines, les préleveurs étaient des médecins et infirmiers formés aux prélèvements pour notre étude comme mentionné précédemment. Les différents lieux de provenance des échantillons étaient les suivants :

- Hôpital d'Instruction des Armées Bégin (Saint-Mandé) ;
- Hôpital Henri Mondor (Créteil) ;
- Hôpital de La Pitié Salpêtrière (Paris) ;
- Hôpital Lariboisière (Paris) ;
- Hôpital Foch (Suresnes) ;
- Centre Hospitalier de Rambouillet (Rambouillet) ;
- Centre Hospitalier François Quesnay (Mantes-la-Jolie) ;
- Centre de Secours de Marly-le-Roi (Marly-le-Roi) ;
- Centre Hospitalier Intercommunal Meulan Les Mureaux (Meulan-en-Yvelines) ;
- Centre Hospitalier de Poissy (Poissy) ;
- Centre Hospitalier Saint-Morand (Altkirch) ;
- Centre de Secours de Houilles (Houilles) ;
- Centre Hospitalier de Saint-Germain en Laye (Saint-Germain en Laye) ;
- Centre de Secours de Chatou (Chatou).

L'hôpital Foch est celui dont est issue la plus grande proportion de prélèvements (17 %) suivi de l'hôpital de Rambouillet (16 %) et du Centre de Secours de Houilles (15 %). L'hôpital de provenance est inconnu pour 16 % des prélèvements, cela est dû à un mauvais remplissage de la feuille de prélèvement.

#### b. Données répertoriées

Différentes informations ont été recueillies au cours de cette étude pour constituer notre base de données. La feuille de consentement, associée au prélèvement, était constituée de plusieurs parties (figure 53) :

- Les informations générales (âge, sexe de l'individu)
- Les antécédents des patients :
  - o Hypertension (26 %) ;
  - o Diabète (13 %) ;
  - o Obésité (7 %) ;



Nous pouvons retrouver l'ensemble des informations concernant les prélèvements dans le tableau 10.

**Tableau 11 Base de données des patients de cette étude (Grandjean *et al.*, 2022)**

Baseline characteristics of the 218 COVID-19 positive and negative patients.

Variables	Overall (n = 218)	COVID-19 negative (n = 156)	COVID-19 positive (n = 62)
Female, n (%)	100 (46)	69 (44)	31 (50)
Age (years)*	51 [37; 70]	50 [37; 70]	56 [40; 69]
Hospital, n (%)			
Foch	36 (17)	17 (11)	19 (31)
Rambouillet	34 (16)	24 (15)	10 (16)
Houilles	32 (15)	27 (17)	5 (8)
Other hospitals	82 (38)	60 (28)	22 (35)
Missing data	34 (16)	28 (18)	6 (10)
Most frequently reported clinical signs, n (%)			
Dyspnoea	41 (19)	8 (5)	33 (53)
Fatigue	35 (16)	6 (4)	29 (47)
Fever	31 (14)	4 (3)	27 (44)
Dry cough	30 (14)	4 (3)	26 (42)
Muscular pain	27 (12)	8 (5)	19 (31)
Most frequently reported past or current diseases, n (%)			
Hypertension	57 (26)	36 (23)	21 (34)
Diabetes	29 (13)	13 (8)	16 (26)
Current treatments, n (%)			
Analgesics	42 (19)	30 (19)	12 (19)
Anti-coagulant	32 (15)	12 (8)	20 (32)
Anti-hypertensive drugs	28 (13)	21 (13)	7 (11)
Anti-inflammatory drugs	23 (11)	11 (7)	12 (19)
Antibiotics	22 (10)	8 (5)	14 (23)

\*Median [interquartile range].

La prévalence de certains de ces symptômes et de ces antécédents était supérieure chez les patients positifs au COVID-19 dans notre étude. C'est le cas de la dyspnée, la fatigue, la fièvre, la toux sèche ainsi que les douleurs musculaires concernant les symptômes et de l'hypertension et du diabète pour les antécédents.

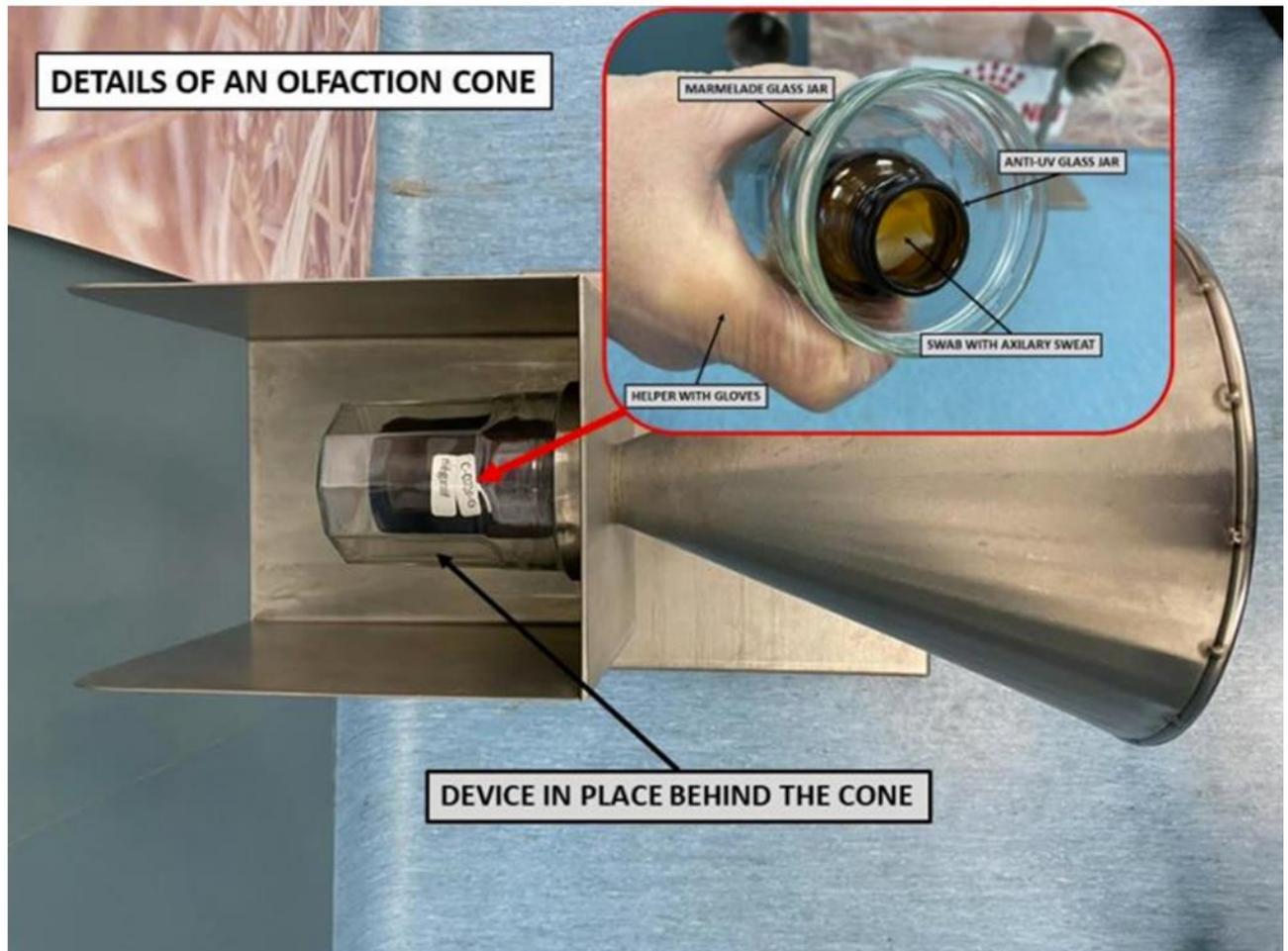
Ces données étaient cependant manquantes pour 16 % des patients recrutés dans l'étude.

### **c. Prélèvements utilisés**

Un total de 218 prélèvements, comprenant 62 prélèvements de patients positifs à la COVID-19 et 156 prélèvements de patients négatifs à la COVID-19 ont été utilisés dans la phase de validation de cette étude.

Les femmes représentaient 50 % des patients négatifs prélevés et 44 % des patients positifs. Les médianes concernant l'âge des patients étaient similaires (50 ans pour les personnes négatives et 56 ans pour celles positives).

Figure 54 Support d'échantillon avec échantillon dans cette étude (Grandjean *et al.*, 2022)



#### d. Chiens utilisés dans cette étude

Les chiens utilisés dans cette étude sont présentés dans le tableau 11. Il s'agissait de 7 chiens appartenant au SDIS 60 (1 chien) et au SDIS 78 (6 chiens).

Tableau 12 Chiens présents dans la troisième étude

Nom	Sexe	Race	Age	Organisme d'appartenance	Spécialité
Leyko	M	Malinois	5	SDIS 78	RD
Jinko	M	Groenendael	6	SDIS 78	RD
Ortie	F	Malinois	2,5	SDIS 78	RD
Oska	F	Malinois	2,5	SDIS 78	RD
Oxmo	M	Malinois	2,5	SDIS 78	RD
Ouija	M	Berger Hollandais	2	ENVA	Aucune
Joye	F	Malinois	6	SDIS 60	RD

**Figure 55 Leyko, Berger Belge Malinois utilisé dans cette étude**



**Figure 56 Jinko marquant un prélèvement positif**



**e. Lieux de formation, de validation et déroulé de la validation**

Les sessions d'entraînement ont eu lieu à l'ENVA et celles de validation à la caserne de pompiers de Poissy (figure 58). Pour les sessions d'entraînement, nous utilisons les feuilles de la figure 57. Elles nous permettaient d'analyser la progression des chiens mais également de mieux repérer leurs défauts. A titre d'exemple des marquages intempestifs ou alors un chien qui veut absolument marquer un prélèvement même s'il n'y a que des prélèvements négatifs sur la ligne. Dans cette dernière, des lignes de 5 à 8 cônes ont été mises en place. Chaque cône contenait soit un prélèvement positif soit un prélèvement négatif (tableau 13).

