



HAL
open science

Détection de l'infection par le virus SARS-Cov-2 : comparaison du test RT-PCR et de la détection par olfaction canine; approche bibliographique des résultats observés

Manon Pérolini

► To cite this version:

Manon Pérolini. Détection de l'infection par le virus SARS-Cov-2: comparaison du test RT-PCR et de la détection par olfaction canine; approche bibliographique des résultats observés. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03980889

HAL Id: dumas-03980889

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03980889v1>

Submitted on 9 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 DE L'INFECTION PAR LE VIRUS SARS-COV-2 :
COMPARAISON DU TEST RT-PCR ET DE LA DÉTECTION
PAR OLFACCTION CANINE ; APPROCHE BIBLIOGRAPHIQUE
DES RÉSULTATS OBSERVÉS**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRIINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 13 décembre 2022

par

Manon, Vinciane, Sandy PEROLINI

sous la direction de

Dominique GRANDJEAN

JURY

Présidente du jury :	Mme Nadia HADDAD-HOANG XUAN	Professeure à l'EnvA
Directeur de thèse :	M. Dominique GRANDJEAN	Professeur à l'EnvA
Examineur :	M. Loïc DESQUILBET	Professeur à l'EnvA
Membre invité :	Mme Capucine GALLET	Responsable de la formation Nosaïs
Membre invité :	Mme Clothilde JULIEN	Coordinatrice des programmes Nosaïs

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



Version du 3 octobre 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	Professeur	DSBP
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	Federighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédictte	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	Professeur	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
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	Arne	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Benchekroun	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	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guetin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Maufré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespouhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
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	Quéré	Emilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Ingénieur de recherche (DMV)	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
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

À la présidente du Jury de cette thèse, Mme Nadia Haddad-Hoang Xuan, Professeure à l'ENVA,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse en dernière minute,

Hommages respectueux.

À M. Dominique Grandjean, Professeur à l'ENVA,

Qui m'a fait l'honneur d'encadrer et de diriger cette thèse. Votre passion est source d'inspiration.

Sincère gratitude.

À M. Loïc Desquilbet, Professeur à l'ENVA,

Qui a accepté d'être le membre examinateur de cette thèse,

Sincère reconnaissance.

À mes parents et ma famille,

Pour votre amour inconditionnel et m'avoir permis de réaliser mes rêves, merci.

A mes amis,

Pour votre amitié et soutien indéfectibles, merci.

A Nestor,

Pour avoir rendu cette fin d'études infiniment plus belle, merci.

Table des matières

Liste des figures.....	3
Liste des tableaux	5
Liste des abréviations.....	6
Introduction	7
Première partie : dépistage de l'infection par le virus SARS-CoV-2	9
1. Enjeux d'un dépistage massif : éléments d'épidémiologie.	9
A. <i>Transmission et contagiosité du virus SARS-CoV-2</i>	9
B. <i>Porteurs asymptomatiques</i>	10
a. Symptômes de l'infection au SARS-CoV-2	10
b. Individu asymptomatique ou pré-symptomatique ?	10
13	
C. <i>Evolution du virus SARS-CoV-2 au cours du temps : principaux variants</i>	13
2. Tests de dépistage déployés actuellement.....	15
A. <i>Définitions</i>	15
a. Prévalences	15
b. Sensibilité (SEN).....	16
c. Spécificité (SPE).....	17
d. Valeur Prédictive Positive (VPP).....	17
e. Valeur Prédictive Négative (VPN).....	18
B. <i>Cahier des charges du test idéal</i>	20
C. <i>Caractéristiques des tests actuellement utilisés en routine</i>	20
a. Test virologique RT-PCR	20
b. Autres tests	25
Deuxième partie : détection olfactive canine de l'infection par le virus SARS-CoV-2.....	26
1. Odorat du chien.....	26
A. <i>Développement de l'odorat au cours de la vie du chien</i>	26
B. <i>Structures mises en jeu</i>	26
C. <i>Utilisation historique médicale de la détection olfactive canine</i>	30
a. Détection de l'hypoglycémie	31
b. Détection de cancers	31
c. Détection d'infections	33
2. Détection de l'infection par le virus SARS-CoV-2 par olfaction canine.....	37
A. <i>Mise en évidence de la spécificité des Volatil Organic Compounds (Composés Organiques Volatiles) de l'infection par le virus SARS-CoV-2</i>	37
B. <i>Choix du type d'échantillon pour la détection olfactive canine de l'infection par le virus SARS-CoV2</i>	37
a. Caractéristiques du test par détection directe	38
b. Caractéristique du test par olfaction de l'urine	38
c. Caractéristiques du test par olfaction de la salive	39
d. Caractéristiques du test par détection sur la sueur	42
Caractéristiques du test par olfaction canine sur échantillon d'urine.....	50
a. Caractéristiques du test par olfaction des masques faciaux usagés	50
b. Mise en perspective des résultats au vu de la situation épidémiologique : VPP et VPN.....	52
C. <i>Détection olfactive canine et biosécurité</i>	56
a. Contamination du chien par le virus SARS-CoV-2.....	56
b. Mesures de biosécurité dans les différentes études	56
D. <i>La détection olfactive canine : nouveau « gold standard » ?</i>	59
3. Enjeux de la détection canine de l'infection par le virus SARS-CoV-2	59
A. <i>Enjeux de santé</i>	59

<i>B. Enjeux économiques</i>	59
a. Coût d'un test RT-PCR	59
b. Coût des tests antigéniques.....	60
4. Synthèse comparative détection entre olfaction canine et test RT-PCR	61
5. Place de la détection olfactive canine dans l'arsenal de dépistage existant.....	62
<i>A. Complémentarité des différents tests</i>	62
<i>B. Proposition de démarches de dépistage intégrant la détection olfactive canine</i>	62
a. Dépistage immédiat en clusters ou institutions à risque.....	63
b. Dépistage immédiat aux frontières.....	63
c. Dépistage programmé ou permanents en institutions.....	64
d. Dépistage pré-manifestation/événement/spectacle	64
Conclusion	67
Liste des références bibliographiques	69
Annexes	73

Liste des figures

Figure 1 : Structure d'un coronavirus : génome sous forme d'ARN associé à une protéine N, présentant des protéines structurales variées (E, M, S) (Kirtipal et al., 2020)	9
Figure 2 : Représentation schématique de différentes catégories de porteurs d'agent pathogène par rapport au moment de l'expression clinique de la maladie (adaptée d'après B.Toma, B.Dufour, J.J. Bénét, J.Rivière, A.Shaw, F.Moutou, 2018)	12
Figure 3 : phénomène de l'iceberg illustrant la fréquence de l'infection inapparente par rapport à l'infection cliniquement exprimée (adaptée de (B.Toma, B.Dufour, J.J. Bénét, J.Rivière, A.Shaw, F.Moutou, 2018).....	13
Figure 4 : proportion des infections par les différents variants au cours du temps (Koelle <i>et al.</i> , 2022).....	13
Figure 5 : Evolution de la proportion de variants et de sous variants du SARS-CoV2 en France de décembre 2021 à août 2022.....	15
Figure 6 : Evolution de la fluorescence d'un échantillon en fonction du nombre de cycles ; détermination du Ct (Chauhan, 2021).....	22
Figure 7 : résumé des principales erreurs pré analytiques, analytiques et post analytiques pouvant mener à des résultats erronés(Rahbari <i>et al.</i> , 2021).....	24
Figure 9 : stratégie de dépistage de l'infection au SARS-CoV-2 en France (Assurance Maladie, 2022).....	25
Figure 10 : schéma de la structure histologique du MOE ((Gaillard <i>et al.</i> , 2004).....	27
Figure 11 : fonctionnement d'un récepteur olfactif (Buck et Axel, 1991)	28
Figure 12 : localisation de l'organe voméronasal (rectangle noir) sur une coupe sagittale de tête de chien (Coli <i>et al.</i> , 2016).....	28
Figure 13 : Schéma de la détection olfactive des odeurs chez le chien. Les chercheurs tendent cependant à penser que la distinction n'est pas aussi nette, et que le MOE et le VON reçoivent tous deux des phéromones et des odeurs, mais en proportions différentes (Kokocińska-Kusiak <i>et al.</i> , 2021).....	30
Figure 14 : Cycle parasitaire de <i>Plasmodium falciparum</i> (Maier <i>et al.</i> , 2019).....	36
Figure 15 : dispositif utilisé lors de l'expérience de (Essler <i>et al.</i> , 2021)	39
Figure 16 : Photographie du fabricant (Detection Dog Training System - Kynoscience)	40
Figure 17 : photographie du dispositif utilisé.....	42

Figure 18 : dispositif utilisé (Grandjean <i>et al.</i> , 2020)	44
Figure 19 : (A) ligne d'échantillon à tester (B) chien marquant un échantillon positif en s'asseyant devant (Maia <i>et al.</i> , 2021b)	45
Figure 20 : dispositif utilisé (Sarkis <i>et al.</i> , 2022)	47
Figure 21 : dispositif conçu pour la détection olfactive directement à l'aéroport	48
Figure 22 : dispositif utilisé (Angeletti <i>et al.</i> , 2021)	49
Figure 23 : dispositif utilisé (Devillier <i>et al.</i> , 2022)	52
Figure 24 : Evolution des valeurs prédictives positive et négative de la détection olfactive canine sur sueur (SEN=83,3% SPE=99,2%) en fonction de la prévalence supposée de l'infection par le SARS-CoV-2 ((Hag-Ali <i>et al.</i> , 2021)	53
Figure 25 : coût moyen d'un test RT-PCR de l'infection au SARS-CoV-2 dans différents pays (d'après une étude interne menée par l'assurance April ; coût moyen d'un test RT PCR effectué en laboratoire par un infirmier avec résultats sous 24h)	60
Figure 26 : stratégie d'après (Guest <i>et al.</i> , 2022)	63
Figure 27 : exemple d'unité mobile de tests olfactifs canins aux Emirats-Arabes unis (source : archive Nosais)	64

Liste des tableaux

Tableau 1 : situation des différents résultats d'un test par rapport à la réalité.....	16
Tableau 2 : situation des différents résultats d'un test par rapport à la réalité.....	16
Tableau 3 : situation des différents résultats d'un test par rapport à la réalité.....	17
Tableau 4 : situation des différents résultats d'un test par rapport à la réalité.....	18
Tableau 5 : situation des différents résultats d'un test par rapport à la réalité.....	19
Tableau 6 : cahier des charges du test idéal et caractéristiques du test associé	20
Tableau 7 : correspondance le Ct obtenu par la trousse Alinity m SARS-CoV-2 et le Ct de référence.....	22
Tableau 8 : types de cancers détectés à partir de différents échantillons et caractéristiques des tests associées.....	31
Tableau 9 : détection de <i>Clostridium difficile</i> par olfaction canine ; sensibilité et spécificité selon les échantillons utilisés dans différentes études.....	33
Tableau 10 : sensibilité de la détection olfactive des urines dans le cadre d'ITU selon la bactérie impliquée (Maurer <i>et al.</i> , 2016).....	34
Tableau 11 : Bilan sur les tests de détection olfactive canine sur la salive et respect des critères fixés par l'OMS pour les tests de dépistage (sensibilité d'au moins 80% et spécificité d'au moins 90%). En grisé : critères non respectés	41
Tableau 12 : Bilan sur les tests de détection olfactive canine sur la sueur et respect des critères fixés par l'OMS pour les tests de dépistage (sensibilité d'au moins 80% et spécificité d'au moins 90%). En grisé : critères non respectés	49
Tableau 13 : Bilan sur les tests de détection olfactive canine sur les masques usagés et respect des critères fixés par l'OMS pour les tests de dépistage (sensibilité d'au moins 80% et spécificité d'au moins 90%). En grisé : critères non respectés	52
Tableau 14 : sensibilité, spécificité, VPP et VPN des différents tests de détection par olfaction canine pour différentes prévalences	53
Tableau 15 : Mesures de biosécurité prises dans les différentes études	57
Tableau 16 : prix des tests antigéniques réalisés par un professionnel de santé en France (Service public, 2022).....	61
Tableau 17 : synthèse comparative détection entre olfaction canine et test RT-PCR	61

Liste des abréviations

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus2

SARS-CoV : Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus

MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrom Coronavirus

Covid-19 : Coronavirus 2019

R0 : taux de reproduction de base

Pr : prévalence réelle

PrA : prévalence apparente

SEN : sensibilité

SPE : spécificité

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

VN : Vrais Négatifs

FN : Faux Négatifs

VP : Vrais Positifs

FP : Faux Positifs

TEP : Tomographie par émission de positons

rRT-PCR: real-time reverse-transcriptase polymerase-chain-reaction

HAS : Haute Autorité de Santé

IC 95 : intervalle de confiance à 95%

VOC: Volatil Organic Compound

MOE: Main Olfactive Epithelium

VON : organe voméronasal, aussi appelé organe de Jacobson

NSO : Neurone Sensitif Olfactif

NSE : Non Sensorial Epithelium

SE : Sensorial Epithelium

MRSA : Methicilline Resistant *Staphylococcus aureus*

ITU : infection du tractus urinaire

BVDV : Bovine Viral Diarrhea Virus ou Virus de La Diarrhée Virale Bovine en français

Introduction

En décembre 2019, un virus nommé dans un premier temps nouveau coronavirus (2019-nCoV) puis Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) émerge dans la ville de Wuhan dans la province d'Hubei en Chine, avant de s'étendre rapidement au reste du monde début 2020 (Lv *et al.*, 2020). Le 11 mars 2020, l'OMS déclare l'état de pandémie globale. Etant donné la propagation rapide du virus, très contagieux, et le rôle clef des individus infectés asymptomatiques dans sa transmission, la détection des personnes infectées apparaît très vite comme une priorité pour la gestion de sa propagation. Alors que la pandémie débute, le chien et son odorat développé sont déjà utilisés dans la détection de certains cancers ou infections/infestations qu'elles soient bactériennes, virales ou parasitaires (Demirbaş *et al.*, s. d.). La biodétection par olfaction canine est alors envisagée comme une des stratégies de dépistage de l'infection par le virus SARS-CoV-2.