**Figure 57 Feuille d'entraînement des chiens**



**Abbréviations prélevements**

Négatif (-)  
Positif (+)  
Vierge (V)  
Vide (Ø)  
Compression (C)  
Fibre (F)  
Polymère (P)

**Marquage des chiens**

Vrai positif (VP) = considéré comme (+) et pot (+)  
Vrai négatif (VN) = considéré comme (-) et pot (-)  
Faux négatif (FN) = considéré comme (-) alors que (+)  
Faux positif (FP) = considéré comme (+) alors que (-)

Date : \_\_\_\_\_

Nom du chien : \_\_\_\_\_



Numéro du passage	Heure	Ligne de prélèvements	Performance	Description du comportement du chien lors de la détection	Observations				
					Prél. Nouveau	Prél. connu	Facteurs ext.	Pathologie associée	Autres
			<p><b>Réussite</b></p> <p><b>Faux positif</b></p> <p><b>Erreur</b></p> <p><b>Comportement du chien lors de la recherche</b></p>	Le chien marque un VP = Pot (+)					
				Le chien revient au point 0 si aucun prélèvement + proposé					
				Le chien marque un pot (-)					
				Le chien ne revient pas au point 0 si aucun prélèvement + proposé					
				Le chien marque un pot vide (Ø) ou pot vierge (V)					
				Le chien marque plusieurs pots avant le marquage du pot +					
				Le chien fait plusieurs passages et marque plusieurs pots sur la même ligne avant le marquage du pot +					
				Le chien check tous les pots avant son marquage					
				Le chien ne check pas tous les pots avant son marquage					
				Le chien recheck toute/une partie des pots avant son marquage (SANS aide extérieure)					
Le chien recheck toute/une partie des pots avant son marquage (Avec aide extérieure)									
Le chien est récompensé sans marquage lorsqu'il renifle le prélèvement +									
			<p><b>Réussite</b></p> <p><b>Faux positif</b></p> <p><b>Erreur</b></p> <p><b>Comportement du chien lors de la recherche</b></p>	Le chien marque un VP = Pot (+)					
				Le chien revient au point 0 si aucun prélèvement + proposé					
				Le chien marque un pot (-)					
				Le chien ne revient pas au point 0 si aucun prélèvement + proposé					
				Le chien marque un pot vide (Ø) ou pot vierge (V)					
				Le chien marque plusieurs pots avant le marquage du pot +					
				Le chien fait plusieurs passages et marque plusieurs pots sur la même ligne avant le marquage du pot +					
				Le chien check tous les pots avant son marquage					
				Le chien ne check pas tous les pots avant son marquage					
				Le chien recheck toute/une partie des pots avant son marquage (SANS aide extérieure)					
Le chien recheck toute/une partie des pots avant son marquage (Avec aide extérieure)									
Le chien est récompensé sans marquage lorsqu'il renifle le prélèvement +									
			<p><b>Réussite</b></p> <p><b>Faux positif</b></p> <p><b>Erreur</b></p> <p><b>Comportement du chien lors de la recherche</b></p>	Le chien marque un VP = Pot (+)					
				Le chien revient au point 0 si aucun prélèvement + proposé					
				Le chien marque un pot (-)					
				Le chien ne revient pas au point 0 si aucun prélèvement + proposé					
				Le chien marque un pot vide (Ø) ou pot vierge (V)					
				Le chien marque plusieurs pots avant le marquage du pot +					
				Le chien fait plusieurs passages et marque plusieurs pots sur la même ligne avant le marquage du pot +					
				Le chien check tous les pots avant son marquage					
				Le chien ne check pas tous les pots avant son marquage					
				Le chien recheck toute/une partie des pots avant son marquage (SANS aide extérieure)					
Le chien recheck toute/une partie des pots avant son marquage (Avec aide extérieure)									
Le chien est récompensé sans marquage lorsqu'il renifle le prélèvement +									

**Tableau 13 Caractéristiques des lignes de prélèvements utilisées durant les sessions de validation (Grandjean *et al.*, 2022)**

Characteristics	Overall (n = 30)
Number of cones, n (%)	
5 cones	6 (20)
6 cones	2 (7)
8 cones	22 (73)
Number of COVID-19 negative samples in the line, n (%)	
3	3 (10)
4	6 (20)
5	6 (20)
6	12 (40)
7	3 (10)
Number of COVID-19 positive samples in the line, n (%)	
1	6 (20)
2	17 (57)
3	6 (20)
4	1 (3)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262631.t002>

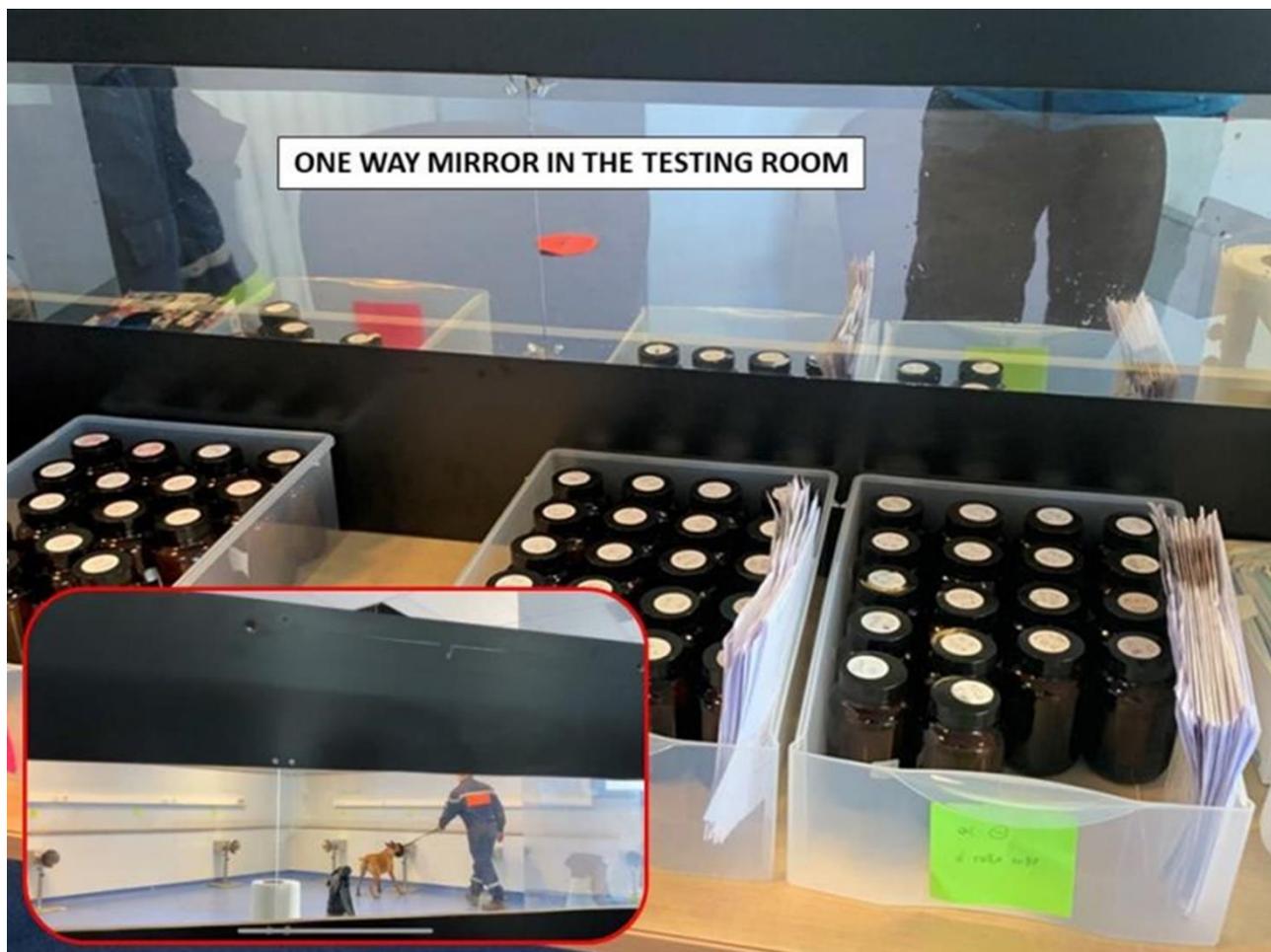
**Figure 58 Salle utilisée pour les sessions de validation (Grandjean *et al.*, 2022)**



Une personne était chargée de disposer les prélèvements derrière les cônes lorsque la pièce était vide. Elle rejoignait ensuite le lieu de notation où elle était séparée des maîtres-chiens par un miroir sans tain (figure 59). Au moins un prélèvement positif et un prélèvement négatif étaient présents sur chaque ligne. De plus, la position des prélèvements était randomisée grâce à un logiciel et le maître-chien ne connaissait pas le contenu des cônes. L'expérience a donc été menée en double-aveugle.

Après chaque passage de chiens, la personne notant les résultats nettoyait chaque cône grâce à de l'eau avant que le chien suivant n'arrive. Lorsque les sept chiens étaient passés sur la ligne, cette personne désinfectait les cônes avec une solution d'acétone 3 % puis elle attendait 10 minutes avant de placer les nouveaux prélèvements.

**Figure 59 Table de la personne chargée de disposer les prélèvements et noter les résultats (Grandjean et al., 2022)**



Les prélèvements utilisés pour la phase de validation n'ont été utilisés qu'une seule fois au cours de celle-ci et étaient nouveaux pour les chiens. Parmi les sept chiens ayant participé à l'étude, 6 ont réalisé 30 lignes de cônes, le dernier en a réalisé 28.

## **B. Résultats**

### ***a. Analyse statistique***

Afin de réaliser cette analyse statistique, nous avons calculé les sensibilités ainsi que les spécificités séparément pour :

- Les hommes ;
- Les femmes ;
- Les individus dont l'âge est supérieur ou inférieur à 50 ans ;
- Les patients provenant de l'hôpital Foch ou de l'hôpital de Rambouillet (dans lesquels provenaient la majorité des individus testés positif au SARS-CoV2) ;

- Les individus qui ne présentaient pas les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés (c'est-à-dire dyspnée, fatigue, fièvre, toux sèche, douleur musculaire) ;
- Les individus qui ne présentaient pas les affections les plus fréquemment retrouvées (hypertension et diabète) ;
- Les individus qui n'étaient pas traités par les médicaments les plus fréquemment retrouvés (analgésique, anti-coagulant, anti-hypertenseur, anti-inflammatoire et antibiotique).

Dans cette étude, les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés grâce à la méthode de Jeffreys et au logiciel Epitools (Sergeant, 2018).

Les valeurs prédictives positives et négatives (respectivement notées VPP et VPN) ont été calculées grâce à différents paramètres (Altman et Bland, 1994a ; Altman et Bland, 1994b) :

- La sensibilité et les spécificités des différents chiens calculées dans cette étude ;
- La probabilité d'infection d'un individu par le coronavirus, qui s'étalait de 10 à 50 % et dépendait des signes cliniques que présentait l'individu ainsi que de la prévalence du SARS-CoV2 dans l'environnement de l'individu.

Nous avons choisi ces valeurs par rapport aux environnements dans lesquels les chiens pourraient être amenés à travailler : c'est-à-dire des aéroports ou des événements de grande ampleur. Les VPP et VPN ont été comparées à un test diagnostique dont la spécificité et la sensibilité sont égales à 95 %.

### ***b. Résultats de l'étude***

Les sensibilités et spécificités générales des chiens sont présentées dans le tableau 14.

**Tableau 14 Sensibilité générale des chiens de l'étude (Grandjean *et al.*, 2022)**

Overall sensitivities and specificities of the seven dogs calculated from the 218 patients.

Dog	n+	N+	Overall Se (95% CI)	n-	N-	Overall Sp (95% CI)
Leyko	54	62	87 (77–94)	144	156	92 (87–96)
Jinko	55	62	89 (79–95)	135	156	87 (81–91)
Ortie	37	62	60 (47–71)	141	156	90 (85–94)
Oska	53	58	91 (82–97)	122	144	85 (78–90)
Oxmo	58	62	94 (85–98)	142	156	91 (86–95)
Ouija	56	62	90 (91–96)	142	156	91 (86–95)
Joye	55	62	89 (79–95)	122	156	78 (71–84)

n+: Number of COVID-19 positive samples the dog correctly identified; N+: Total number of COVID-19 positive samples sniffed by the dog; n-: Number of COVID-19 negative samples the dog correctly identified; N-: Total number of COVID-19 negative samples sniffed by the dog; Se: Sensitivity; Sp: Specificity; CI: Confidence interval.

Comme nous pouvons le voir, la sensibilité des chiens est supérieure à 87 % sauf pour un chien (Ortie) et la spécificité est supérieure à 85 % excepté pour un chien (Joye). Les sensibilités et spécificités restent inchangées en stratifiant sur l'âge, sur le lieu de provenance de l'échantillon (hôpital Foch ou Rambouillet), sur l'absence des pathologies les plus fréquemment rencontrées et sur l'absence de prise des médicaments les plus souvent reportés dans cette étude (tableau 15 et tableau 16). La sensibilité est proche de la sensibilité globale lorsque l'on restreint aux hôpitaux. Enfin, la sensibilité calculée après restriction aux patients sans diabète est discrètement plus faible que la sensibilité globale (tous les chiens restent au-dessus de 85 % excepté pour Ortie). La spécificité quant à elle, est restée la même après la stratification sur les éléments précédemment cités excepté une discrète diminution pour les prélèvements provenant de l'hôpital Foch.

## Tableau 15 Sensibilités et spécificités après stratification sur les différents paramètres (Grandjean *et al.*, 2022)

Sensitivities and specificities for the seven dogs with the 218 patients stratified according to sex and age, and for patients recruited from Foch and Rambouillet hospitals.

Dog*	Females	Males	≤ 50 years	> 50 years	Foch Hospital	Rambouillet Hospital
Leyko (87/92)	84/94	90/91	86/91	90/95	100/88	90/100
Jinko (89/87)	87/88	90/85	86/86	90/89	84/71	91/88
Ortie (60/90)	65/88	55/92	59/92	62/88	74/88	60/92
Oska (91/85)	90/88	93/82	95/85	89/85	88/76	100/83
Oxmo (94/91)	90/90	97/92	95/91	92/91	95/82	90/92
Ouija (90/91)	87/90	94/92	86/91	92/91	100/88	80/83
Joye (89/78)	90/78	87/78	82/81	92/74	95/88	80/67

\*Overall sensitivities/specificities from Table 3 are provided for each dog in parentheses. Numbers are expressed as sensitivities/specificities.

## Tableau 16 Suite du tableau précédent (Grandjean *et al.*, 2022)

Dog*	Absence of clinical signs					Absence of past or current diseases		Not using drugs				
	Dyspnoea	Fatigue	Fever	Dry cough	Muscular pain	Hypertension	Diabetes	Analgesics	Anti-coagulant	Anti-hypertensive drugs	Anti-inflammatory drugs	Antibiotics
Leyko (87/92)	93/93	89/92	89/92	86/92	93/92	85/93	85/92	90/93	88/93	85/93	86/93	85/93
Jinko (89/87)	90/88	88/86	89/86	90/87	91/87	93/87	85/87	94/85	90/88	89/87	88/88	85/86
Ortie (60/90)	52/91	61/91	66/91	58/90	63/91	68/91	57/91	62/91	62/91	62/91	56/90	56/91
Oska (91/85)	89/86	94/86	91/86	94/86	98/87	95/85	88/86	94/83	89/86	96/83	89/84	89/86
Oxmo (94/91)	93/92	91/91	94/91	94/91	95/91	95/92	91/90	96/93	95/92	96/91	92/92	92/91
Ouija (90/91)	90/91	85/91	91/92	94/91	88/91	90/91	87/91	92/91	93/90	91/90	92/91	86/88
Joye (89/78)	79/78	88/79	89/79	86/78	86/78	88/81	85/77	88/80	90/78	89/79	86/79	90/77

\*Overall sensitivities/specificities from Table 3 are provided for each dog in parentheses. Numbers are expressed as sensitivities/specificities.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262631.t006>

Concernant la VPN et la VPN, nous pouvons constater dans le tableau 17 que la VPN reste au-dessus de 91 % pour des probabilités d'infection allant jusqu'à 40 % excepté pour un chien (Ortie). Cette VPN n'est, par ailleurs, que très discrètement diminuée par rapport au test de référence. Pour la VPN, elle est plus basse, telle qu'attendue, pour des probabilités d'infection plus basses et s'étend de 40 % à 55 % lorsque celle-ci est à 10 %. Elle monte au-dessus de 90 % pour trois chiens lorsque la probabilité d'infection est à 50 %.

**Tableau 17 VPP et VPN des chiens de cette étude (Grandjean *et al.*, 2022)**

Positive and negative predictive values for the seven dogs according to infection probability (ranging from 10% to 50%) based on clinical signs and/or prevalence rate in the area where the patient lives and works.

Dog or almost perfect diagnostic tool*	10%		20%		30%		40%		50%	
	PPV	NPV								
Almost perfect diagnostic tool (95/95)	68%	99%	83%	99%	89%	98%	93%	97%	95%	95%
Leyko (87/92)	55%	98%	73%	97%	82%	94%	88%	91%	92%	88%
Jinko (89/87)	43%	99%	63%	97%	75%	95%	82%	92%	87%	89%
Ortie (60/90)	40%	95%	60%	90%	72%	84%	80%	77%	86%	69%
Oska (91/85)	40%	99%	60%	97%	72%	96%	80%	93%	86%	90%
Oxmo (94/91)	54%	99%	72%	98%	82%	97%	87%	96%	91%	94%
Ouija (90/91)	53%	99%	71%	97%	81%	96%	87%	93%	91%	90%
Joye (89/78)	53%	99%	50%	97%	81%	96%	87%	93%	80%	88%

\*Overall sensitivities/specificities from Table 6 are provided for each dog in parentheses. Numbers are expressed as sensitivities/specificities. PPV: Positive predictive value; NPV: Negative predictive value.

### C. Discussion

Cette étude nous a permis de déterminer la sensibilité et la spécificité de sept chiens pour la reconnaissance de patients infectés par le SARS-CoV2. Les sensibilités s'étendent de 87 % à 94 % pour six des sept chiens et sont supérieures à 90 % pour trois de ces chiens. Concernant les spécificités, elles s'étendent de 78 % à 92 % avec six chiens au-dessus de 85 % et quatre au-dessus de 90 %. Nous avons aussi montré que ces paramètres ne sont pas affectés par le sexe, l'âge, ou l'hôpital de prélèvement. Enfin, nous avons mis en évidence que les patients ne présentant pas de signes cliniques associés, de pathologies concomitantes et ne prenant pas de médicaments n'impactent pas les résultats.

Nous constatons que la VPN des chiens est similaire à celle du test de référence (tableau 16) bien que la VPP soit inférieure. La détection olfactive pourrait donc être une alternative aux tests RT-PCR pour lesquels le taux de faux-négatif varie de 2 % à 30 % (Kanji *et al.*, 2021).

Cette étude présente de nombreux avantages comme préconisés par Jendryn *et al.* (2021), il s'agit d'une expérience en double aveugle randomisée, avec des prélèvements présentés une seule fois aux chiens et différents pour la période d'entraînement et la période de validation. Un seul prélèvement était disponible pour chaque individu et un grand nombre de prélèvements a pu être utilisé pour la période de validation (218 prélèvements au total). Il nous manquait cependant des prélèvements, et notamment des prélèvements positifs, pour pouvoir stratifier avec plus de puissance statistique. Ils n'ont été appariés que sur l'hôpital de provenance car nous n'avons pas assez de prélèvements au même moment pour pouvoir appairer sur d'autres variables. Des facteurs de confusion ne peuvent donc pas être exclus bien que la stratification (sur l'âge et le sexe) et les restrictions (sur l'hôpital de provenance, les signes cliniques ainsi que les médicaments pris par les individus) nous aient permis de limiter certains facteurs. En effet, les sensibilités et les spécificités calculées sur ces variables n'étaient pas diminuées pour tous les chiens.

Des erreurs sur la classification des prélèvements, positifs ou négatifs, font perdre du temps de formation en induisant les chiens en erreur. Une des pistes pour améliorer la qualité des prélèvements négatifs et positifs serait de diminuer le nombre de cycle (cycle threshold) de réplication pour être sûr que les positifs soient effectivement contagieux au moment de la PCR. En effet, il a été montré sur des cellules permissives au SARS-CoV2 que si le Ct est supérieur à 24, alors ces cellules ne pouvaient pas être infectées (Bullard *et al.*, 2020).

Enfin, durant notre étude, des prélèvements négatifs ont été marqués par les sept chiens. Des tests RT-PCR ont été répétés pour ces personnes qui se sont avérées être positives au SARS-CoV2. Pour trois d'entre elles, des symptômes digestifs ou respiratoires sont apparus quelques jours après. Les chiens semblent donc détecter les individus positifs avant le test RT-PCR (Essler *et al.*, 2021).