L'objectif de cette thèse est de faire un état des lieux mondial de la détection par olfaction canine de l'infection au virus SARS-CoV-2 et de comparer ces résultats à ceux obtenus avec le test rRT-PCR sur prélèvement nasopharyngé, considéré par la communauté scientifique comme le « gold standard » actuel.

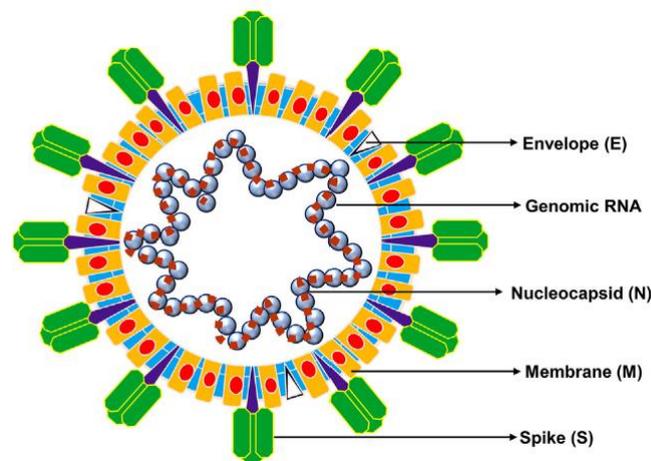
Dans un premier temps, nous aborderons les enjeux d'un dépistage de masse de l'infection par le virus SARS-CoV-2 ainsi que les caractéristiques des tests utilisés en routine actuellement. La seconde partie portera sur la détection par olfaction canine : son fonctionnement, son déploiement dans différents pays et les caractéristiques associées, et enfin des propositions pour l'intégrer aux schémas de dépistage actuels.

Première partie : dépistage de l'infection par le virus SARS-CoV-2

1. Enjeux d'un dépistage massif : éléments d'épidémiologie.

Le virus SARS-CoV-2 est un Coronavirus de la famille des *Coronaviridae*, du genre *Betacoronavirus* et du sous-genre *Sarbecovirus*. Son génome est composé d'un simple brin d'ARN, associé à une nucléoprotéine au sein d'une matrice protéique (Kirtipal *et al.*, 2020). Le nom Coronavirus provient de sa forme en couronne.

Figure 1 : Structure d'un coronavirus : génome sous forme d'ARN associé à une protéine N, présentant des protéines structurales variées (E, M, S) (Kirtipal *et al.*, 2020)



A. Transmission et contagiosité du virus SARS-CoV-2

Trois émergences majeures à coronavirus touchant le genre humain sont rapportées au 21^{ème} siècle (Kirtipal *et al.*, 2020) : le Severe Acute Respiratory Syndrom (SARS), causé par le SARS-CoV, a débuté en novembre 2002 en Chine, avant de s'étendre en 2003 dans trente pays puis de s'éteindre au bout de trois mois. Le taux de létalité était alors de 10%.

La deuxième émergence à coronavirus débuta en Arabie Saoudite en juin 2012 : le Middle East Respiratory Syndrom (MERS), causée par le MERS-CoV. Le taux de létalité était de 35%. (Kirtipal *et al.*, 2020).

Enfin, la dernière émergence actuelle est due au Severe Acute Respiratory Syndrom coronavirus 2 (SARS-CoV-2) détecté pour la première fois à Wuhan (Chine) en décembre 2019. Ce nouveau virus à ARN présente une identité de 80% de sa séquence avec le SARS-CoV de 50% avec le MERS-CoV (Harrison *et al.*, 2020). L'infection par le SARS-CoV-2 est alors désignée par « Coronavirus Disease 2019 », souvent abrégée en Covid-19. (Kirtipal *et al.*, 2020)

Les coronavirus évoluent rapidement du fait de leur fréquence importante de recombinaison et de substitution : l'échappement au système immunitaire de l'hôte est ainsi facilité.

- *Taux de reproduction de base R0*

Le taux de reproduction de base R0 est un indicateur qui peut être calculé par des modèles statistiques et qui reflète la transmission du virus : lorsqu'il est inférieur à 1, aucune mesure particulière de santé publique n'est nécessaire pour limiter la propagation (Lv *et al.*, 2020). Ce taux R0 représente le nombre de personnes qu'un individu infecté peut contaminer dans une population réceptive au virus. Au début de la pandémie de SARS-CoV-2, R0 était compris entre 2.2 et 3.9 (Lv *et al.*, 2020). La grande amplitude de cet intervalle s'explique en partie par la difficulté à déterminer l'intervalle intergénérationnel nécessaire pour déterminer R0. Il était alors estimé à partir des modèles du MERS-CoV et du SARS-CoV. Le taux de reproduction varie en fonction des différents variants du virus SARS-CoV-2. Début décembre 2022, le taux de reproduction de base R0 observé en France est de 1,21 selon le gouvernement. Le variant majoritaire est alors un sous-variant d'Omicron (GOUVERNEMENT FRANCAIS, 2022).

- *Intervalle intergénérationnel*

L'intervalle intergénérationnel se définit comme la durée entre la survenue de la maladie chez un patient et sa survenue chez les personnes qu'il va contaminer. Pour estimer R0, il faut donc connaître à minima un ordre de grandeur de l'intervalle intergénérationnel.

Maitriser la propagation passe par un isolement des individus infectés : pour cela, les identifier le plus précocement possible est fondamental.

B. Porteurs asymptomatiques

a. Symptômes de l'infection au SARS-CoV-2

Les symptômes les plus communs du Covid-19 sont de la fièvre, de la toux, de la fatigue, des maux de tête et un essoufflement. Une anosomie et une dysgueusie sont également rapportées, d'apparition fréquemment antérieure aux symptômes précédemment listés. Peu spécifiques, ils se rapprochent de ceux de nombreuses infections virales, y compris la grippe saisonnière. Les signes cliniques apparaissent le plus souvent entre 4 et 5 jours après exposition au virus, mais l'incubation peut parfois prendre jusqu'à 14 jours (Chams *et al.*, 2020).

b. Individu asymptomatique ou pré-symptomatique ?

Il faut distinguer les individus pré-symptomatiques des individus asymptomatiques : ces derniers ne développeront pas de symptômes au cours de l'infection alors que les individus infectés pré-symptomatiques vont quant à eux en développer plus tardivement (Syangtan *et al.*, 2021). Pour faire la distinction entre ces deux populations, il est nécessaire de faire un suivi longitudinal par tests de dépistage : les individus ne présentant pas de symptômes et dont le test est positif puis se négative sans atteinte clinique sont considérés comme asymptomatiques vrais. Ce suivi longitudinal n'est malheureusement pas réalisé dans toutes les études visant à déterminer le pourcentage de porteurs asymptomatiques dans une population donnée : on considérera comme infectée asymptomatique par la suite une personne dont le test rRT-PCR est positif et qui ne présente pas de symptômes avant que son test soit de nouveau négatif.

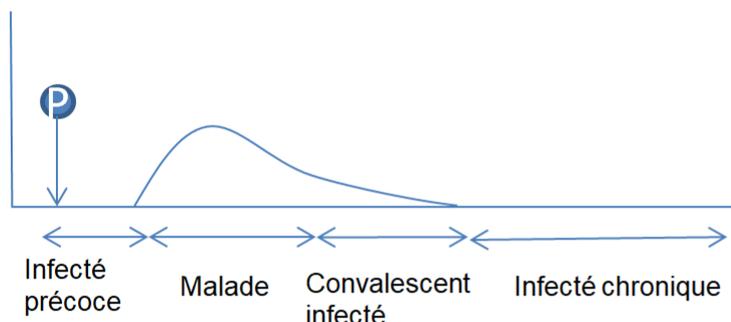
La proportion d'individus avec un test rRT-PCR positif mais ne présentant pas de symptômes au moment de la réalisation de celui-ci est estimée à 48,2% (IC 95 [30 ; 67]%) (Syangtan *et al.*, 2021). Cette estimation se base sur une méta analyse de 16 études, regroupant 2788 patients.

La notion d'individu asymptomatique peut être nuancée : une étude montre que certains patients ne présentant pas de symptômes ont des lésions pulmonaires subcliniques à l'examen tomodensitométrique (Parry et al., 2020). Ces observations restent toutefois contestées (Scordato, 2021).

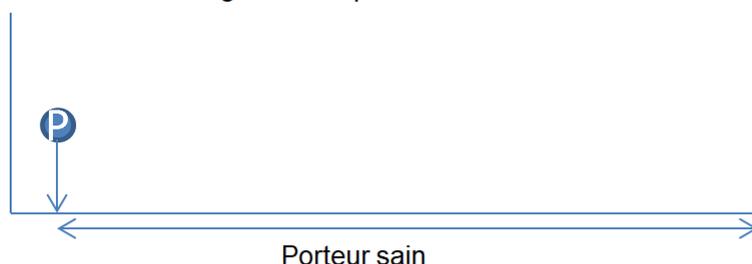
Plusieurs explications sont avancées quant à l'absence des signes cliniques chez certains individus. Ils pourraient avoir été exposés précédemment à d'autres coronavirus : une réponse mémoire médiée par les lymphocytes T s'active alors. Un épitope est un déterminant antigénique avec une structure contre laquelle les anticorps spécifiques ou des lymphocytes T spécifiques sont synthétisés lors de la réponse immunitaire adaptative. Six épitopes du SARS-CoV-2 appartenant à la protéine spike présentent une identité de séquence d'au moins 67% à celle d'épitopes de coronavirus rencontrés couramment dans les rhumes saisonniers. Les patients asymptomatiques ont un nombre accru de lymphocytes CD4 par rapport aux malades symptomatiques, ce qui vient appuyer cette hypothèse (Mateus *et al.*, 2020). En Chine, la proportion d'individus infectés asymptomatiques augmente par rapport à la première émergence. L'induction d'interféron gamma chez l'hôte ainsi que d'une réponse pro-inflammatoire pourraient être moindres par rapport à celles observées avec le SARS-CoV et le MERS-CoV (Mateus *et al.*, 2020).

Figure 2 : Représentation schématique de différentes catégories de porteurs d'agent pathogène par rapport au moment de l'expression clinique de la maladie (adaptée d'après B.Toma, B.Dufour, J.J. Bénét, J.Rivière, A.Shaw, F.Moutou, 2018)

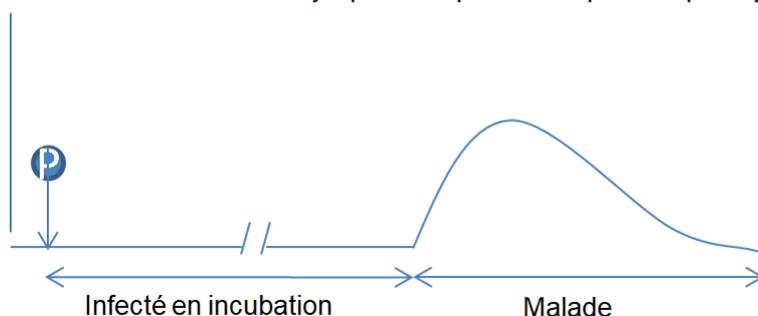
Sujet 1 : exprime la maladie après une courte période d'incubation, puis guérit.



Sujet 2 : portage asymptomatique (asymptomatique vrai défini précédemment). Absence de signes cliniques.



Sujet 3 : sujet avec une longue période de latence. Ce sujet peut être considéré comme asymptomatique alors qu'il est pré-symptomatique.

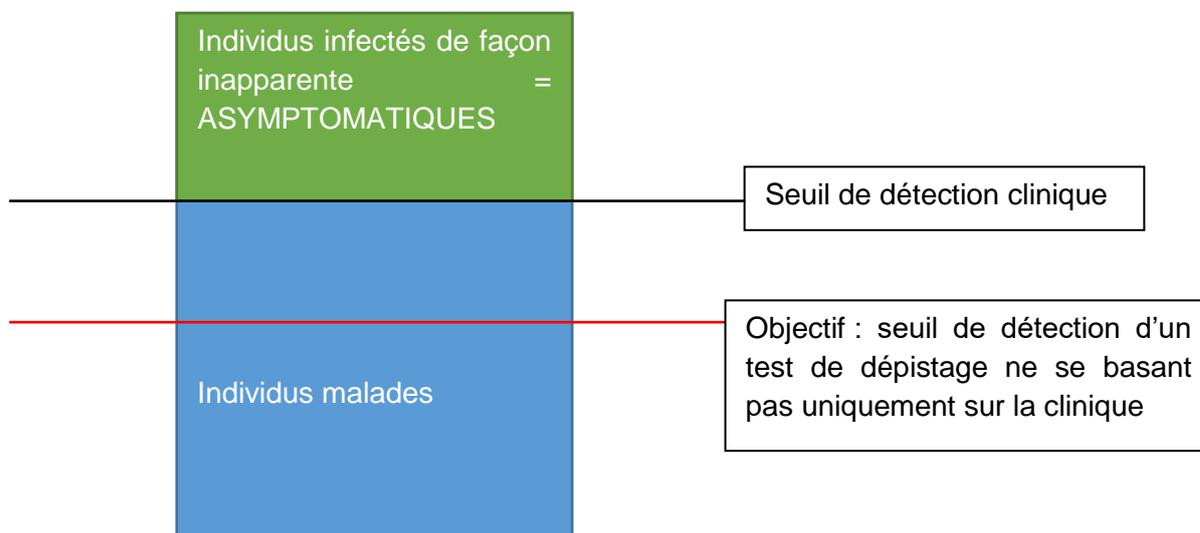


P : contamination par un agent pathogène

Le terme infecté ne préjuge pas de la contagiosité ou non de l'individu.