# Conclusion

---

Le premier objectif de cette thèse était de réaliser une étude bibliographique à propos de l'odorat du chien. Ce recueil débute par les bases physiologiques et génétiques montrant la complexité du message olfactif en partant des cavités nasales pour arriver jusqu'à l'intégration dans l'encéphale ainsi que les particularités olfactives du chien.

Nous avons ensuite pu étudier certains facteurs tels que la race et l'éducation qui permettent d'optimiser les capacités olfactives du chien. Cela est notamment mis en évidence par certains éléments qui sont à prendre en considération pour que les capacités olfactives soient utilisées de manière optimale. Enfin, l'intérêt de l'utilisation du chien dans la détection d'affections médicales est mis en relief par la diversité des études sur ce sujet.

Nous avons ainsi décidé d'entraîner des chiens pour détecter le SARS-CoV2, détection qui est au cœur de la deuxième partie, expérimentale, de cette thèse.

Trois études ont donc été conduites : la première visait à montrer que les chiens sont capables de détecter ce SARS-CoV2, virus émergent au moment de notre étude. Pour cela, des prélèvements de sueur axillaire ont été récoltés et présentés aux six chiens par l'intermédiaire de cônes d'olfaction. Des taux de succès ont été calculés pour six chiens et vont de 76 % à 100 %.

La deuxième étude, réalisée aux Emirats Arabes Unis, nous a permis de déterminer les sensibilités de 21 chiens dans la détection de ce coronavirus. Les sensibilités s'étalent de 71 % à 100 % avec 11 chiens qui ont la limite inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à 80 % et 15 chiens qui ont des sensibilités supérieures à 90 %. Ces données ont été calculées après une période d'entraînement de deux semaines. Une analyse des sensibilités, ajustées sur certaines variables, a aussi été estimée.

Enfin, pour la dernière étude, nous nous sommes intéressés au calcul des sensibilités, spécificités, valeurs prédictives positives et valeurs prédictives négatives de sept chiens appartenant au SDIS 60 et du SDIS 78. Les sensibilités et spécificités sont respectivement supérieures à 87 % et 85 % excepté pour un chien. Les VPN et VPP ont été calculées pour des probabilités d'infection allant de 10 % à 50 % et, même pour des probabilités d'infection de 40 %, les VPN des chiens restent au-dessus de 90 % sauf pour un chien.

Les prélèvements axillaires représentent par ailleurs des prélèvements faciles d'accès et dont la manipulation contrôlée permet d'assurer la biosécurité pour le binôme et les personnes s'occupant des prélèvements.

L'utilisation des chiens, grâce à un entraînement court et raisonné, représente une aide efficace et rapide pour la détection du SARS-CoV2. Ils constituent donc un élément non négligeable dans la préservation de la santé humaine et sont donc un maillot du concept One Health.



# Liste des références bibliographiques

---

- AIMÉ P., DUCHAMP-VIRET P., CHAPUT M.A., *et al.* (2007) Fasting increases and satiation decreases olfactory detection for a neutral odor in rats. *Behav Brain Res* 179(2), 258-264
- AKSENOV A.A., SANDROCK C.E., ZHAO W., *et al.* (2014) Cellular Scent of Influenza Virus Infection. *Chembiochem* 15(7), 1040-1048
- ALTMAN D.G., BLAND J.M. (1994a) Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity. *BMJ* 308(6943), 1552
- ALTMAN D.G., BLAND J.M. (1994b) Diagnostic tests 2: Predictive values. *BMJ* 309(6947), 102
- ALTOM E.K., DAVENPORT G.M., MYERS L.J., CUMMINS K.A. (2003) Effect of dietary fat source and exercise on odorant-detecting ability of canine athletes. *Res Vet Sci* 75(2), 149-155
- ANGLE C.T., WAKSHLAG J.J., GILLETTE R.L., *et al.* (2014) The effects of exercise and diet on olfactory capability in detection dogs\*. *Journal of Nutritional Science* 3
- ANGLE C., WAGGONER L.P., FERRANDO A., HANEY P., PASSLER T. (2016) Canine Detection of the Volatilome: A Review of Implications for Pathogen and Disease Detection. *Front Vet Sci* 3, 47
- ANGLE T.C., PASSLER T., WAGGONER P.L., *et al.* (2016) Real-Time Detection of a Virus Using Detection Dogs. *Front Vet Sci* 2
- ARANEDA R.C., KINI A.D., FIRESTEIN S. (2000) The molecular receptive range of an odorant receptor. *Nature Neuroscience* 3(12), 1248-1255
- BARONE R. (1976a) Anatomie comparée des mammifères domestiques, Tome 2, arthologie et myologie, Vigot. ed. Paris
- BARONE R. (1976b) Anatomie comparée des mammifères domestiques, Tome 1, ostéologie, Vigot. ed. Paris
- BARONE R. (1976c) Anatomie comparée des mammifères domestiques, Tome 7, neurologie, Vigot. ed. Paris
- BEN-ARIE N., LANCET D., TAYLOR C., *et al.* (1994) Olfactory receptor gene cluster on human chromosome 17: possible duplication of an ancestral receptor repertoire. *Human Molecular Genetics* 3(2), 229-235
- BENBERNOU N., TACHER S., ROBIN S., *et al.* (2007) Functional Analysis of a Subset of Canine Olfactory Receptor Genes. *Journal of Heredity* 98(5), 500-505
- BENBERNOU N., ROBIN S., TACHER S., *et al.* (2011) cAMP and IP3 Signaling Pathways in HEK293 Cells Transfected with Canine Olfactory Receptor Genes. *Journal of Heredity* 102(Suppl\_1), S47-S61
- BESA V., TESCHLER H., KURTH I., *et al.* (2015) Exhaled volatile organic compounds discriminate patients with chronic obstructive pulmonary disease from healthy subjects. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10, 399-406
- BOMERS M.K., VAN AGTMAEL M.A., LUIK H., VANDENBROUCKE-GRAULS C.MJE., SMULDERS Y.M. (2014) A detection dog to identify patients with *Clostridium difficile* infection during a hospital outbreak. *Journal of Infection* 69(5), 456-461
- BOS L.D.J., STERK P.J., SCHULTZ M.J. (2013) Volatile metabolites of pathogens: a systematic review. *PLoS Pathog* 9(5), e1003311
- Bouledogue. (2022) . *Wikipédia* Page Version ID: 191816178
- BRÄUER J., BLASI D. (2021) Dogs display owner-specific expectations based on olfaction. *Sci Rep* 11(1), 3291
- BUCK L.B. (2000) The Molecular Architecture of Odor and Pheromone Sensing in Mammals. *Cell* 100(6), 611-618
- BUCK L., AXEL R. (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65(1), 175-187
- BULLARD J., DUST K., FUNK D., *et al.* (2020) Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clin Infect Dis* 71(10), 2663-2666

- BUTTELMANN D., TOMASELLO M. (2013) Can domestic dogs (*Canis familiaris*) use referential emotional expressions to locate hidden food? *Anim Cogn* 16(1), 137-145
- CALDERON-GARCIDUENAS L., MARONPOT R.R., TORRES-JARDON R., *et al.* (2003) DNA Damage in Nasal and Brain Tissues of Canines Exposed to Air Pollutants Is Associated with Evidence of Chronic Brain Inflammation and Neurodegeneration. *Toxicol Pathol* 31(5), 524-538
- CALL J., BRÄUER J., KAMINSKI J., TOMASELLO M. (2003) Domestic dogs (*Canis familiaris*) are sensitive to the attentional state of humans. *J Comp Psychol* 117(3), 257-263
- CAMPBELL L.F., FARMERY L., GEORGE S.M.C., FARRANT P.B.J. (2013) Canine olfactory detection of malignant melanoma. *BMJ Case Rep* 2013
- CATALA A., GRANDGEORGE M., SCHAFF J.-L., *et al.* (2019) Dogs demonstrate the existence of an epileptic seizure odour in humans. *Sci Rep* 9
- CDC (2020) COVID-19 and Your Health. In *Centers for Disease Control and Prevention*. [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/animals.html>] (consulté le 10/10/2021).
- CERRETA M.M., FURTON K.G. (2015) An assessment of detection canine alerts using flowers that release methyl benzoate, the cocaine odorant, and an evaluation of their behavior in terms of the VOCs produced. *Forensic Sci Int* 251, 107-114
- CHOI J., LEE J.H., OH H.J., *et al.* (2014) Behavioral analysis of cloned puppies derived from an elite drug-detection dog. *Behav Genet* 44(1), 68-76
- COOPER J.J., CRACKNELL N., HARDIMAN J., WRIGHT H., 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(9), e102722
- COSTELLO B. de L., AMANN A., AL-KATEB H., *et al.* (2014) A review of the volatiles from the healthy human body. *J. Breath Res.* 8(1), 014001
- CRAVEN B.A., PATERSON E.G., SETTLES G.S. (2010) The fluid dynamics of canine olfaction: unique nasal airflow patterns as an explanation of macrosmia. *J R Soc Interface* 7(47), 933-943
- DARWICHE K., BAUMBACH J.I., SOMMERWERCK U., TESCHLER H., FREITAG L. (2011) Bronchoscopically obtained volatile biomarkers in lung cancer. *Lung* 189(6), 445-452
- DULAC C., AXEL R. (1995) A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. *Cell* 83(2), 195-206
- EDWARDS T.L., BROWNE C.M., SCHOON A., COX C., POLING A. (2017) Animal olfactory detection of human diseases: Guidelines and systematic review. *Journal of Veterinary Behavior, Special Section on Stereotypic Behavior* 20, 59-73
- ELTERMAN K.G., MALLAMPATI S.R., KAYE A.D., URMAN R.D. (2014) Postoperative Alterations in Taste and Smell. *Anesth Pain Med* 4(4), e18527
- Eric R. Kandel, JAMES H. SCHWARTZ, THOMAS M. JESSELL, Steven A. Siegelbaum, A. J. Hudspeth (2012) *Principles of Neural Science*, Fifth Edition, 5ème édition. ed
- ESSLER J.L., KANE S.A., NOLAN P., *et al.* (2021) Discrimination of SARS-CoV-2 infected patient samples by detection dogs: A proof of concept study. *PLOS ONE* 16(4), e0250158
- EVANS H.E., DE LAHUNTA A. (2014) *Miller's Anatomy of the Dog*
- EZEH P.I., MYERS L.J., HANRAHAN L.A., KEMPPAINEN R.J., CUMMINS K.A. (1992) Effects of steroids on the olfactory function of the dog. *Physiol Behav* 51(6), 1183-1187
- FISCHER-TENHAGEN C., JOHNEN D., HEUWIESER W., *et al.* (2017) Odor Perception by Dogs: Evaluating Two Training Approaches for Odor Learning of Sniffer Dogs. *Chem Senses* 42(5), 435-441
- FISCHER-TENHAGEN C., THEBY V., KRÖMKER V., HEUWIESER W. (2018) Detecting *Staphylococcus aureus* in milk from dairy cows using sniffer dogs. *Journal of Dairy Science* 101(5), 4317-4324
- GAINES S.A., ROONEY N.J., BRADSHAW J.W.S. (2008) The effect of feeding enrichment upon reported working ability and behavior of kenneled working dogs. *J Forensic Sci* 53(6), 1400-1404
- GALIBERT F., QUIGNON P., HITTE C., ANDRÉ C. (2011) Toward understanding dog evolutionary and domestication history. *C R Biol* 334(3), 190-196

- GALIBERT F., AZZOUZI N., QUIGNON P., CHAUDIEU G. (2016) The genetics of canine olfaction. *Journal of Veterinary Behavior* 16, 86-93
- GAZIT I., TERKEL J. (2003) Explosives detection by sniffer dogs following strenuous physical activity. *Applied Animal Behaviour Science* 81(2), 149-161
- GERRITSEN R., HAAK R. (2015) K9 Scent Training: A Manual for Training Your Identification, Tracking and Detection Dog. Dog Training Press
- GRANDJEAN D., SARKIS R., LECOQ-JULIEN C., *et al.* (2020) Can the detection dog alert on COVID-19 positive persons by sniffing axillary sweat samples? A proof-of-concept study. *PLOS ONE* 15(12), e0243122
- GRANDJEAN D., AL MARZOOQI D.H., LECOQ-JULIEN C., MUZZIN Q., AL HAMMADI H.K. (2021) Use of Canine Olfactory Detection for Covid-19 Testing Study on U.A.E. Trained Detection Dog Sensitivity. *OAJVSR* 6(2), 1-14
- GRANDJEAN D., GALLET C., JULIEN C., *et al.* (2022) Identifying SARS-COV-2 infected patients through canine olfactory detection on axillary sweat samples; study of observed sensitivities and specificities within a group of trained dogs. *PLOS ONE* 17(2), e0262631
- GUEST C., PINDER M., DOGGETT M., *et al.* (2019) Trained dogs identify people with malaria parasites by their odour. *The Lancet Infectious Diseases* 19(6), 578-580
- HABERLY L.B. (2001) Parallel-distributed Processing in Olfactory Cortex: New Insights from Morphological and Physiological Analysis of Neuronal Circuitry. *Chemical Senses* 26(5), 551-576
- HALL N.J., SMITH D.W., WYNNE C.D.L. (2014) Effect of odor preexposure on acquisition of an odor discrimination in dogs. *Learn Behav* 42(2), 144-152
- HALL N.J., SMITH D.W., WYNNE C.D.L. (2016) Effect of odorant pre-exposure on domestic dogs' sensitivity on an odorant detection task. *Applied Animal Behaviour Science* 178, 80-87
- HARRIS J.A., WEST A.K., CHUAH M.I. (2009) Olfactory ensheathing cells: nitric oxide production and innate immunity. *Glia* 57(16), 1848-1857
- HAVERBEKE A., LAPORTE B., DEPIEREUX E., GIFFROY J.-M., DIEDERICH C. (2008) Training methods of military dog handlers and their effects on the team's performances. *Applied Animal Behaviour Science* 113(1), 110-122
- HAVERBEKE A., MESSAOUDI F., DEPIEREUX E., *et al.* (2010) Efficiency of working dogs undergoing a new Human Familiarization and Training Program. *Journal of Veterinary Behavior* 5(2), 112-119
- HAWKES C.H., DOTY R.L. (2009) *The Neurology of Olfaction*. Cambridge University Press
- HOUMMADY S., PÉRON F., GRANDJEAN D., *et al.* (2016) Relationships between personality of human–dog dyads and performances in working tasks. *Applied Animal Behaviour Science* 177, 42-51
- ISSEL-TARVER L., RINE J. (1997) The Evolution of Mammalian Olfactory Receptor Genes. *Genetics* 145(1), 185-195
- JAMIESON L.T.J., BAXTER G.S., MURRAY P.J. (2018) You Are Not My Handler! Impact of Changing Handlers on Dogs' Behaviours and Detection Performance. *Animals (Basel)* 8(10), E176
- JENDRNY P., TWELE F., MELLER S., *et al.* (2021) Canine olfactory detection and its relevance to medical detection. *BMC Infect Dis* 21(1), 838
- JENKINS E.K., LEE-FOWLER T.M., ANGLE T.C., BEHREND E.N., MOORE G.E. (2016) Effects of oral administration of metronidazole and doxycycline on olfactory capabilities of explosives detection dogs. *Am J Vet Res* 77(8), 906-912
- JENKINS E.K., DECHANT M.T., PERRY E.B. (2018) When the Nose Doesn't Know: Canine Olfactory Function Associated With Health, Management, and Potential Links to Microbiota. *Front Vet Sci* 5, 56
- JEZIERSKI T., ADAMKIEWICZ E., WALCZAK M., *et al.* (2014) Efficacy of drug detection by fully-trained police dogs varies by breed, training level, type of drug and search environment. *Forensic Science International* 237, 112-118
- JEZIERSKI T., ENSMINGER J., PAPET L.E. (2016) *Canine Olfaction Science and Law Advances in Forensic Science, Medicine, Conservation, and Environmental Remediation*

- JIA H., PUSTOVYY O.M., WAGGONER P., *et al.* (2014) Functional MRI of the Olfactory System in Conscious Dogs. *PLOS ONE* 9(1), e86362
- JOHNSON O., BECNEL J., NICHOLS C.D. (2011) Serotonin receptor activity is necessary for olfactory learning and memory in *Drosophila melanogaster*. *Neuroscience* 192, 372-381
- KANJI J.N., ZELYAS N., MACDONALD C., *et al.* (2021) False negative rate of COVID-19 PCR testing: a discordant testing analysis. *Virology* 18(1), 13
- KAVOI B., MAKANYA A., HASSANALI J., CARLSSON H.-E., KIAMA S. (2010) Comparative functional structure of the olfactory mucosa in the domestic dog and sheep. *Ann Anat* 192(5), 329-337
- KISCHKEL S., MIEKISCH W., SAWACKI A., *et al.* (2010) Breath biomarkers for lung cancer detection and assessment of smoking related effects — confounding variables, influence of normalization and statistical algorithms. *Clinica Chimica Acta* 411(21), 1637-1644
- KITIYAKARA T., REDMOND S., UNWANATHAM N., *et al.* (2017) The detection of hepatocellular carcinoma (HCC) from patients' breath using canine scent detection: a proof-of-concept study. *J Breath Res* 11(4), 046002
- KONNO A., INOUE-MURAYAMA M., YABUTA S., *et al.* (2018) Effect of Canine Oxytocin Receptor Gene Polymorphism on the Successful Training of Drug Detection Dogs. *J Hered* 109(5), 566-572
- KOSKINEN K., REICHERT J.L., HOIER S., *et al.* (2018) The nasal microbiome mirrors and potentially shapes olfactory function. *Sci Rep* 8(1), 1296
- KOSTOPANAGIOTOU G., KALIMERIS K., KESIDIS K., *et al.* (2011) Sevoflurane impairs post-operative olfactory memory but preserves olfactory function. *European Journal of Anaesthesiology | EJA* 28(1), 63-68
- KRASHES M.J., DASGUPTA S., VREEDE A., *et al.* (2009) A neural circuit mechanism integrating motivational state with memory expression in *Drosophila*. *Cell* 139(2), 416-427
- Labrador retriever. (2022) . *Wikipédia* Page Version ID: 192176973
- LAI M.Y.Y., CHENG P.K.C., LIM W.W.L. (2005) Survival of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Clinical Infectious Diseases* 41(7), e67-e71
- LESNIAK A., WALCZAK M., JEZIERSKI T., *et al.* (2008) Canine olfactory receptor gene polymorphism and its relation to odor detection performance by sniffer dogs. *J Hered* 99(5), 518-527
- Lévrier greyhound. (2021) . *Wikipédia* Page Version ID: 189331636
- LIBERLES S.D., BUCK L.B. (2006) A second class of chemosensory receptors in the olfactory epithelium. *Nature* 442(7103), 645-650
- MAA E., ARNOLD J., NINEDORF K., OLSEN H. (2021) Canine detection of volatile organic compounds unique to human epileptic seizure. *Epilepsy Behav* 115, 107690
- MAEJIMA M., INOUE-MURAYAMA M., TONOSAKI K., *et al.* (2007) Traits and genotypes may predict the successful training of drug detection dogs. *Applied Animal Behaviour Science* 107(3), 287-298
- MALNIC B., GODFREY P.A., BUCK L.B. (2004) The human olfactory receptor gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101(8), 2584-2589
- MARCHAL S., BREGERAS O., PUAUX D., GERVAIS R., FERRY B. (2016) Rigorous Training of Dogs Leads to High Accuracy in Human Scent Matching-To-Sample Performance. *PLoS One* 11(2), e0146963
- MEYER N., DALLINGA J.W., NUSS S.J., *et al.* (2014) Defining adult asthma endotypes by clinical features and patterns of volatile organic compounds in exhaled air. *Respir Res* 15(1), 136
- MEYER I., LADEWIG J. (2008) The relationship between number of training sessions per week and learning in dogs. *Applied Animal Behaviour Science* 111(3), 311-320
- MOMBAERTS P. (2001) How smell develops. *Nature Neuroscience* , 1192-1198
- MYERS L. J., HANRAHAN L.A., SWANGO L.J., NUSBAUM K.E. (1988) Anosmia associated with canine distemper. *Am J Vet Res* 49(8), 1295-1297
- MYERS L J, NUSBAUM K.E., SWANGO L.J., HANRAHAN L.N., SARTIN E. (1988) Dysfunction of sense of smell caused by canine parainfluenza virus infection in dogs. *Am J Vet Res* 49(2), 188-190