L'absence de prise en compte des individus asymptomatiques dans un plan de lutte contre le SARS-CoV-2 conduirait celui-ci à l'échec. En effet, les individus asymptomatiques sont contagieux pendant une certaine durée dans le cas du SARS-CoV-2 au même titre que les malades cliniques. De plus, ne présentant pas de symptômes, ils ignorent souvent qu'ils sont infectés et peuvent se montrer plus laxistes vis-à-vis du respect des gestes barrières.

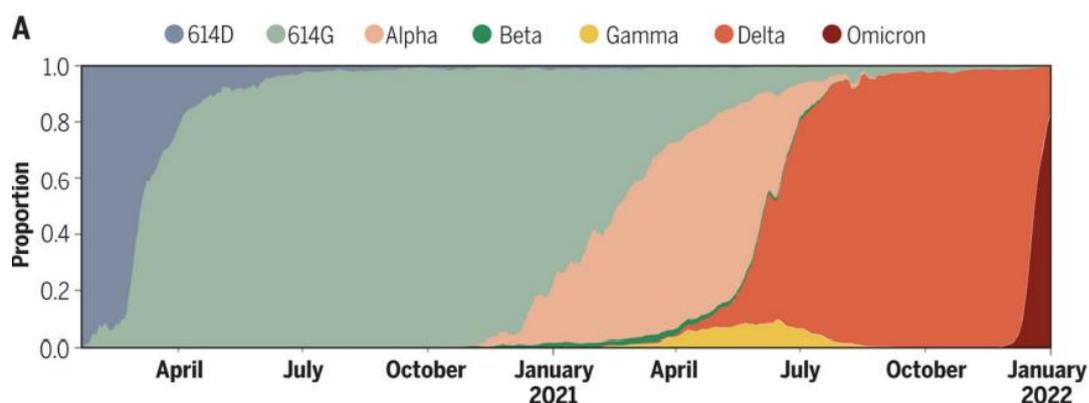
Figure 3 : phénomène de l'iceberg illustrant la fréquence de l'infection inapparente par rapport à l'infection cliniquement exprimée (adaptée de (B.Toma, B.Dufour, J.J. Bénét, J.Rivière, A.Shaw, F.Moutou, 2018))



C. Evolution du virus SARS-CoV-2 au cours du temps : principaux variants

Le virus SARS-CoV-2 évolue : son génome connaît des mutations. Différentes versions du virus se succèdent au cours du temps : on parle variants.

Figure 4 : proportion des infections par les différents variants au cours du temps (Koelle et al., 2022)



Le variant Beta n'ayant jamais été majoritaire, il ne sera pas abordé dans cette partie.

- Variant 614G (Février 2020)

Le variant 614G du SARS-CoV-2 résulte d'une substitution d'un acide aminé dans la protéine Spike : il passe d'une conformation D à une conformation G au codon 614. La forme G est *in vitro* plus transmissible et associée à une augmentation des charges virales dans l'air expiré.(Mansbach et al., 2021)

- *Variant Alpha (Royaume-Uni, Septembre 2020)*

En septembre 2020, le variant Alpha (lignée B.1.1.7) est détecté pour la première fois au Royaume Uni : il présente une variation majeure dans son phénotype, notamment une capacité accrue à se lier à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Ce récepteur cellulaire est le récepteur privilégié du virus. Celui-ci se trouve notamment à la surface des cellules de l'épithélium pulmonaire et joue un rôle important dans le système rénine/angiotensine. Son activation conduit à la production d'angiotensine 1-7, molécule vasodilatatrice. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), présente au niveau de l'endothélium vasculaire du poumon, de l'endocarde et du cerveau, catalyse le clivage de l'angiotensine I en angiotensine II. L'angiotensine II a une action vasoconstrictrice. L'angiotensine 1-7 et l'angiotensine II ont des rôles opposés : l'attachement du virus du SARS-CoV-2 au récepteur membranaire ACE2 entraînerait une perte de fonction massive de ces récepteurs, provoquant un déséquilibre de l'homéostasie en faveur d'une vasoconstriction (Alifano *et al.*, 2020). Le coefficient de reproduction de base R0 du variant Alpha est estimé de 1,5 à 2 fois supérieur à celui des autres variants alors en circulation.

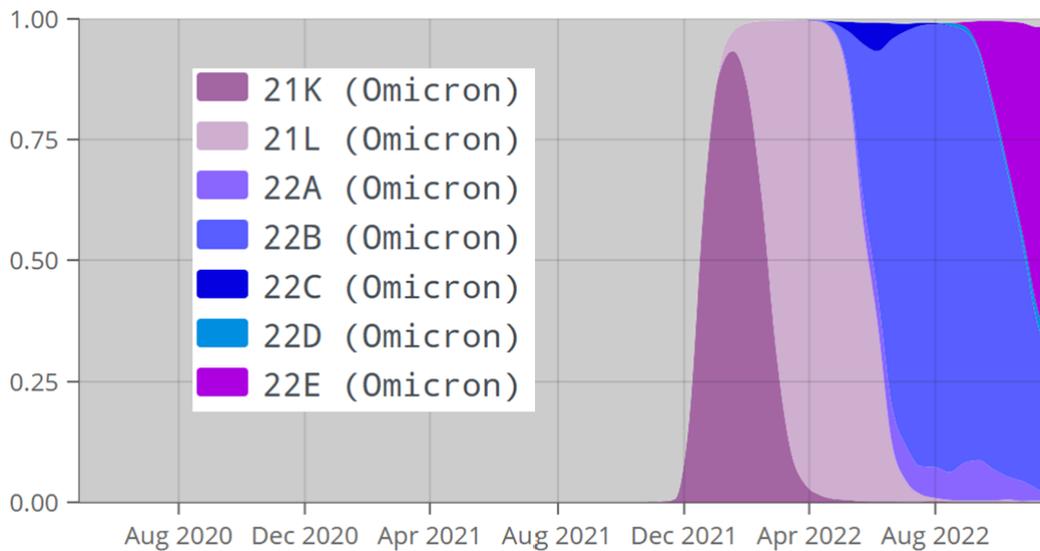
- *Variant Delta (Inde, Octobre 2020)*

En octobre 2020 soit environ un mois après la détection du variant Alpha, le variant Delta émerge en Inde : il s'agit des descendants de la lignée B.1.1.7.2. Son taux de reproduction est plus élevé que celui des lignées précédentes, et l'immunité conférée par une précédente infection protège moins longtemps d'une contamination par ce variant. La vaccination a également une durée de protection plus courte face au variant Delta, encourageant l'ajout de doses supplémentaires pour les populations les plus à risque dans les protocoles de vaccination (Koelle *et al.*, 2022).

- *Variant Omicron (Afrique du Sud, Novembre 2021)*

Le variant Omicron est détecté en Afrique du Sud en novembre 2021, avec une suppression du gène $\Delta 69-70$ de la protéine Spike. Plus de 30 mutations sont dénombrées sur la glycoprotéine Spike par rapport à celle initialement séquencée au début de la pandémie. En décembre 2021, le variant Omicron se propage dans le monde entier avant de devenir le variant majoritaire, remplaçant progressivement le variant Delta. Le variant Omicron semble avoir une capacité à échapper aux anticorps de précédentes infections ou de vaccination en empruntant une voie d'entrée alternative dans les cellules respiratoires de l'hôte par rapport au virus initial. Toutefois, l'infection semble être cliniquement moins sévère. La vaccination protège contre les formes les plus graves ; la majorité des décès survient chez les individus non vaccinés (Koelle *et al.*, 2022). Au 12 octobre 2022, l'OMS reconnaît 6 sous-variants préoccupants d'Omicron. On parle de sous-variants lorsqu'il n'y a pas de preuve suffisante pour affirmer que le sous-variant présente des caractéristiques épidémiologiques significativement différentes du variant initial. Toutefois, un sous-variant peut devenir un nouveau variant si ces preuves sont réunies.

Figure 5 : Evolution de la proportion de variants et de sous variants du SARS-CoV2 en France de décembre 2021 à août 2022



Les sous-variants en circulation en France sous tous des sous-variants d'Omicron. Les sous-variants 21K, 21L, 22A, 22B et 22C sont des sous-variants appartenant aux sept sous-variants d'Omicron estimés préoccupant par l'OMS en décembre 2022.

Un variant préoccupant est un variant associé à :

- une augmentation de la transmissibilité
- OU une évolution préjudiciable de l'épidémiologie de la COVID-19 ou une augmentation de la virulence ou une modification du tableau clinique
- OU enfin une diminution de l'efficacité des mesures de santé publique et des mesures sociales ou des outils de diagnostic, des vaccins et des traitements disponibles (OMS, 2022)

2. Tests de dépistage déployés actuellement

A. Définitions

Ces définitions sont adaptées du livre *Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures* (B.Toma, B.Dufour, J.J. Bénet, J.Rivière, A.Shaw, F.Moutou, 2018, chap. Dépistage des maladies infectieuses animales)

Définissons les sous-populations suivantes pour toute cette partie :

- les Vrais Positifs (VP) : individus infectés dont le résultat au test est positif.
- les Vrais Négatifs (VN) : individus indemnes dont le résultat au test est négatif.
- les Faux Positifs (FP) : individus indemnes dont le résultat au test est positif.
- les Faux Négatifs (FN) : individus infectés dont le résultat au test est négatif.

a. Prévalences

La prévalence réelle, appelée prévalence Pr par la suite, est définie comme la proportion d'individus infectés dans la population totale.

Tableau 1 : situation des différents résultats d'un test par rapport à la réalité.

En surbrillance : éléments retenus pour le calcul de la prévalence réelle

	Réellement infectés	Réellement indemnes	TOTAL
Résultats au test positif	VP	FP	VP+FP
Résultats au test négatif	FN	VN	FN+VN
TOTAL	VP+FN	FP+VN	Population totale N

La prévalence Pr peut être définie par la formule suivante :

$$Pr = \frac{VP + FN}{N}$$

On peut également définir la prévalence apparente PrA comme la proportion d'individus fournissant une réponse positive au test dans la population totale.

$$PrA = \frac{VP + FP}{N}$$

Expérimentalement, on accède à la prévalence apparente et non la prévalence réelle, sauf si le test est parfait. On a alors :

$$Pr = PrA = \frac{VP}{VP + VN} = \frac{VP}{N}$$

b. Sensibilité (SEN)

La sensibilité se définit comme l'aptitude d'un test à fournir une réponse positive pour un sujet infecté : c'est la probabilité que le résultat du test soit positif si l'individu est infecté.

Tableau 2 : situation des différents résultats d'un test par rapport à la réalité.

En surbrillance : éléments retenus pour le calcul de la sensibilité.

	Réellement infectés	Réellement indemnes	TOTAL
Résultats au test positif	VP	FP	VP+FP
Résultats au test négatif	FN	VN	FN+VN
TOTAL	VP+FN	FP+VN	Population totale

La sensibilité (SEN) peut alors être définie par la formule suivante :

$$SEN = \frac{VP}{VP + FN}$$

Un test sensible est donc un test qui fournira peu ou pas de faux négatifs, et donc dont la valeur tendra vers 1. La sensibilité est une valeur intrinsèque à un test, elle ne dépend pas de la prévalence de l'infection.

c. Spécificité (SPE)

La spécificité se définit comme l'aptitude d'un test à fournir une réponse négative pour un sujet indemne : c'est la probabilité que le résultat du test soit négatif si l'individu est indemne.

Tableau 3 : situation des différents résultats d'un test par rapport à la réalité.

En surbrillance : éléments retenus pour le calcul de la spécificité

	Réellement infectés	Réellement indemnes	TOTAL
Résultats au test positif	VP	FP	VP+FP
Résultats au test négatif	FN	VN	FN+VN
TOTAL	VP+FN	FP+VN	Population totale

La spécificité (SPE) peut alors être définie par la formule suivante :

$$SPE = \frac{VN}{FP + VN}$$

Un test spécifique est donc un test qui fournira peu ou pas de faux positifs : sa valeur tendra alors vers 1. Comme la sensibilité, la spécificité est une valeur intrinsèque à un test, elle ne dépend pas de la prévalence de l'infection.

d. Valeur Prédictive Positive (VPP)

- *Définition*

La Valeur Prédictive Positive se définit comme la probabilité qu'une réponse positive au test corresponde à un individu infecté. Autrement dit, la VPP quantifie la confiance que l'on peut avoir dans un résultat positif.

Tableau 4 : situation des différents résultats d'un test par rapport à la réalité.

En surbrillance : éléments retenus pour le calcul de la valeur prédictive positive.