- NAGASAWA M., MURAI K., MOGI K., KIKUSUI T. (2011) Dogs can discriminate human smiling faces from blank expressions. *Anim Cogn* 14(4), 525-533
- NAZARETH L., LINEBURG K.E., CHUAH M.I., *et al.* (2015) Olfactory ensheathing cells are the main phagocytic cells that remove axon debris during early development of the olfactory system. *J Comp Neurol* 523(3), 479-494
- NGUYEN-KHOA B.-A., GOEHRING E.L. Jr, VENDIOLA R.M., PEZZULLO J.C., JONES J.K. (2007) Epidemiologic Study of Smell Disturbance in 2 Medical Insurance Claims Populations. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 133(8), 748-757
- Overview of IDEXX SARS-CoV-2 (COVID-19) RealPCR Test - IDEXX US (2020) . In IDEXX. [<https://www.idexx.com/en/veterinary/reference-laboratories/overview-idexx-sars-cov-2-covid-19-realpcr-test/>] (consulté le 15/07/2020).
- PERNOLLET J.-C., SANZ G., BRIAND L. (2006) Les récepteurs des molécules odorantes et le codage olfactif. *Comptes Rendus Biologies* 329(9), 679-690
- PHILLIPS M., HERRERA J., KRISHNAN S., *et al.* (1999) Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 729(1), 75-88
- PIRRONE F., ALBERTINI M. (2017) Olfactory detection of cancer by trained sniffer dogs: A systematic review of the literature. *Journal of Veterinary Behavior* 19, 105-117
- POLGÁR Z., KINNUNEN M., ÚJVÁRY D., MIKLÓSI Á., GÁCSI M. (2016) A Test of Canine Olfactory Capacity: Comparing Various Dog Breeds and Wolves in a Natural Detection Task. *PLoS One* 11(5), e0154087
- PROPPER R.E. (2020) Is sweat a possible route of transmission of SARS-CoV-2? *Exp Biol Med (Maywood)* 245(12), 997-998
- QUIGNON P., KIRKNESS E., CADIEU E., *et al.* (2003) Comparison of the canine and human olfactory receptor gene repertoires. *Genome Biol* 4(12), R80
- QUIGNON P., GIRAUD M., RIMBAULT M., *et al.* (2005) The dog and rat olfactory receptor repertoires. *Genome Biol* 6(10), R83
- QUIGNON P., RIMBAULT M., ROBIN S., GALIBERT F. (2012) Genetics of canine olfaction and receptor diversity. *Mamm Genome* 23(1-2), 132-143
- ROBIN S., TACHER S., RIMBAULT M., *et al.* (2009) Genetic diversity of canine olfactory receptors. *BMC Genomics* 10, 21
- ROBINSON A.M., CONLEY D.B., SHINNERS M.J., KERN R.C. (2002) Apoptosis in the aging olfactory epithelium. *Laryngoscope* 112(8 Pt 1), 1431-1435
- ROONEY N.J., GUEST C.M., SWANSON L.C.M., 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(1), e0210092
- ROONEY N.J., BRADSHAW J.W.S. (2004) Breed and sex differences in the behavioural attributes of specialist search dogs—a questionnaire survey of trainers and handlers. *Applied Animal Behaviour Science* 86(1), 123-135
- RUBIN B.D., KATZ L.C. (1999) Optical imaging of odorant representations in the mammalian olfactory bulb. *Neuron* 23(3), 499-511
- SACHARCZUK M., WALCZAK M., ADAMKIEWICZ E., *et al.* (2019) Polymorphism of olfactory and neurotransmitters receptor genes in drug and explosives detection dogs can be associated with differences in detection performance. *Applied Animal Behaviour Science* 215, 52-60
- SCHIVO M., AKSENOV A.A., LINDERHOLM A.L., *et al.* (2014) Volatile emanations from in vitro airway cells infected with human rhinovirus. *J Breath Res* 8(3), 037110
- SCHMIDT K., PODMORE I. (2015) Current Challenges in Volatile Organic Compounds Analysis as Potential Biomarkers of Cancer. *J Biomark* 2015, 981458
- SCHULTZ W. (2002) Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 36(2), 241-263
- SCHWAB C., HUBER L. (2006) Obey or not obey? Dogs (*Canis familiaris*) behave differently in response to attentional states of their owners. *J Comp Psychol* 120(3), 169-175
- SERGEANT E. (2018) Calculateurs épidémiologiques EpiTools. Ausvet. Disponible à: <http://epitools.ausvet.com.au>. In <http://epitools.ausvet.com.au>
- SINISCALCHI M., SASSO R., PEPE A.M., *et al.* (2011) Sniffing with the right nostril: lateralization of response to odour stimuli by dogs. *Animal Behaviour* 82(2), 399-404

- SIT T.H.C., BRACKMAN C.J., IP S.M., *et al.* (2020) Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature* 586(7831), 776-778
- SLABBERT J.M., ODENDAAL J.S.J. (1999) Early prediction of adult police dog efficiency—a longitudinal study. *Applied Animal Behaviour Science* 64(4), 269-288
- SONODA H., KOHNOE S., YAMAZATO T., *et al.* (2011) Colorectal cancer screening with odour material by canine scent detection. *Gut* 60(6), 814-819
- STEEN J.B., WILSSON E. (1990) How do dogs determine the direction of tracks? *Acta Physiol Scand* 139(4), 531-534
- SULLIVAN S.L., ADAMSON M.C., RESSLER K.J., KOZAK C.A., BUCK L.B. (1996) The chromosomal distribution of mouse odorant receptor genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(2), 884-888
- SZETEI V., MIKLÓSI Á., TOPÁL J., CSÁNYI V. (2003) When dogs seem to lose their nose: an investigation on the use of visual and olfactory cues in communicative context between dog and owner.
- TACHER S., QUIGNON P., RIMBAULT M., *et al.* (2005) Olfactory receptor sequence polymorphism within and between breeds of dogs. *J Hered* 96(7), 812-816
- TAVERNA G., TIDU L., GRIZZI F., *et al.* (2015) Olfactory system of highly trained dogs detects prostate cancer in urine samples. *J Urol* 193(4), 1382-1387
- TEMMAM S., BARBARINO A., MASO D., *et al.* (2020) Absence of SARS-CoV-2 infection in cats and dogs in close contact with a cluster of COVID-19 patients in a veterinary campus. *One Health* 10, 100164
- TUCCORI M., LAPI F., TESTI A., *et al.* (2011) Drug-Induced Taste and Smell Alterations. *Drug-Safety* 34(10), 849-859
- UEMURA E.E. (2015) *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology*. John Wiley & Sons
- VIEIRA DE CASTRO A.C., FUCHS D., MORELLO G.M., *et al.* (2020) Does training method matter? Evidence for the negative impact of aversive-based methods on companion dog welfare. *PLoS One* 15(12), e0225023
- WALCZAK M., JEZERSKI T., GÓRECKA-BRUZDA A., SOB CZYŃSKA M., ENSMINGER J. (2012) Impact of individual training parameters and manner of taking breath odor samples on the reliability of canines as cancer screeners. *Journal of Veterinary Behavior* 7(5), 283-294
- WALKER J.C., HALL S.B., WALKER D.B., *et al.* (2003) Human Odor Detectability: New Methodology Used to Determine Threshold and Variation. *Chemical Senses* 28(9), 817-826
- WALKER D.B., WALKER J.C., CAVNAR P.J., *et al.* (2006) Naturalistic quantification of canine olfactory sensitivity. *Applied Animal Behaviour Science* 97(2), 241-254
- WALKER J.K., WARAN N.K., PHILLIPS C.J.C. (2014) The effect of conspecific removal on the behaviour and physiology of pair-housed shelter dogs. *Applied Animal Behaviour Science* 158, 46-56
- WEI Q., ZHANG H., MA S., GUO D. (2017) Sex- and age-related differences in c-fos expression in dog olfactory bulbs. *Acta Zoologica* 98(4), 370-376
- WILLIAMS H., PEMBROKE A. (1989) SNIFFER DOGS IN THE MELANOMA CLINIC? *The Lancet*, Originally published as Volume 1, Issue 8640 333(8640), 734
- WILLIS C.M., CHURCH S.M., GUEST C.M., *et al.* (2004) Olfactory detection of human bladder cancer by dogs: proof of principle study. *BMJ* 329(7468), 712
- WILLIS C.M., BRITTON L.E., HARRIS R., WALLACE J., GUEST C.M. (2011) Volatile organic compounds as biomarkers of bladder cancer: Sensitivity and specificity using trained sniffer dogs. *Cancer Biomarkers* 8(3), 145-153
- WILSON C., MORANT S., KANE S., *et al.* (2019) An Owner-Independent Investigation of Diabetes Alert Dog Performance. *Front Vet Sci* 6, 91
- YAMAMOTO A., KAMOI S., KUROSE K., *et al.* (2020) The Trained Sniffer Dog Could Accurately Detect the Urine Samples from the Patients with Cervical Cancer, and Even Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3: A Pilot Study. *Cancers (Basel)* 12(11)
- YANG M., GENG G.-J., ZHANG W., *et al.* (2016) SNP genotypes of olfactory receptor genes associated with olfactory ability in German Shepherd dogs. *Anim Genet* 47(2), 240-244

- YOKOI M., MORI K., NAKANISHI S. (1995) Refinement of odor molecule tuning by dendrodendritic synaptic inhibition in the olfactory bulb. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(8), 3371-3375
- YOUNG J.M., KAMBERE M., TRASK B.J., LANE R.P. (2005) Divergent V1R repertoires in five species: Amplification in rodents, decimation in primates, and a surprisingly small repertoire in dogs. *Genome Res* 15(2), 231-240