	Réellement infectés	Réellement indemnes	TOTAL
Résultats au test positif	VP	FP	VP+FP
Résultats au test négatif	FN	VN	FN+VN
TOTAL	VP+FN	FP+VN	Population totale

La Valeur Prédictive Positive (VPP) peut alors être définie par la formule suivante :

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

En introduisant les formules de spécificité, sensibilité et prévalence définies précédemment, on a également :

$$VPP = \frac{SEN \times Pr}{SEN \times Pr + (1 - SPE)(1 - Pr)}$$

La VPP est une valeur dite « extrinsèque » : sa valeur ne dépend pas du test uniquement, mais aussi de la prévalence de l'infection dans la population étudiée.

- *Variation en fonction de la sensibilité du test*

Le poids de la sensibilité sur la valeur de la VPP est très faible par rapport au poids de la spécificité en zone peu infectée, comme c'est le cas pour l'infection par le virus SARS-CoV-2.

- *Variation en fonction de la spécificité du test*

Plus le test est spécifique, plus la VPP est élevée. Lorsqu'un test est spécifique, il y a peu de faux positifs. Lorsque la spécificité est égale à 1, la VPP est de 100%.

- *Variation en fonction de la prévalence de la maladie*

Plus la prévalence est élevée, plus la VPP est élevée. Pour une population totalement infectée, la VPP est 1 car il n'y a aucun faux positif ; à partir d'une prévalence de l'infection de 80%, il est estimé que le nombre de faux positifs est largement minoritaire par rapport aux vrais positifs. En revanche, lorsque que la prévalence est de l'ordre de quelques pour cents, comme c'est le cas pour l'infection par le virus SARS-CoV-2, le nombre de vrais positifs devient faible et la VPP diminue.

e. Valeur Prédictive Négative (VPN)

- *Définition*

Par symétrie avec la VPP, la Valeur Prédictive Négative (VPN) se définit comme la probabilité qu'une réponse négative au test corresponde à un individu indemne. Autrement dit, la VPN quantifie la confiance que l'on peut avoir dans un résultat négatif

Tableau 5 : situation des différents résultats d'un test par rapport à la réalité.

En surbrillance : éléments retenus pour le calcul de la valeur prédictive positive

	Réellement infectés	Réellement indemnes	TOTAL
Résultats au test positif	VP	FP	VP+FP
Résultats au test négatif	FN	VN	FN+VN
TOTAL	VP+FN	FP+VN	Population totale

La Valeur Prédictive Positive (VPP) peut alors être définie par la formule suivante :

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

En introduisant les formules de spécificité, sensibilité et prévalence définies précédemment, on a également :

$$VPP = \frac{SE \times (1 - Pr)}{SE \times (1 - Pr) + (1 - SE) \times Pr}$$

Comme la VPP, la VPN est une valeur dite « extrinsèque ».

- *Variation en fonction de la sensibilité du test*

Plus le test est sensible, plus la VPN est élevée.

- *Variation en fonction de la spécificité du test*

Le poids de la spécificité est très faible par rapport au poids de la sensibilité sur la VPN.

- *Variation en fonction de la prévalence de la maladie*

En milieu fortement infecté, la VPN est faible : le nombre de faux négatifs augmente par rapport au nombre de vrais négatifs. Lorsque la prévalence diminue en revanche, la VPN augmente.

Plus la prévalence est faible, plus la VPN est élevée : elle dépend de la sensibilité du test et de la prévalence de la maladie.

B. Cahier des charges du test idéal

Un test est dit diagnostique lorsqu'il est pratiqué sur un individu présentant des symptômes. Un test de dépistage est pratiqué sur un individu ne présentant pas de signes cliniques. L'infection au SARS-CoV-2 est parfois peu voire pas symptomatique. Or, les personnes infectées mais non malades sont excrétrices et peuvent donc contaminer leur entourage. Un enjeu capital des tests de dépistage est l'identification de ces individus pour les isoler. Le test de détection de l'infection au SARS-CoV-2 peut être diagnostique ou de dépistage selon les cas

Tableau 6 : cahier des charges du test idéal et caractéristiques du test associé

Cahier des charges	Caractéristiques du test associé
-accessible à tous les patients	-accessible partout géographiquement : pouvoir utiliser des tests mobiles ou des réseaux de laboratoires et de professionnels de santé déjà établis. -peu coûteux. -disponible : peu d'attente pour accéder au test, pas de risque de pénurie de matière première (par exemple réactifs pour les tests de laboratoire).
-fiable	-sensible : fournir un résultat positif pour un individu infecté. -spécifique : fournir un résultat négatif pour un individu indemne. -non opérateur-dépendant -reconnu par les autorités et le personnel médical (pass sanitaire, passage de frontières)
-indolore	-peu invasif
-outil pour limiter la transmission du virus	-résultats rapides pour pouvoir isoler les personnes infectées le plus rapidement possible

C. Caractéristiques des tests actuellement utilisés en routine

Pour détecter une infection au SARS-CoV-2, il est possible de chercher :

- le virus lui-même : tests RT-PCR ou antigéniques
- les traces de l'infection par le virus : sérologie, examens d'imagerie

a. Test virologique RT-PCR

Actuellement, le test rRT-PCR sur écouvillon nasopharyngé est considéré comme le « Gold Standard » de la détection d'une infection par le SARS-CoV-2 selon l'OMS.

- *Technique de la rRT-PCR*

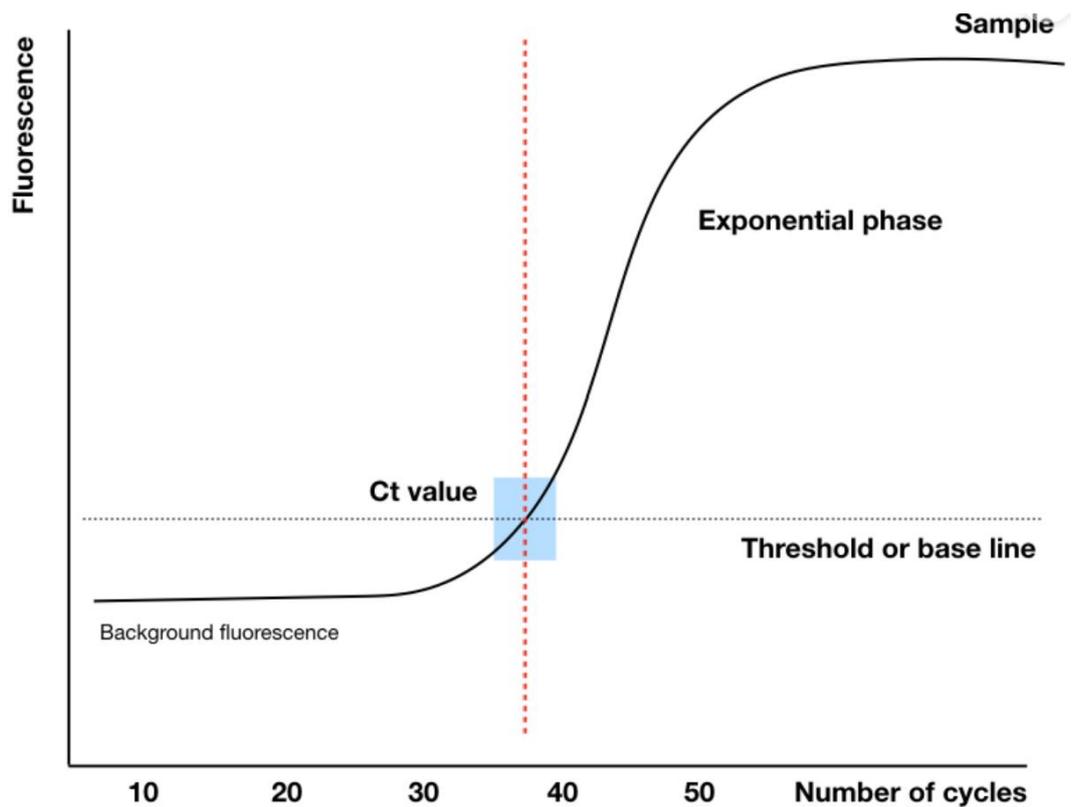
Le génome du SARS-CoV-2 est un brin simple d'ARN. Or, la technique de Polymérase Chain Réaction (PCR) ne peut se faire que sur de l'ADN. L'ARN viral est extrait du prélèvement puis converti en ADN : pour cela, une enzyme appelée transcriptase inverse est utilisée.

On ajoute alors des amorces, qui ont des séquences complémentaires de l'ADN recherché dans l'échantillon. Lorsqu'une amorce se fixe, l'enzyme polymérase va synthétiser grâce aux désoxyribonucléotides présents dans le mélange analytique un nouveau brin d'ADN, complémentaire à l'initial. Il s'agit de la réaction en chaîne par polymérase (PCR). Plusieurs cycles sont effectués, permettant la synthèse d'un grand nombre de copies de l'ADN initial. Des sondes, séquence d'ADN avec un marqueur fluorescent, vont se fixer sur des séquences propres à l'ADN que l'on cherche à mettre en évidence. En se fixant, elles libèrent un marqueur fluorescent. La rRT-PCR est dite en temps réel car les marqueurs fluorescents libérés permettent de suivre la quantité d'ADN en temps réel. Plusieurs gènes peuvent être recherchés par rRT-PCR pour le virus SARS-CoV-2 : le gène de l'enveloppe (E), le gène de la nucléocapside (N), le gène de l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp RNA), le gène de la protéine Spike (S) et gène de la phase ouverte de lecture (Open Reading Frame) 1a/b (ORF1a /b) (LeBlanc *et al.*, 2020). La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande en France de chercher au moins deux de ces gènes.

- Détermination du Cycle threshold

Le Cycle threshold (Ct) ou seuil de cycles en français est définie comme le nombre de cycles au bout duquel le signal peut être clairement distingué du « bruit de fond » que provoque la fluorescence résiduelle. Pour calculer le Ct, il faut tracer une ligne, souvent déterminée automatiquement par un logiciel appelée threshold. Elle doit être placée durant la phase exponentielle de croissance pour éviter les confusions avec le bruit de fond. (IslandPubDev518, 2020).

Figure 6 : Evolution de la fluorescence d'un échantillon en fonction du nombre de cycles ; détermination du Ct (Chauhan, 2021)



Plus le Ct est élevé, moins la charge virale était importante. Toutefois, le Ct ne varie pas uniquement selon la charge virale, mais aussi selon le matériel utilisé. Ainsi, les Ct ne sont pas forcément comparables selon les fabricants, posant la question du seuil à partir duquel un patient est considéré comme positif. Il existe des abaques faisant correspondre un Ct obtenu avec un équipement donné par rapport à un Ct de référence (voir Annexe 1).

Prenons l'exemple suivant : à l'issue d'un test rRT-PCR nasopharyngé, un patient a un Ct de 35 avec la trousse Alinity m SARS-CoV-2 d'Abbott :

Tableau 7 : correspondance le Ct obtenu par la trousse Alinity m SARS-CoV-2 et le Ct de référence

Fournisseur	Dénomination de la trousse RT-PCR	Thermocycleur temps réel	Technique de référence : RT-PCR IP4 (CNR)		
			Excrétion virale significative Ct ≤ 33	Excrétion virale modérée voire très faible	
				Ct > 33	Ct ≥ 37
Abbott	ALINITY m SARS-COV-2 ASSAY (CE)	ALINITY	≤ 36	> 36	≥ 40

En se référant aux abaques, le patient est considéré excréteur significatif

Obtenir des valeurs de sensibilité et de spécificité pour les tests RT-PCRs est un défi puisque beaucoup considèrent ce test comme le gold standard, c'est-à-dire comme un test « parfait ». (Fang *et al.*, 2020) rapportent une sensibilité de 71% pour le test rRT-PCR (IC 95 [56 ; 83]%). Cette faible sensibilité peut être expliquée par du matériel pas encore parfaitement au point au moment de l'étude, une charge virale faible des patients ou alors de mauvaises techniques de prélèvement. Cette étude s'intéresse au scanner comme outil de détection de l'infection au SARS CoV2 : on peut aussi faire l'hypothèse que certaines lésions observées au scanner ne sont pas

dues à une infection par le virus SARS-CoV-2. Ces individus négatifs au test rRT-PCR peuvent être considérés comme faussement positifs au scanner.