# Annexe 1 : Localisations chromosomales des OR des chiens (Quignon *et al.*, 2005)

Chromosome	Cluster localization	Number of genes	Number of pseudogenes	Total
<b>CFA1</b>		<b>6</b>	<b>2</b>	<b>8</b>
	@2	1	0	1
	@103-104	5	2	7
<b>CFA2</b>		<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
	@58	2	2	4
<b>CFA3</b>		<b>7</b>	<b>6</b>	<b>13</b>
		0	1	1
	@34	7	5	12
<b>CFA5</b>		<b>42</b>	<b>7</b>	<b>49</b>
	@3	0	1	1
	@12-13	42	6	48
<b>CFA6</b>		<b>5</b>	<b>5</b>	<b>10</b>
	@12-14	3	0	3
	@39	1	1	2
	@42	1	4	5
<b>CFA8</b>		<b>9</b>	<b>7</b>	<b>16</b>
	@3	8	7	15
	@5	1	0	1
<b>CFA9</b>		<b>19</b>	<b>7</b>	<b>26</b>
	@25	3	0	3
	@39	10	4	14
	@52	6	3	9
<b>CFA10</b>		<b>6</b>	<b>16</b>	<b>22</b>
		0	1	1
	@3	1	2	3
	@19	5	13	18
<b>CFA11</b>		<b>26</b>	<b>1</b>	<b>27</b>
		1	0	1
	@9-10	3	0	3
	@53	9	0	9
	@61-62	12	1	13
	@67	1	0	1
<b>CFA14</b>		<b>38</b>	<b>11</b>	<b>49</b>
	@3-5	38	11	49
<b>CFA15</b>		<b>26</b>	<b>4</b>	<b>30</b>
		2	0	2
	@3	4	0	4
	@20-21	20	4	24
<b>CFA16</b>		<b>24</b>	<b>5</b>	<b>29</b>
		1	0	1

<b>Chromosome</b>	<b>Cluster localization</b>	<b>Number of genes</b>	<b>Number of pseudogenes</b>	<b>Total</b>
	@4	1	0	1
	@11-13	22	3	25
	@15	0	1	1
	@44	0	1	1
<b>CFA17</b>		<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
	@60	1	1	2
<b>CFA18</b>		<b>192</b>	<b>36</b>	<b>228</b>
		15	1	16
	@30	0	1	1
	@47-51	177	34	211
<b>CFA20</b>		<b>70</b>	<b>12</b>	<b>82</b>
	@49-50	48	11	59
	@54	21	1	22
	@56	1	0	1
<b>CFA21</b>		<b>164</b>	<b>25</b>	<b>189</b>
		28	2	30
	@26	2	1	3
	@29-31	104	18	122
	@32-33	30	4	34
<b>CFA25</b>		<b>19</b>	<b>2</b>	<b>21</b>
		1	0	1
	@53	18	2	20
<b>CFA27</b>		<b>35</b>	<b>9</b>	<b>44</b>
		1	0	1
	@3	17	2	19
	@8-9	16	7	23
	@18	1	0	1
<b>CFA28</b>		<b>4</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
	@5	4	1	5
<b>CFA29</b>		<b>4</b>	<b>1</b>	<b>5</b>
	@44	4	1	5
<b>CFA30</b>		<b>13</b>	<b>15</b>	<b>28</b>
		1	0	1
	@3	12	15	27
<b>CFA33</b>		<b>15</b>	<b>2</b>	<b>17</b>
	@8	15	2	17
<b>CFA35</b>		<b>9</b>	<b>7</b>	<b>16</b>
		1	0	1
	@28-29	8	7	15
<b>CFA38</b>		<b>26</b>	<b>4</b>	<b>30</b>
	@19-20	26	4	30
<b>ChrX</b>		<b>3</b>	<b>10</b>	<b>13</b>
	@49	0	1	1
	@105	1	7	8
	@125	2	2	4

Les numéros des loci sont donnés en fonction de la position en mégabases de ceux-ci dans le chromosome.

RESEARCH ARTICLE

## Can the detection dog alert on COVID-19 positive persons by sniffing axillary sweat samples? A proof-of-concept study

Dominique Grandjean<sup>1,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13</sup>, Riad Sarkis<sup>2,6</sup>, Clothilde Lecoq-Julien<sup>1,6</sup>, Aymeric Benard<sup>3,6</sup>, Vinciane Roger<sup>1,2</sup>, Eric Levesque<sup>4,6</sup>, Eric Bemis-Luciani<sup>3,6</sup>, Bruno Maestracci<sup>3</sup>, Pascal Morvan<sup>3,6</sup>, Eric Gully<sup>3,6</sup>, David Berceau-Falancourt<sup>7,8</sup>, Pierre Hautfater<sup>8</sup>, Gregory Herin<sup>9</sup>, Joaquin Cabrera<sup>1,4</sup>, Quentin Muzzin<sup>1,2</sup>, Capucine Gallet<sup>1,2</sup>, Hélène Bacqué<sup>1</sup>, Jean-Marie Broc<sup>10</sup>, Leo Thomas<sup>10</sup>, Anthony Lichaa<sup>11</sup>, Georges Moujaes<sup>2</sup>, Michele Saliba<sup>2</sup>, Aurore Kuhn<sup>10</sup>, Mathilde Galey<sup>10</sup>, Benoit Berthall<sup>10</sup>, Lucien Lapeyre<sup>4</sup>, Anthony Capelli<sup>3,6</sup>, Stévens Renault<sup>1,2</sup>, Karim Bachir<sup>2,6</sup>, Anthony Kovinger<sup>3,6</sup>, Eric Comas<sup>6</sup>, Aymeric Stalmesse<sup>3,6</sup>, Erwan Etenne<sup>3,6</sup>, Sébastien Voeltzel<sup>3,6</sup>, Sofiane Mansour<sup>3,6</sup>, Marlène Berceau-Falancourt<sup>1,2</sup>, Almé Dami<sup>3</sup>, Lary Charle<sup>6</sup>, Eric Rusu<sup>6</sup>, Mario Issa<sup>2</sup>, Carline Grenet<sup>1,2</sup>, Christophe Billy<sup>1,2</sup>, Jean-Pierre Tourtier<sup>4,6</sup>, Loïc Desquilbet<sup>1,6</sup>

**1** Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Université Paris Est, Maisons-Alfort, France, **2** Université Franco-Libanaise St Joseph, Faculté de Médecine, Beirut, Lebanon, **3** Service d'Incendie et de Secours de Corse du Sud, Ajaccio, France, **4** Centre Hospitalo-Universitaire Henri-Mondor, Université Paris Est-Créteil, Maisons-Alfort, France, **5** DiagNose, Neuvy, France, **6** Service Départemental d'Incendie et de Secours de Seine et Marne, Melun, France, **7** Compagnie Cynophile de la Préfecture de Police, Paris, France, **8** Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris, France, **9** Biodesive SAS, Strasbourg, France, **10** Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Saint-Mandé, France, **11** Cynopro Detection Dogs, Paris, France, **12** Grand Hôpital de l'Est Francilien, Jossigny, France, **13** Centre Hospitalier François Queensay, Mantes-la-Jolie, France

¶ These authors contributed equally to this work.  
 ‡ These authors also contributed equally to this work.  
 \* dominique.grandjean@vet-alfort.fr



OPEN ACCESS

**Citation:** Grandjean D, Sarkis R, Lecoq-Julien C, Benard A, Roger V, Laesque E, et al. (2020) Can the detection dog alert on COVID-19 positive persons by sniffing axillary sweat samples? A proof-of-concept study. PLOS ONE 15(12): e0243122. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243122>

**Editor:** Nadine Revel, Université de Lyon, FRANCE

**Received:** June 27, 2020

**Accepted:** November 14, 2020

**Published:** December 10, 2020

**Peer Review History:** PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243122>

**Copyright:** © 2020 Grandjean et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** Data are provided as [Supporting Information file](#).

**Funding:** DiagNose, Cynopro Detection Dogs volunteered their dogs to participate to the study

### Abstract

The aim of this proof-of-concept study was to evaluate if trained dogs could discriminate between sweat samples from symptomatic COVID-19 positive individuals (SARS-CoV-2 PCR positive) and those from asymptomatic COVID-19 negative individuals. The study was conducted at 2 sites (Paris, France, and Beirut, Lebanon), followed the same training and testing protocols, and involved six detection dogs (three explosive detection dogs, one search and rescue dog, and two colon cancer detection dogs). A total of 177 individuals were recruited for the study (95 symptomatic COVID-19 positive and 82 asymptomatic COVID-19 negative individuals) from five hospitals, and one underarm sweat sample per individual was collected. The dog training sessions lasted between one and three weeks. Once trained, the dog had to mark the COVID-19 positive sample randomly placed behind one of three or four olfactory cones (the other cones contained at least one COVID-19 negative sample and between zero and two masks). During the testing session, a COVID-19 positive sample could be used up to a maximum of three times for one dog. The dog and its handler were both blinded to the COVID-positive sample location. The success rate per dog (i.e., the number of correct indications divided by the number of trials) ranged from 76% to 100%. The lower bound of the 95% confidence interval of the estimated success rate was most of the time higher than the success rate obtained by chance after removing the number

# Annexe 3



## Use of Canine Olfactory Detection for Covid-19 Testing Study on U.A.E. Trained Detection Dog Sensitivity

Dominique Grandjean<sup>1\*</sup>, Dana Humaid Al Marzooqi<sup>2</sup>, Clothilde Lecoq-Julien<sup>1</sup>, Quentin Muzzin<sup>1</sup>, Hamad Katir Al Hammadi<sup>2</sup>, Guillaume Alvergnat<sup>2</sup>, Kalthoom Mohammad Al Blooshi<sup>3</sup>, Salah Khalifa Al Mazrouei<sup>4</sup>, Mohammed Saeed Alhmoudi<sup>2</sup>, Faisal Musleh Al Ahbabi<sup>5</sup>, Yasser Saifallah Mohammed<sup>6</sup>, Nasser Mohammed Alfalasi<sup>4</sup>, Noor Majed Almheiri<sup>3</sup>, Sumaya Mohamed Al Blooshi<sup>3</sup> and Loïc Desquilbet<sup>1</sup>

Research Article  
Volume 6 Issue 2  
Received Date: April 09, 2021  
Published Date: May 04, 2021  
DOI: 10.23880/oajvsr-16000210

<sup>1</sup>Ecole Nationale Veterinaire d'Alfort, Universite Paris Est, France

<sup>2</sup>International Affairs Bureau, Ministry of Interior of the UAE

<sup>3</sup>Ministry of Health and Prevention of the UAE

<sup>4</sup>Dubai K9 Units, General Department of Protective Security and Emergency, UAE

<sup>5</sup>Infectious diseases program, Abu Dhabi Health Center, UAE

<sup>6</sup>Dubai Health Authority, UAE

\*Corresponding author: Dominique Grandjean, Ecole Nationale Veterinaire d'Alfort, Universite Paris Est, 7 avenue du General de Gaulle, 94700 MAISONS-ALFORT, France, Tel: +33143967103; Email: dominique.grandjean@vet-alfort.fr

### Abstract

This study aimed to evaluate the sensitivity of 21 dogs belonging to different united arab emirate administrations, trained for covid-19 olfactory detection. The study involved 17 explosives detection dogs, two cadaver detection dogs and two dogs with no previous detection training. Training lasted two weeks before starting the validation protocol. Sequential five and seven-cone line-ups were used with axillary sweat samples from 151 symptomatic covid-19 individuals (sars-cov-2 pcr positive) and from 110 asymptomatic covid-19 negative individuals (sars-cov-2 pcr negative). Each line-up had one positive sample and at least one negative sample. The dog had to mark the positive sample, randomly positioned behind one of the cones. The dog, handler and data recorder were blinded to the positive sample location. The calculated overall sensitivities were between 71% and 79% for three dogs, between 83% and 87% for three other dogs and equal to or higher than 90% for the remaining 15 dogs (more than two thirds of the 21 dogs). After calculating the overall sensitivity for each dog using all line-ups, "matched" sensitivities were calculated only including line-ups containing covid-19 positive and negative samples strictly comparable on confounding factors such as diabetes, anosmia, asthma, fever, body pain, diarrhoea, sex, hospital, method of sweat collection and sampling duration. Most of the time, the sensitivities increased after matching. Pandemic conditions in the U.A.E., associated with the desire to use dogs as an efficient mass-pretesting tool has already led to the operational deployment of the study dogs. Future studies will focus on comparative fields-test results including the impact of the main covid-19 comorbidities and other respiratory tract infections.