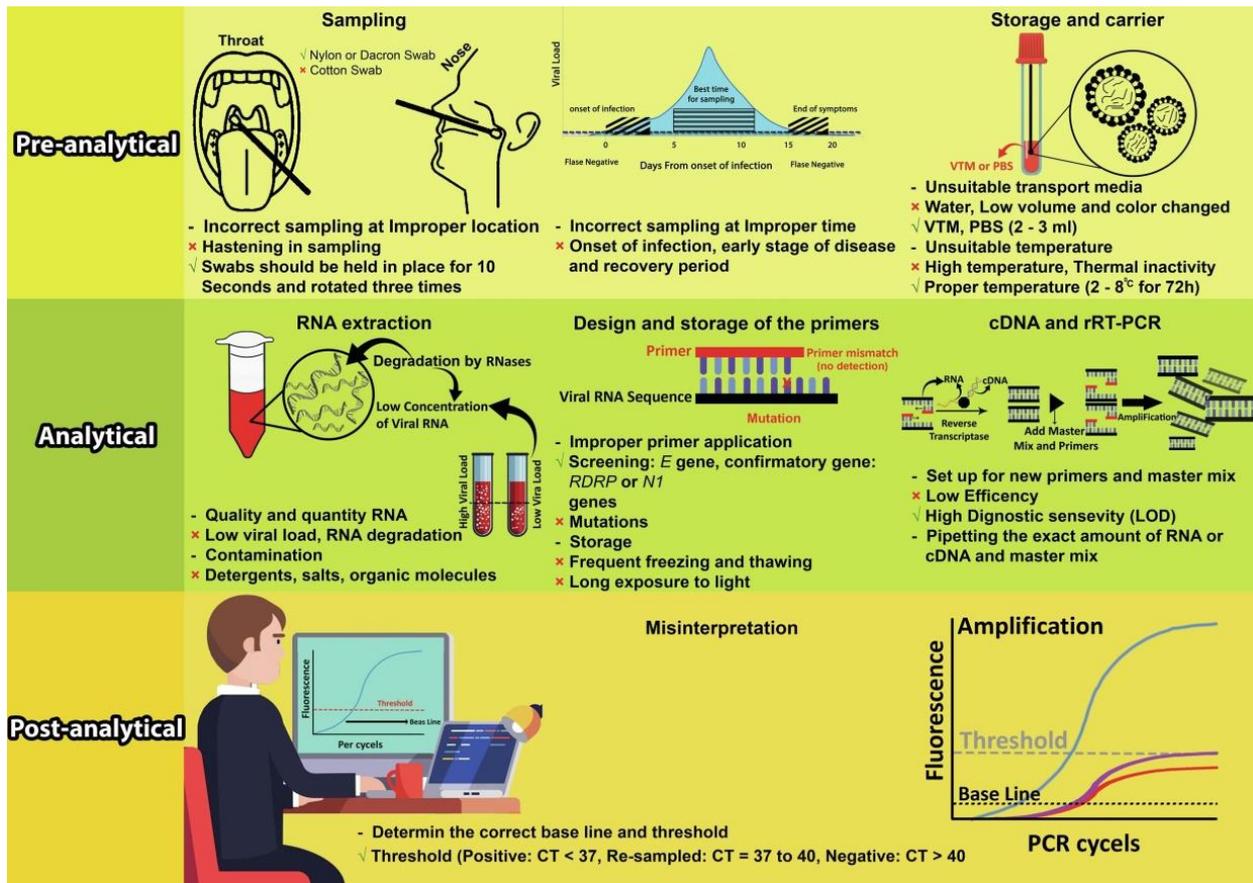
En France, le CNR et le HAS ont mis en place des critères pour la commercialisation et le remboursement des tests : la sensibilité doit être au minimum de 80% et la spécificité de 99% (voir annexe 2). La HAS rapporte quant à elle une sensibilité de 92% (IC 95 [90 ; 94]%) pour le test rRT-PCR sur écouvillon nasopharyngé dans son rapport d'évaluation du 10 février 2021 (Haute Autorité de santé, 2021). Ce rapport a pour but d'évaluer la sensibilité des tests rRT-PCR sur prélèvement salivaire : pour évalue la sensibilité de ces mêmes tests sur salive ou écouvillon nasopharyngé, des rRT-PCR ont été faits sur les deux types de prélèvements. Tout résultat donné positif par l'une des deux méthodes est considéré comme vrai positif. Avec ce type de raisonnement, il n'est pas possible d'évaluer la spécificité des tests.

Le test rRT-PCR peut être réalisé sur un écouvillon nasopharyngé ou oropharyngé avec les mêmes valeurs de sensibilité et de spécificité. Lorsqu'il est réalisé sur de la salive, la sensibilité du test rRT-PCR est de 85% (IC 95 [81 ; 88]%) (Haute Autorité de santé, 2021). Le prélèvement de salive permet de s'affranchir en partie des variations d'opérateurs qui existent pour les prélèvements d'écouvillons nasopharyngés ou oropharyngés, de limiter les risques de contamination du préleveur et d'être moins invasif.

□ Possibles erreurs analytiques

Des erreurs analytiques sont possibles, aussi bien au moment du prélèvement (technique, stockage, matériel et conditions de transport), de l'analyse (extraction de l'ARN, contamination du prélèvement), du choix et de la conservation des amorces d'ADN sur lesquelles l'enzyme polymérase va ajouter des désoxyribonucléotides complémentaires au brin d'ADN déjà présent. Il existe également des erreurs post analytiques, qui reposent notamment sur la détermination de la fluorescence résiduelle (baseline) et sur le seuil (threshold).

Figure 7 : résumé des principales erreurs pré analytiques, analytiques et post analytiques pouvant mener à des résultats erronés (Rahbari et al., 2021)



Primer : amorce

Baseline : elle correspond au "bruit de fond", c'est à dire à la fluorescence non due à la fixation des sondes.

Master mix : mélange déjà prêt pour réaliser la PCR contenant notamment ADN polymérase et des désoxyribonucléotides triphosphates

□ Biosécurité

L'écouvillonnage nasopharyngé ou oro pharyngé présente un risque pour le préleveur, qui doit porter des Equipements de Protection Individuelle (EPI) comme une blouse, des gants et un masque chirurgical à usage unique ou encore une visière. Le risque de contamination pour le préleveur est moindre sur un échantillon de salive.

La pièce de prélèvement doit être ventilée, et un plan de traitement pour les déchets infectieux doit être réfléchi.

Pour les échantillons nécessitant une analyse en laboratoire : -ils doivent être traités dans une enceinte de sécurité biologique (ESB) validée ou dans un dispositif de confinement primaire avant leur inactivation.

-les analyses comme le séquençage ou les rRT-PCR doivent être réalisées dans un laboratoire de niveau de sécurité biologique 2.

b. Autres tests

Les sensibilités et spécificités rapportées dans ce tableau sont des recommandations émises par la HAS avant la mise en place des différents tests. Les tests utilisés en France remplissent ce cahier des charges : les caractéristiques peuvent cependant varier d'un fabricant à un autre.

Test	Sensibilité	Spécificité	Opérateur dépendant
Antigénique sur prélèvement naso-pharyngé	>80% (HAS)	>90% (HAS)	OUI
Sérologique	supérieure à 90 % ou 95 % selon l'usage (HAS)	>98% (HAS)	NON

Les tests sérologiques se basent sur des techniques ELISA : ils permettent de répondre à la question « suis-je ou ai-je été infecté par le SARS-CoV-2 ? » mais ne sont pas informatifs sur une quelconque contagiosité.

Les tests antigéniques peuvent être effectués par un professionnel ou par le patient lui-même (autotest).

Figure 8 : stratégie de dépistage de l'infection au SARS-CoV-2 en France (Assurance Maladie, 2022)

testeur COVID-19 valider protéger
LE BON CHÈQUE, C'EST DE HÂBI LEE

QUEL TEST SELON MA SITUATION ?

	RT-PCR	RT-PCR ou Test antigénique	Autotest
Je suis complètement vacciné* ou j'ai moins de 12 ans	<ul style="list-style-type: none"> Pour confirmer un test antigénique ou un autotest positif. 	<ul style="list-style-type: none"> Si j'ai des symptômes. Quand je suis cas contact à J+2 après avoir appris que j'ai été en contact avec une personne positive. Pour réduire mon isolement de 7 à 5 jours, si je suis positif et que je n'ai plus de symptômes depuis 48 heures. 	<ul style="list-style-type: none"> Quand je suis cas contact à J+2 après avoir appris que j'ai été en contact avec une personne positive. Quand je n'ai pas de symptômes et que je souhaite me réassurer.
Je ne suis pas vacciné ou pas complètement*		<ul style="list-style-type: none"> Si j'ai des symptômes. Quand je suis cas contact à J+2 après avoir appris que j'ai été en contact avec une personne positive. Pour réduire mon isolement de 10 à 7 jours, si je suis positif et que je n'ai plus de symptômes depuis 48 heures. 	<ul style="list-style-type: none"> Quand je suis cas contact à J+2 après avoir appris que j'ai été en contact avec une personne positive.

*conformément au pass

CONTINUONS DE PRENDRE SOIN LES UNS DES AUTRES. RESTONS PRUDENTS.

- Porter un masque quand il est obligatoire ou recommandé
- Aérer chaque pièce 10 minutes toutes les heures
- Se laver régulièrement les mains ou utiliser une solution hydro-alcoolique
- Éviter tout contact de main et éviter les embrassades

GOUVERNEMENT.FR/INFO-CORONAVIRUS 0 800 130 000 (appel gratuit)

21/03/2022

Deuxième partie : détection olfactive canine de l'infection par le virus SARS-CoV-2

1. Odorat du chien

A. Développement de l'odorat au cours de la vie du chien

L'odorat du chien se met en place dès la vie fœtale et peut être influencé directement par la nourriture de la mère durant la période périnatale. Une étude s'est intéressée à l'influence de la nourriture donnée à la mère pendant le dernier tiers de gestation et au cours des vingt premiers jours de vie des chiots sur leur odorat (Hepper et Wells, 2006). Il a été établi précédemment chez les humains que les saveurs de l'alimentation de la femme passent dans le liquide amniotique (Mennella *et al.*, 1995). Pour savoir si le régime alimentaire de la mère influençait les préférences olfactives futures des chiots, les chercheurs ont ajouté des graines d'anis à la nourriture de la mère. Les chiots dont la mère a reçu une nourriture avec de l'anis et ayant eux-mêmes reçu une alimentation supplémentée durant leurs premières semaines de vie se dirigent par la suite vers l'alimentation à laquelle de l'anis a été ajouté, alors que les individus du groupe contrôle n'ayant jamais été exposés à l'anis choisissent majoritairement l'alimentation sans ajout. En reproduisant ainsi le comportement alimentaire de la mère, les chiots choisiraient une alimentation sûre, évitant d'éventuels empoisonnements. Cette expérience montre que l'environnement périnatal joue un rôle dans le développement de l'odorat chez le chiot.

L'odorat est considéré comme le sens majeur du chien : il lui donne des informations sur son environnement présent, mais aussi sur son environnement passé, avec par exemple des informations sur le passage de proies. Son odorat lui permet également de connaître le statut reproducteur de ses congénères : un mâle sera attiré par l'odeur d'une chienne en chaleurs (Kokocińska-Kusiak *et al.*, 2021).

B. Structures mises en jeu

L'odorat du chien peut-être divisé en deux parties : le système olfactif principal, composé de l'épithélium olfactif principal (Main Olfactive Epithélium, MOE) et le système olfactif accessoire composé de l'organe voméronasal (VON).

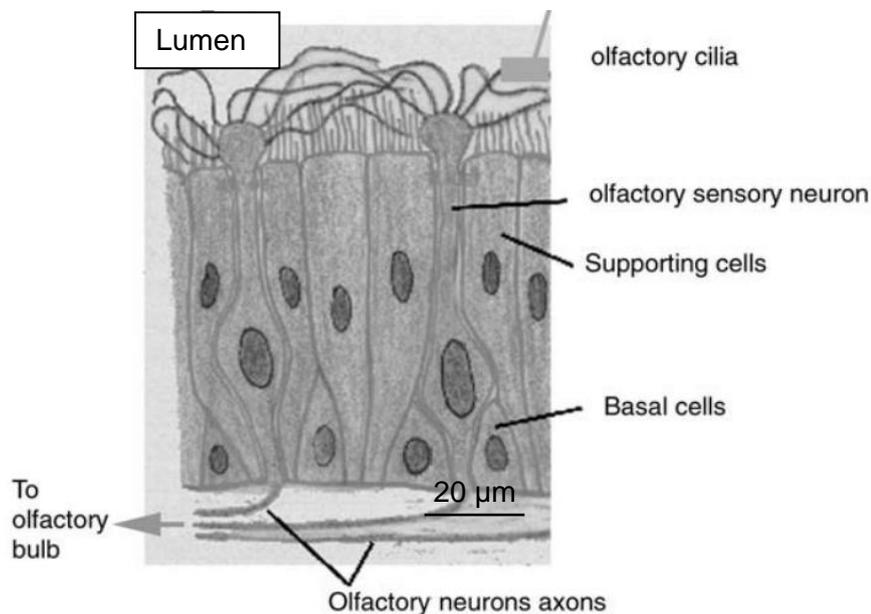
Lorsque le chien renifle, le flux d'air à l'inspiration est séparé en deux dans chaque narine. Environ 12% de l'air inspiré vient se fixer dans les régions de l'olfaction, tandis que le reste descend vers le pharynx et les poumons. L'air expiré passe de nouveau dans les régions de l'olfaction. L'intégration des odeurs est faite de manière séparée pour chaque narine : cela permet notamment une localisation de la provenance des odeurs (Craven *et al.*, 2010).

Le nombre d'odeurs reconnu est supérieur au nombre des différents récepteurs : une odeur peut stimuler plusieurs récepteurs. Ces réactions croisées créent chez le chien une signature olfactive propre à chaque odeur.

- *Système olfactif principal*

Le MOE est un épithélium pseudo-stratifié appartenant à l'épithélium pigmenté de la muqueuse nasale ; il tapisse la lame criblée, le septum et les cornets nasaux moyens et dorsaux. Les Neurones Sensitifs Olfactifs (NSO) du MOE sont des neurones avec des récepteurs aux molécules odorantes à leur surface. Ils ont une durée de vie de l'ordre de quelques semaines et constituent 60 à 80% du MOE. Les autres cellules sont les cellules basales pluripotentes et les cellules sustentaculaires. Les cellules sustentaculaires ont un rôle de soutien de l'épithélium et de phagocytose des neurones morts. Les glandes de Bowman sont situées dans la muqueuse : elles produisent des substances qui vont l'humidifier, la protéger contre de potentiels agents inhalés toxiques, et dissoudre les odeurs (Kokocińska-Kusiak *et al.*, 2021).

Figure 9 : schéma de la structure histologique du MOE ((Gaillard *et al.*, 2004)



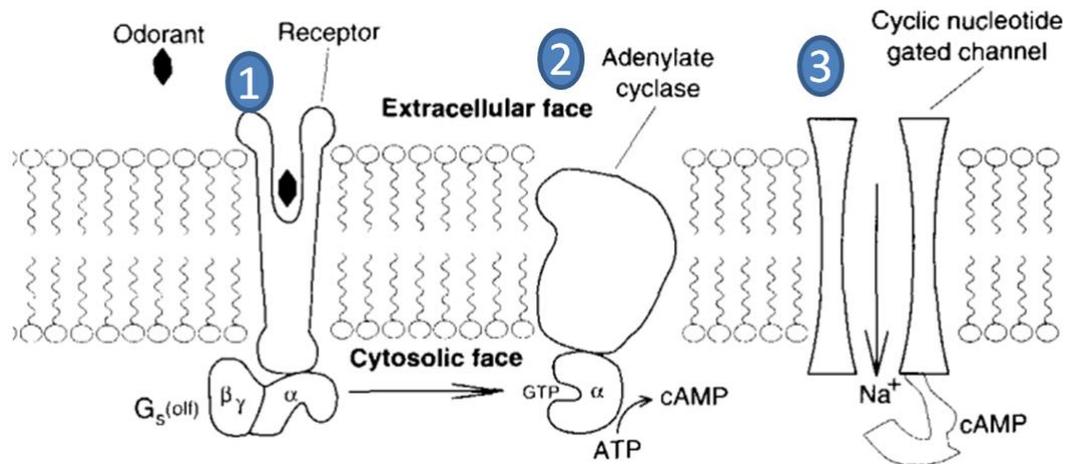
Les NSO sont bipolaires, avec une partie dendritique dans la muqueuse et un axone qui se projette dans le bulbe olfactif. La partie dendritique dans la muqueuse est constituée de nombreux cils, permettant une augmentation de la surface d'échange avec l'air. La perte de ces cils entraîne une perte de l'odorat. Ces cils sont également un site de transduction : l'attachement de molécules odorantes à la surface des récepteurs active des protéines G spécifiques. Cela initie une cascade de réactions à l'intérieur de la cellule permettant la formation d'un potentiel d'action se propageant le long de l'axone en direction du bulbe olfactif (Buck et Axel, 1991).

Figure 10 : fonctionnement d'un récepteur olfactif (Buck et Axel, 1991)

1/ fixation de la molécule odorante sur le récepteur

2/ activation d'une adénylcyclase qui va convertir de l'ATP en AMPc

3/ Fixation de l'AMPc conduisant à l'ouverture des canaux à sodium et calcium => formation d'un potentiel d'action se propageant le long de l'axone.

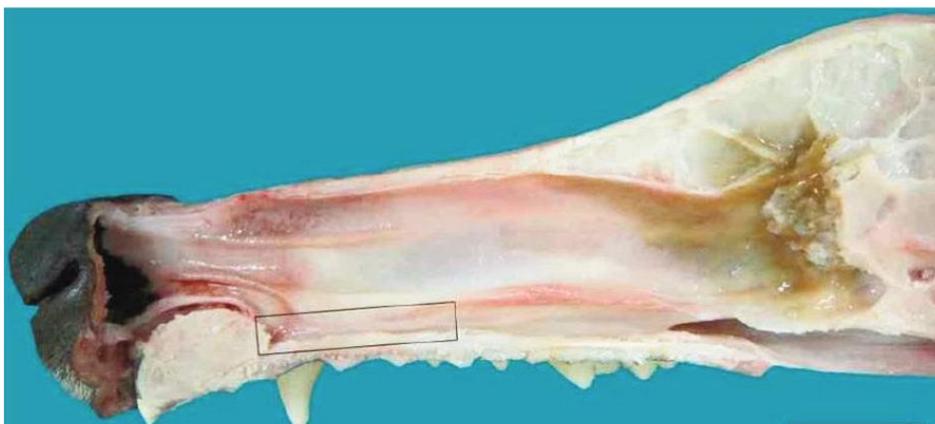


L'intensité d'une odeur est traduite par le nombre de récepteurs activés. Dans le bulbe olfactif, les NSO ayant le même type de récepteur convergent vers le même glomérule. L'information est ensuite transmise au cortex cérébral par deux types de neurones, les cellules mitrales et les cellules tuft. Toutefois, la relation entre intensité et nombre de récepteurs activés n'est pas linéaire et connaît un seuil de saturation lorsque tous les récepteurs sont activés (Kokocińska-Kusiak *et al.*, 2021)

- *Système olfactif accessoire*

L'organe voméronasal (VON), aussi appelé organe de Jacobson, est une structure tubulaire paire située entre cavités buccale et nasale à la base rostrale du septum nasal.

Figure 11 : localisation de l'organe voméronasal (rectangle noir) sur une coupe sagittale de tête de chien (Coli *et al.*, 2016)



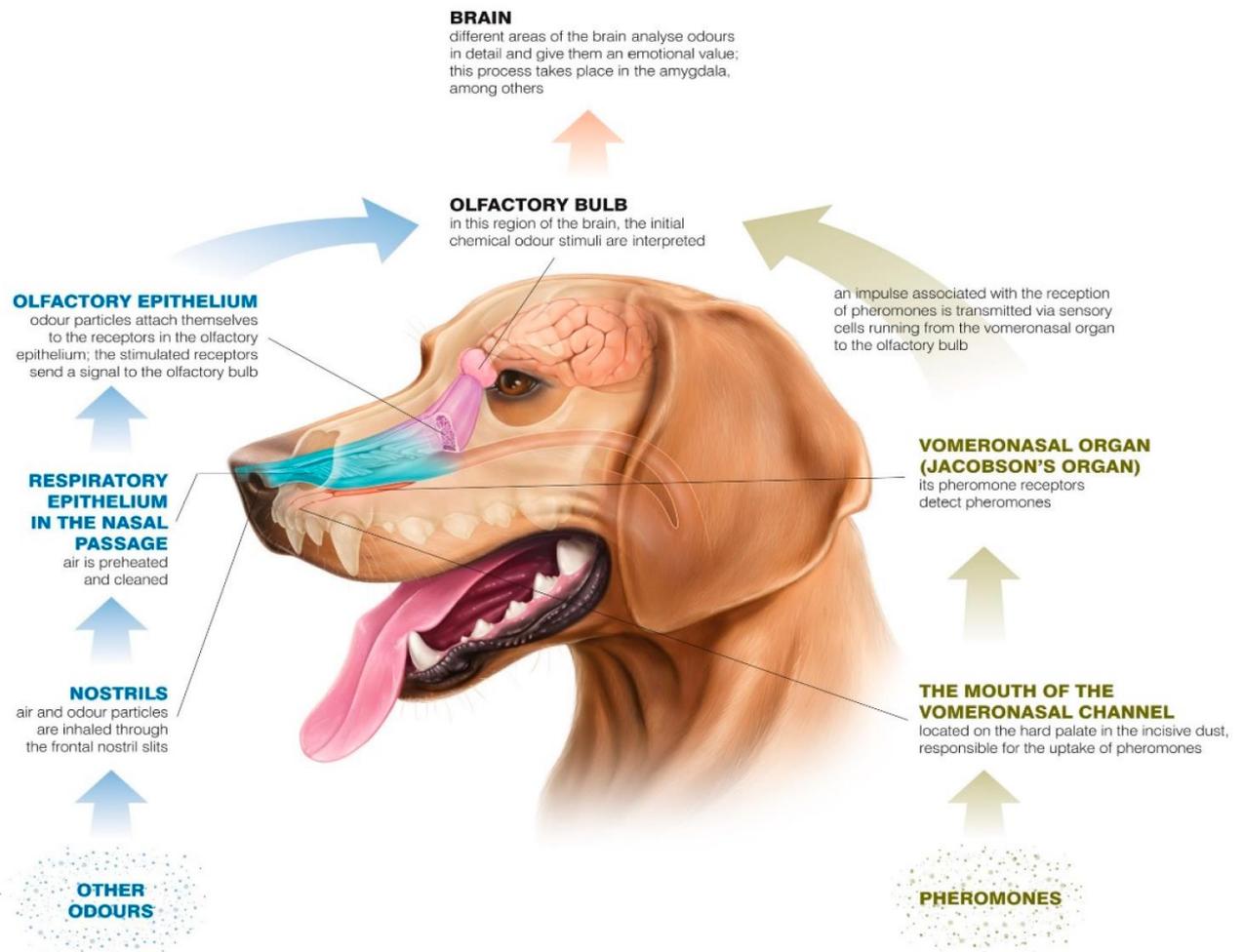
Le VON est impliqué dans les comportements sociaux et sexuels en permettant la détection de phéromones. C'est d'ailleurs cet organe qui est utilisé lors du comportement de

Flehmen qui consiste chez les animaux à retrousser la lèvre supérieure pour permettre un meilleur accès de l'air inspiré au VON. Les voies nerveuses sont séparées de celles du MOE : le message nerveux emprunte deux ou trois branches nerveuses qui fusionnent avant l'os ethmoïde et se projettent sur le bulbe olfactif accessoire (Coli et al., 2016).

Deux épithéliums pseudo-stratifiés tapissent le VON : l'épithélium non sensoriel (NSE) et l'épithélium sensoriel (SE). L'épithélium sensoriel est composé de cellules basales sur lesquelles reposent les neurones sensoriels voméronasaux. On en distingue deux familles : les V1R et les V2R. Seuls les V1R semblent impliqués dans la détection des phéromones chez les mammifères (Boschat et al., 2002). Les V2R semblent quant à eux impliqués dans la détection de composés protéiques non volatiles, même si les interactions entre récepteurs et ligands ne sont pas encore bien connues. Toutefois, il a été émis l'hypothèse que les récepteurs V1R joueraient un rôle mineur chez le chien, contrairement aux rongeurs : 100 gènes codant pour les V1R sont répertoriés chez les rongeurs contre 9 chez le chien (Quignon et al., 2012).

Figure 12 : Schéma de la détection olfactive des odeurs chez le chien. Les chercheurs tendent cependant à penser que la distinction n'est pas aussi nette, et que le MOE et le VON reçoivent tous deux des phéromones et des odeurs, mais en proportions différentes (Kokocińska-Kusiak *et al.*, 2021).

Pour l'organe voméronasal : l'influx nerveux arrive au bulbe olfactif accessoire



Rights to the graphics – Laboratorium DermaPharm Sp. z o.o.
Substantive supervision: PhD Agata Kokocińska-Kusiak, veterinarian Martyna Woszczyło.

C. Utilisation historique médicale de la détection olfactive canine

Si les chiens sont utilisés depuis plus de cent ans dans la détection d'explosifs, de drogues, ou encore dans la recherche de personnes, leur usage médical est plus récent. Les VOCs, Volatil Organic Compounds ou composés organiques volatiles en français, sont des molécules gazeuses que l'on retrouve dans l'air expiré, la sueur, l'urine ou encore les selles. Elles sont le produit de dégradation de procédés métaboliques : le volatinome, ensemble des VOCs émis par un organisme, change donc lors de pathologies comme les infections ou les cancers. Les VOCs peuvent être identifiés par chromatographie gazeuse ou spectrométrie de masse (Subali *et al.*, 2022). Ces VOCs peuvent être reconnus par le chien et identifiés lorsqu'il est entraîné. Une étude montre même qu'un stress psychologique viendrait modifier le volatinome d'un individu, et que ces changements peuvent être détectés par olfaction canine à partir d'échantillons d'air expiré ou de sueur (Wilson *et al.*, 2022). Le défi pour l'animal est de reconnaître ces odeurs particulières parmi toutes les autres qui peuvent venir s'y ajouter : c'est là que l'entraînement vient jouer un rôle clef.

a. Détection de l'hypoglycémie

L'hypoglycémie est définie comme un taux de glucose sanguin inférieur à 0,70g/L soit 3,5 mmol/L. C'est une complication fréquente chez les patients diabétiques qui peut être fatale. Certains patients rapportent ne pas ressentir de symptômes lors d'une crise d'hypoglycémie : or, en dessous de 2,8 mmol/L de glucose, l'hypoglycémie est qualifiée de sévère et peut entraîner des malaises.

L'utilisation de chiens de compagnie pour détecter l'hypoglycémie présente l'avantage d'être peu invasive. De plus, elle est un soutien moral auprès des patients ; a contrario, les chiens ne peuvent être utilisés que chez des personnes aimant et souhaitant leur compagnie. Pour espérer détecter des épisodes d'hypoglycémie, le chien doit toujours rester proche de son maître. La sensibilité de la détection olfactive canine d'hypoglycémie chez des patients avec un diabète de type 1 varie entre 22 et 100% et la spécificité entre 71 et 88% (Weber et al., 2016).