**Keywords:** Dogs; RT-PCR; Olfactory ; Covid-19

# Annexe 4

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

## Identifying SARS-COV-2 infected patients through canine olfactive detection on axillary sweat samples; study of observed sensitivities and specificities within a group of trained dogs

Dominique Grandjean<sup>1\*</sup>, Capucine Gallet<sup>1</sup>, Clothilde Julien<sup>1</sup>, Riad Sarkis<sup>2</sup>, Quentin Muzzin<sup>1</sup>, Vinciane Roger<sup>1</sup>, Didier Roissac<sup>3</sup>, Nicolas Dirn<sup>3</sup>, Clement Levert<sup>4</sup>, Erwan Breton<sup>4</sup>, Arnaud Galtat<sup>4</sup>, Alexandre Forget<sup>4</sup>, Sebastien Charreaudeau<sup>4</sup>, Fabien Gasmi<sup>4</sup>, Caroline Jean-Baptiste<sup>1</sup>, Sebastien Petitjean<sup>4</sup>, Katia Hamon<sup>4</sup>, Jean-Michel Duquesne<sup>4</sup>, Chantal Couderc<sup>4</sup>, Jean-Pierre Tourtelier<sup>4</sup>, Christophe Billy<sup>4</sup>, Jean-Marc Wurtz<sup>4</sup>, Anthony Chauvin<sup>4</sup>, Xavier Eyer<sup>4</sup>, Sabrina Ziani<sup>4</sup>, Laura Prevel<sup>4</sup>, Ilaria Cherubin<sup>11</sup>, Enfel Khellil-Houas<sup>11</sup>, Pierre Hausfater<sup>11</sup>, Philippe Devillier<sup>10</sup>, Loïc Desquilbet<sup>12</sup>



OPEN ACCESS

**Citation:** Grandjean D, Gallet C, Julien C, Sarkis R, Muzzin Q, Roger V, et al. (2022) Identifying SARS-COV-2 infected patients through canine olfactive detection on axillary sweat samples; study of observed sensitivities and specificities within a group of trained dogs. PLoS ONE 17(2): e0262631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262631>

**Editor:** Robert Jaenchen Chen, Stanford University School of Medicine, UNITED STATES

**Received:** June 22, 2021

**Accepted:** December 31, 2021

**Published:** February 14, 2022

**Copyright:** © 2022 Grandjean et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** Data are available upon request because they contain potentially sensitive patient information. Raw data are available upon request of [dominique.grandjean@vet-alfort.fr](mailto:dominique.grandjean@vet-alfort.fr) (Dominique Grandjean) or [helene.baocque@vet-alfort.fr](mailto:helene.baocque@vet-alfort.fr) (Helene Baocque) as a decision of BVA review board.

**Funding:** Dominique Grandjean received funding in the form of a grant from the World Health Organization, Grant No: 202605592. This research

1 Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort (Alfort School of Veterinary Medicine), University Paris-Est, Maisons-Alfort, France, 2 Université Franco-Libanaise St Joseph (Saint Joseph University of Beirut), Beirut, Lebanon, 3 Service Départemental d'Incendie et de Secours de l'Oise (Fire and Rescue Service), Tillé, France, 4 Service Départemental d'Incendie et de Secours des Yvelines (Fire and Rescue Service), Versailles, France, 5 Hôpital d'Instruction des Armées Begin (Begin Military Hospital), Saint-Mandé, France, 6 Centre Hospitalier François Queenay (François Queenay Hospital Centre), GHT Yvelines, Mantes-la-Jolie, France, 7 Site d'Altkirch GHRMSA (Groupement Hospitalier Mulhouse Sud Alsace), Altkirch, France, 8 Hôpital Lariboisière APHP (Lariboisière Hospital, APHP Great Paris Hospitals), Paris, France, 9 Hôpitaux de Saint-Maurice (Saint-Maurice Hospital), Saint-Maurice, France, 10 Hôpital Foch (Foch Hospital), Suresnes, France, 11 Hôpital Pitié-Salpêtrière APHP (Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP Great Paris Hospitals), Paris, France, 12 Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Univ Paris Est Créteil, INSERM, IMRB, Maisons-Alfort, France

\* [dominique.grandjean@vet-alfort.fr](mailto:dominique.grandjean@vet-alfort.fr)

### Abstract

There is an increasing need for rapid, reliable, non-invasive, and inexpensive mass testing methods as the global COVID-19 pandemic continues. Detection on dogs could be a possible solution to identify individuals infected with SARS-CoV-2. Previous studies have shown that dogs can detect SARS-CoV-2 on sweat samples. This study aims to establish the dogs' sensitivity (true positive rate) which measures the proportion of people with COVID-19 that are correctly identified, and specificity (true negative rate) which measures the proportion of people without COVID-19 that are correctly identified. Seven search and rescue dogs were tested using a total of 218 axillary sweat samples (62 positive and 156 negative) in olfaction cones following a randomised and double-blind protocol. Sensitivity ranged from 87% to 94%, and specificity ranged from 78% to 92%, with four dogs over 90%. These results were used to calculate the positive predictive value and negative predictive value for each dog for different infection probabilities (how likely it is for an individual to be SARS-CoV-2 positive), ranging from 10–50%. These results were compared with a reference diagnostic tool which has 95% specificity and sensitivity. Negative predictive values for six dogs ranged from



# DÉTECTION DU SARS-COV2 PAR L'OLFACTION CANINE : MISE EN PLACE ET APPLICATION DU PROJET

---

**AUTEUR : Quentin MUZZIN**

## **RÉSUMÉ :**

L'objectif de ce travail est de montrer la faculté des chiens à détecter le SARS-CoV2, virus ayant engendré une pandémie à partir de l'année 2020.

La première partie de cette étude dresse un état des lieux des connaissances actuelles sur l'anatomie, la physiologie et la génétique du nez et de l'odorat du chien ainsi que son utilisation dans le domaine de la détection d'affections médicales. Les facteurs responsables d'altérations de l'odorat du chien sont mis en évidence dans cette partie et permettent de mieux comprendre comment ce dernier peut représenter un atout pour le concept One Health.

La deuxième partie, expérimentale, porte sur trois études progressives dans leur présentation, permettant de mettre en évidence la capacité des chiens à détecter le SARS-CoV2 grâce à des prélèvements de sueur axillaire puis de déterminer les paramètres intrinsèques tels que la spécificité et la sensibilité dans cette détection. Ces études ont été réalisées au sein de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort ainsi qu'aux Emirats Arabes Unis. La période relativement courte d'apprentissage ainsi que les sensibilités et spécificités comprises autour de 90 % pour la plupart des chiens en font de bons candidats dans la détection rapide et efficace de ce virus. Dans la dernière étude, des valeurs prédictives positives et négatives ont aussi été déterminées et montrent que les chiens peuvent constituer un élément non négligeable pour la prise en charge de cette pandémie.

## **MOTS CLÉS :**

CHIEN / ODORAT / PHYSIOLOGIE DE L'ODORAT / DETECTION / ONE HEALTH / VIRUS / SARS-COV2 / CORONAVIRUS / COVID-19 / DETECTION / SENSIBILITE / SPECIFICITE / SUEUR AXILLAIRE / ETUDE EXPERIMENTALE

## **JURY :**

Président : Pr Loïc Desquilbet

Directeur de thèse : Pr Dominique Grandjean

Examinatrice : Pr Sophie Le Poder

# SARS-COV2 DETECTION BY CANINE OLFACTION : PROJECT SET-UP AND IMPLEMENTATION

---

**AUTHOR:** Quentin MUZZIN

## **SUMMARY:**

The aim of this work is to prove the ability of dogs to detect the SARS-CoV2, virus that caused a pandemic from 2020.

The first part of this thesis provides an overview of the current knowledge on anatomy, physiology and genetics about the dog's nose and sense of smell as well as its use in the detection of medical conditions. Factors responsible for alterations in the dog's sense of smell are highlighted in this section and allow us to better understand how the dog can be an asset for the One Health concept.

The second part, experimental, deals with three progressive studies in their presentation, allowing to highlight the capacity of dogs to detect the SARS-CoV2 thanks to axillary sweat samples and to determine the intrinsic parameters such as specificity and sensibility in this detection. These studies were conducted at the National Veterinary School of Alfort and in the United Arab Emirates. The relatively short learning period as well as the sensitivities and specificities around 90 % for most of the dogs make them good candidates in the fast and efficient detection of this virus. In the last study, positive and negative predictive values were also determined and show that dogs can be an important element in the management of this pandemic.

## **KEYWORDS:**

DOG / SENSE OF SMELL / PHYSIOLOGY OF SMELL / DETECTION / ONE HEALTH / VIRUS / SARS-COV2 / CORONAVIRUS / COVID-19 / DETECTION / SENSITIVITY / SPECIFICITY / AXILLARY SWEAT / EXPERIMENTAL STUDY

## **JURY:**

Chairperson: Pr Loïc Desquilbet

Thesis Director: Pr Dominique Grandjean

Reviewer: Pr Sophie Le Poder