Les nouvelles méthodes de suivi de glycémie rendent la détection olfactive canine moins intéressante. Des dispositifs, par exemple le Freestyle libre 3 d'Abott, peuvent mesurer la glycémie du patient toutes les minutes et transmettre les valeurs directement sur son smartphone pendant deux semaines. Le coût de ce genre de dispositif peut toutefois rester un obstacle pour certains patients : en 2010, le coût moyen des trois principaux dispositifs (marques DexCom, Medtronic, et Abbott) sur le marché américain était de 13,85 dollars par jour, avec une moyenne d'utilisation de six jours par semaine, ce qui donne un coût annuel de 4335 dollars (Huang *et al.*, 2010). La formation d'un chien de détection aux Etats-Unis coûte entre 1000 et 30 000 dollars. Le rôle de ces chiens ne se limite pas cependant au monitoring de la glycémie, mais a un impact positif sur le moral des patients, et les incite à pratiquer une activité physique quotidienne (Weber *et al.*, 2016).

b. Détection de cancers

Le dépistage de tumeur peut être invasif, long, coûteux, peu mobile et présenter certains risques pour la santé. La détection olfactive canine permet un dépistage rapide et non invasif de certains types de tumeurs à partir de la sueur, de l'air expiré, de l'urine au chevet du patient, ou directement des tumeurs retirées chirurgicalement (Moser et McCulloch, 2010).

En 400 avant JC, Hippocrate rapportait que certaines maladies avaient leur propre odeur. Cette approche a été laissée de côté depuis le 18^{ème} et le 19^{ème} alors que les révolutions industrielle et technologique permettaient de nouveaux outils diagnostiques (Pavlou et Turner, 2000). L'idée d'utiliser la détection olfactive canine pour dépister certains types de tumeurs a germé plus récemment, en 1989. Un chien reniflait constamment la même lésion cutanée sur le mollet de son propriétaire : après examen, il s'agissait d'un mélanome malin (Williams et Pembroke, 1989). Des études ont été menées sur la détection olfactive canine de plusieurs types de cancer à ce jour, avec des résultats prometteurs.

Tableau 8 : types de cancers détectés à partir de différents échantillons et caractéristiques des tests associés.

Type de cancer	Type d'échantillon utilisé	Sensibilité	Spécificité
Cancer du sein	Air expiré	88% (IC95 [75 ;100]%) (McCulloch <i>et al.</i> ,	98% (IC95 [90 ;99]%) (McCulloch <i>et al.</i> ,

	Urine	2006) 22% (Gordon <i>et al.</i> , 2008)	2006)
Cancer de la prostate	Urine	18% (Gordon <i>et al.</i> , 2008) 99 à 100 % (Taverna <i>et al.</i> , 2015)	98 à 99 % (Taverna <i>et al.</i> , 2015)
Cancer des ovaires	Echantillon de tumeur congelé (carcinome)	100% (Horvath <i>et al.</i> , 2008)	97.5% (Horvath <i>et al.</i> , 2008)
Cancer du poumon	Air expiré	99% (IC95 [99; 100]%) (McCulloch <i>et al.</i> , 2006)	99% (IC95 [96; 100]%) (McCulloch <i>et al.</i> , 2006)
Cancer de la vessie	Urine	64 % (Willis <i>et al.</i> , 2010)	56 à 92% (Willis <i>et al.</i> , 2010)
Cancer colorectal	Selles	97% (Sonoda <i>et al.</i> , 2011)	99% (Sonoda <i>et al.</i> , 2011)
	Air expiré	91% (Sonoda <i>et al.</i> , 2011)	99% (Sonoda <i>et al.</i> , 2011)

On remarque, notamment pour le cancer de la prostate, que les valeurs de sensibilité et de spécificité varient très fortement d'une étude à l'autre. Cela peut être dû aux échantillons (qualité, temps et système de stockage par exemple), au système de détection et aux chiens utilisés. Dans l'étude de Willis *et al.* de 2010 sur le cancer de la vessie, les performances des chiens sont différentes : plus les chiens ont senti d'échantillons, plus ils sont performants. Il est capital de formaliser un protocole d'entraînement pour espérer des résultats comparables entre les études, et lancer des applications sur le terrain. Concernant la sélection des chiens, il existe des variations inter-races. Le berger allemand et le berger belge malinois semblent montrer des prédispositions à la détection olfactive dans une étude menée sur la détection de drogues, tandis que les terriers semblent peu adaptés à ce travail. Des variations individuelles existent également au sein d'une même race : la sélection des chiens est donc un défi (Jeziarski *et al.*, 2014). La détection olfactive canine de cancers n'est pas encore déployée en routine.

- *Interférences*

Un seul individu peut présenter plusieurs pathologies concomitantes au cancer recherché par détection olfactive canine, modifiant le volatinome. Dans une étude sur la détection olfactive du cancer colorectal à partir d'air expiré et de selles (Sonoda *et al.*, 2011), il a été montré que le fait de fumer (en particulier quand l'échantillon utilisé est l'air expiré), d'avoir une pathologie inflammatoire concomitante ou une tumeur bénigne du côlon n'affectait pas les capacités des chiens à détecter un cancer colorectal.

- *Des VOCs communs à plusieurs cancers ?*

Certains cancers produisent les mêmes déchets métaboliques, que le chien va sentir : un chien peut donc reconnaître un type de cancer pour lequel il n'a pas été entraîné. Des cellules issues de tumeurs malignes mammaire et colorectale ont été cultivées in vivo, puis le liquide de culture a été présenté à des chiens entraînés uniquement à la détection d'un des deux types de cancer. Les résultats obtenus par les chiens sont comparables pour les deux types de cancer avec une sensibilité et une spécificité au-delà de 90%, même pour le type de cancer jamais rencontré. Il semble y avoir une odeur commune entre les déchets métaboliques des deux types de cancers (Seo *et al.*, 2018).

c. Détection d'infections

- *Maladies bactériennes*

Les chiens détectent des métabolites produits lors de la multiplication des bactéries (Lough *et al.*, 2017). Les affections ci-dessous ne sont pas encore détectées en routine par olfaction canine.

□ Infection à *Clostridium difficile*

Clostridium difficile est une bactérie Gram positive impliquée dans des gastro-entérites, provoquant de la diarrhée, des flatulences et des douleurs abdominales, voire dans les cas les plus graves une colite ou un méga colon. Les chiens sont capables de détecter l'infection à partir d'échantillons de selles ou même directement au chevet du patient en le sentant (Demirbaş *et al.*, 2022).

Tableau 9 : détection de *Clostridium difficile* par olfaction canine ; sensibilité et spécificité selon les échantillons utilisés dans différentes études

Types d'échantillon	Sensibilité	Spécificité	Etude
Selles	100%	100%	(Bomers <i>et al.</i> , 2012)
Chevet du patient infecté	83%	98%	
Chevet du patient infecté	86%	97%	(Bomers <i>et al.</i> , 2014)
Selles et cultures de <i>C. difficile</i>	100%	97%	(Bryce <i>et al.</i> , 2017)

□ *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA) :

Une étude a montré que les chiens étaient non seulement capables de différencier la bactérie *Staphylococcus aureus* des autres espèces de staphylocoques, mais aussi de faire la différence entre les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline (un antibiotique de la famille des β -lactamines), les autres souches de bactéries résistantes à la méthicilline et les autres souches de *Staphylococcus aureus* non résistantes à la méthicilline. Après une incubation de 16-24h à une température de 37 degrés celsius, les chiens étaient capables de reconnaître les MRSA du type Canadian-MRSA-10 avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 92% (Koivusalo *et al.*, 2017).

□ Infections du tractus urinaire (ITU)

Chez les humains, les infections du tractus urinaire sont fréquentes en milieu hospitalier. Elles sont le plus souvent d'origine bactérienne. *Escherichia coli* est responsable de 80% des ITU. D'autres bactéries peuvent être en cause comme *Staphylococcus aureus*, *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, et *Klebsiella spp.*, voire parfois des levures comme *Candida spp* (Maurer *et al.*, 2016).

La bactériurie peut être détectée par les chiens à partir d'échantillons d'urine avec une concentration en *E. coli* de 10^5 colonies par millilitres : la sensibilité est de 99,6% et la spécificité de 91,5%. La dilution au centième (10^3 colonies par millilitre) ou au millième (10^2 colonies par millilitre) des urines ne change pas significativement les valeurs de sensibilité et de spécificité. Les chiens peuvent donc détecter de très faibles bactériuries, permettant une détection précoce des ITU (Maurer *et al.*, 2016).

En médecine humaine, le diagnostic d'une ITU est fait en première intention avec une bandelette urinaire. Les deux plages d'intérêt sont :

-la plage nitrite : la plupart des germes uropathogènes possèdent une nitrate réductase réduisant les nitrates urinaires en nitrites. Le seuil de détection est de 10^5 colonies/mL. La détection olfactive canine permet la détection de bactériuries plus faibles. De plus, certains agents uropathogènes comme *Enterococcus spp* ne possèdent pas de nitrate réductase et ne sont pas détectés pas la bandelette. *Pseudomonas aeruginosa* possède à la fois une nitrate et une nitrite réductases : les nitrites sont réduits en nitrates, ne colorant pas la plage de la bandelette urinaire. Le chien quant à lui détecte *Enterococcus spp* et *Pseudomonas spp*.

-la leucocyturie par la recherche de leucocytes estérases produites par les granulocytes neutrophiles. Le seuil de détection est de 10^4 leucocytes /mL.

Plus complet que la bandelette au chevet du patient, un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) fait en laboratoire permet la détection plus fine d'une bactériurie et l'identification de la bactérie responsable, avec réalisation d'un antibiogramme au besoin. Cela représente cependant un coût d'environ 18 euros hors antibiogramme en France (selon la Nomenclature des Actes de Biologie). Une antibiothérapie probabiliste est souvent initiée avant les résultats.

Tableau 10 : sensibilité de la détection olfactive des urines dans le cadre d'ITU selon la bactérie impliquée (Maurer *et al.*, 2016)

Genre ou espèce bactérienne	Sensibilité	Spécificité
<i>E. Coli</i>	99,6%	91,5%
<i>S. aureus</i>	100%	96, 3%
<i>Enterococcus spp</i>	100%	93,9%
<i>Klebsiella spp</i>	100%	95,1%

□ Détection des mammites à *Staphylococcus aureus* en médecine vétérinaire bovine

Des chiens entraînés peuvent détecter des mammites à *Staphylococcus aureus* à partir du lait de vaches. Dans l'étude de (Fischer-Tenhagen *et al.*, 2018), les chercheurs commencent par entraîner les chiens à détecter l'odeur de *Staphylococcus aureus* ensemencé sur des géloses au sang, et à la distinguer de celle d'autres bactéries comme *Escherichia coli*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, ou de levures comme *Candida albicans*. La sensibilité de la détection de *Staphylococcus aureus* pour ce test est de 91,3% (IC 95 [83 ;96] %) et la spécificité est de 97,9%(IC 95 [96,5 ;98,7]%).

La deuxième étape de l'expérimentation consiste à ajouter des *S. aureus* dans du lait cru (10^8 colonies dans 2mL de lait cru) et de faire sentir ces échantillons parmi des échantillons de lait cru non ensemencés. La sensibilité est de 83% (IC 95 [74 ;89]%) et la spécificité est de 98% (IC 95 [89,9 ;95,9]%).

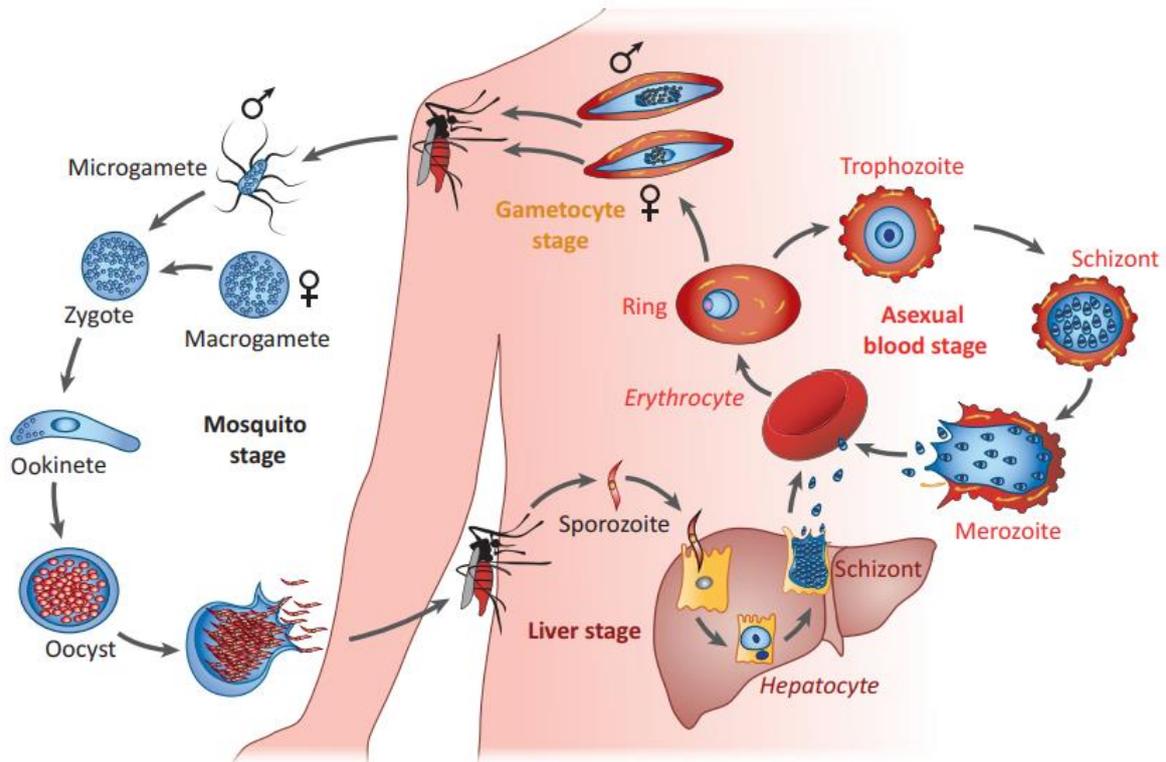
La dernière étape consiste à faire sentir aux chiens du lait de vaches présentant des mammites ; le chien marque alors l'échantillon si *S. aureus* est présent dans le lait. La sensibilité du test est de 59% (IC 95 [43,4 ;73,9]%) et la spécificité est de 93,2% (IC 95 [89,9 ;95,5] %).. L'inflammation de la mamelle peut conduire à des modifications du lait comme la présence de pus ou de sang. Ces modifications peuvent changer l'odeur du lait, et rendre la détection de *S. aureus* plus difficile pour des chiens ayant été entraînés uniquement sur du lait de vaches saines auquel la bactérie a été ajoutée. Il n'y a pas encore d'application en routine pour la détection de mammites à *S. aureus*.

- *La détection olfactive n'est pas que canine. Une application de la détection olfactive en routine est la détection de la tuberculose, une infection bactérienne, par des rats géants de l'espèce *Cricetomys gambianus* (Mgode *et al.*, 2015). Maladies parasitaires*

□ Malaria (*Plasmodium falciparum*)

La malaria est une maladie parasitaire vectorisée par des moustiques femelles du genre *Anopheles*. Le parasite *Plasmodium falciparum* se développe chez l'hôte dans les globules rouges puis dans les hépatocytes (Maier *et al.*, 2019).

Figure 13 : Cycle parasitaire de *Plasmodium falciparum* (Maier et al., 2019)



La malaria est une cause majeure de mortalité infantile en Afrique sub-saharienne : détecter les individus infectés, surtout les asymptomatiques, est un point clef de la lutte contre la maladie. L'OMS a fixé comme cahier des charges pour un test, qu'il soit rapide au chevet du patient avec une sensibilité supérieure à 75% et une spécificité supérieure à 90% pour des densités de parasites de 200 parasites par μL . Dans l'étude par (Guest et al., 2019) les chercheurs ont fait porter des chaussettes en nylon pendant une nuit à des enfants atteints d'une forme asymptomatique de malaria et à des enfants non infectés. Les chaussettes ont ensuite été senties par des chiens entraînés à la détection de *P. falciparum* : pour les deux chiens utilisés dans l'étude, la spécificité était de plus de 90%. En incluant uniquement les échantillons avec une densité supérieure ou égale à 200 parasites par μL , la sensibilité atteint 81,8%. Le test par détection olfactive canine remplit les conditions de spécificité et de sensibilité fixées par l'OMS. Malgré ces résultats prometteurs, les chiens ne sont pas encore utilisés sur le terrain.

- *Maladies virales*

En infectant une cellule, un virus détourne sa machinerie cellulaire pour se répliquer et se propager. Cela entraîne des changements dans le métabolisme de la cellule infectée, qui ressembleraient aux changements métaboliques d'une cellule tumorale, appelés « effet Warburg » : augmentation de la consommation en nutriments, orientation vers la glycolyse et la fermentation lactique pour la production d'énergie dans le cytosol à la place du cycle de Krebs dans les mitochondries. L'« effet Warburg » est d'ailleurs le principe utilisé pour la détection des cellules cancéreuses en tomographie par émission de positons (TEP, PET-scan en anglais).

Les chiens détectent les VOCs pour certains cancers ou infections bactériennes. Or les virus modifient considérablement la machinerie cellulaire : il est donc possible que les chiens

sentent les changements provoqués par le virus. Ce n'est pas le virus lui-même qui est senti, mais les traces métaboliques de son passage.

□ Diarrhée Virale Bovine (BVDV)

Les chiens sont capables de différencier des cellules rénales infectées par le BVDV de cellules saines, de cellules infectées par un herpesvirus (BHV1) et de cellules infectées par un virus parainfluenza (BPIV 3). L'étude a été menée avec deux chiens. Pour le chien 1, la sensibilité a été de 85% (IC 95 [70,1 ; 94,2] %) et la spécificité de 98,1%(IC 95 [96,0 ; 99,3] %). Pour le chien 2, la sensibilité a été de 96,7%, (IC 95 [83,7 ; 99,4] %) et la spécificité de 99,3%%, (IC 95 [97,5 ; 99,9] %). La distinction faite par les chiens entre les cellules infectées par le BVDV et celles infectées par un autre virus semble indiquer l'émission de VOCs propres à la contamination par le BVDV (Angle *et al.*, 2015). Cette méthode n'est pas encore employée en routine.

Des études récentes montrent que les chiens sont capables de détecter une infection par le virus SARS-CoV-2 : cela nous amène à la suite de cette thèse !

2. Détection de l'infection par le virus SARS-CoV-2 par olfaction canine

A. Mise en évidence de la spécificité des Volatil Organic Compounds (Composés Organiques Volatiles) de l'infection par le virus SARS-CoV-2

Actuellement, six VOCs sont connus comme plus élevés dans l'air expiré des enfants infectés par le virus SARS-CoV-2 : le décane, le tridécano, le 2-pentyl-furane, l'octanal, le nonanal et l'heptanal (Berna *et al.*, 2021). (Grassin-Delyle *et al.*, 2021) réalisent quant à eux en 2021 une étude portant sur l'air expiré de 40 malades présentant un syndrome de détresse respiratoire aigu. Parmi eux, 28 patients sont atteints du Covid-19. Cette étude montre la présence de quatre VOCs augmentés chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 : le méthylpent-2-enal, le 2,4-octadiène 1-chloroheptane et comme dans l'étude de (Berna *et al.*, 2021), le nonanal.

Un enjeu capital du dépistage des malades est la différenciation de l'infection par le SARS-CoV-2 des autres maladies, comme la grippe saisonnière. (Ruszkiewicz *et al.*, 2020) recrutent des patients avec des symptômes évocateurs d'infection par le SARS-CoV-2. Leur statut infectieux vis-à-vis de ce virus est déterminé par test RT-PCR. Cette étude montre que des aldéhydes (comme l'éthanal ou l'octanal) des cétones (comme l'acétone ou le butanone) et le méthanol sont plus souvent retrouvés dans l'air expiré des patients infectés par le SARS-CoV-2. Les autres affections respiratoires rencontrées dans cette étude étaient de l'asthme, des pneumonies bactériennes, des bronchopneumopathies obstructives et affections cardiaques à répercussions pulmonaires. Certains patients inclus dans l'étude n'ont pas eu de diagnostic de certitude (69%), et les méthodes de diagnostic des autres pathologies n'est pas précisé : cela constitue une limite à cette étude.

B. Choix du type d'échantillon pour la détection olfactive canine de l'infection par le virus SARS-CoV2

La détection olfactive de l'infection par le virus SARS-CoV-2 par les chiens peut se faire sur plusieurs types de prélèvement : soit directement par olfaction du patient, soit à partir d'urine, de salive, de sueur ou d'air expiré sur les masques usagés.

a. Caractéristiques du test par détection directe

- *Etude de (Vesga et al., 2020), Colombie (Université de Médecine de Medellin)*

Sensibilité : entre 35,3 et 88,2 % selon les chiens

Spécificité : entre 90,6 et 97,7% selon les chiens

Recrutement des sujets et obtention des échantillons : passagers du métro de la station San Antonio à Medellin (en Colombie). Ils sont sentis directement par les chiens, puis fournissent un échantillon de salive pour une détermination ultérieure de leur statut infectieux vis-à-vis du SARS-CoV-2 par rRT-PCR.

Races de chiens utilisées (effectifs) :

Malinois (4)

Pit Bull Terrier (1)

Malamute croisé husky sibérien (1)

- *Bilan et discussion sur le test par olfaction directe*

Le test par olfaction directe est intéressant : il est rapide, sans délai et ne nécessite pas la collecte d'échantillons, avec les problèmes de biosécurité ou logistiques associés. Le métro est un endroit avec de nombreuses distractions pour les chiens : leurs performances ont chuté lors des premières heures dans cet environnement, avant de s'améliorer au fil des heures passées.

Lors de cette expérience, des chiennes étaient en chaleurs : les mâles intacts refusaient de travailler et ont dû être exclus de l'expérience. Cela constitue une limite à faire travailler des chiens ensemble.

Bien que cela ne soit pas mentionné dans l'article, une limite à cette méthode de détection peut être la peur de certaines personnes des chiens, qui dans cette expérience sont de gabarit imposant. Les chercheurs n'ont pas été confrontés à cette limite puisque le recrutement des sujets est basé sur le volontariat. Ils rencontreraient peut-être cette difficulté si la détection était systématisée à tous les passagers.

b. Caractéristique du test par olfaction de l'urine

- *Etude (Essler et al., 2021), Etats Unis (Université de Pennsylvanie)*

Sensibilité sur l'urine traitée au détergent NP 40: 71%

Spécificité sur l'urine traitée au détergent NP40 : 99%

Sensibilité sur l'urine traitée à la chaleur : 68%

Spécificité sur l'urine traitée à la chaleur : 99%

Recrutement des sujets :

Contrôles positifs : enfants et d'adultes hospitalisés pour Covid-19, avec un test RT-PCR SARS-CoV-2 positif

Contrôles négatifs :

-enfants présentés au service des urgences, avec un test RT-PCR SARS-CoV-2 négatif sans symptôme évocateur de Covid-19

-adultes volontaires avec un test RT-PCR négatif ou un test sérologique négatif et aucun symptôme

Obtention des échantillons : Urine des sujets récoltée dans des pots stériles + urine collectée en 2010 avant l'émergence du SARS-CoV-2(contrôles négatifs)

Dispositif utilisé

Figure 14 : dispositif utilisé lors de l'expérience de (Essler et al., 2021)



Races de chiens utilisées (effectifs) :

Labrador (8)

Malinois (1)

- *Bilan et discussion sur les tests par détection de l'urine :*

Le choix de l'urine comme échantillon pour la détection olfactive canine peut être plus contraignant pour le patient dans le cadre d'un dépistage individuel que les autres types d'échantillons. Toutefois, ce choix de prélèvement peut être pertinent dans le cadre d'un dépistage à plus grande échelle, dans les stations d'épuration par exemple, pour ainsi identifier précocement des éventuels clusters. De plus l'urine est un choix d'échantillon réputé comme « moins contaminé » par le virus que la salive, même si dans cette étude, urine et salive sont traitées à la chaleur ou avec un détergent pour éviter toute contamination des manipulateurs ou des animaux. Cette étude montre aussi que ces traitements préalables n'affectent pas la détection par les chiens.

c. Caractéristiques du test par olfaction de la salive

- *Etude de (Jendry et al., 2020), Allemagne (Université Vétérinaire de Hanovre)*

Sensibilité : 82.63% (IC 95 [82.02 ; 83.24] %)

Spécificité : 96.35% (IC [96.31 ; 96.39] %).

Recrutement des sujets :

- Contrôles positifs : patients hospitalisés pour une présentation clinique de SARS-CoV-2 (test rRT-PCR sur écouvillon nasopharyngé positif)

-Contrôles négatifs : patients avec un test RT-PCR nasopharyngé négatif sans antécédents de Covid-19 ou de rhume et fièvre récents

Obtention des échantillons : Salive et sécrétions bronchiques

Dispositif utilisé :

Figure 15 : Photographie du fabricant ([Detection Dog Training System - Kynoscience](#))



Races de chiens utilisées (effectifs) :

Cocker Spaniel (1)

Labrador Retriever (3)

Croisé Berger hollandaise (1)

Malinois (2)

Berger hollandais (1)

- *Etude de (Mancilla-Tapia et al., 2022), Mexique (Université de Sonora)*

Sensibilité : Entre 70 et 78% selon les chiens

Spécificité : Entre 53 et 69% selon les chiens

Recrutement des sujets : sujets recrutés dans des universités, centres de santé, usines...

Contrôles positifs : sujets de 18 à 60 ans avec test RT-PCR ou antigénique SARS-CoV-2 positif présentant des symptômes grippaux depuis moins de 9 jours

Contrôles négatifs : sujets avec test RT-PCR SARS-CoV-2 ou antigénique négatif ne présentant pas de d'anosomie, de dysgueusie ou de difficultés respiratoires.

Obtention des échantillons : deux écouvillons dentaires sont placés dans la bouche du patient pendant une minute puis mis dans un bocal en verre stérile

Dispositif utilisé : salières

Races de chiens utilisées (effectifs) :

Malinois (2)

Golden Retriever(1)

- *Etude (Essler et al., 2021), Etats Unis (Université de Pennsylvanie)*

Sensibilité : entre 11 et 22%

Spécificité : entre 94 et 100%

Recrutement des sujets :

Contrôles positifs : enfants et d'adultes hospitalisés pour Covid-19, avec un test RT-PCR SARS-CoV-2 positif

Contrôles négatifs :

-enfants présentés au service des urgences, avec un test RT-PCR SARS-CoV-2 négatif sans symptôme évocateur de Covid-19

-adultes volontaires avec un test RT-PCR négatif ou un test sérologique négatif et aucun symptôme

Obtention des échantillons :

-pour les enfants (moins de 18 ans) : boule de coton laissée dans la bouche pendant environ une minute puis crachée dans un pot, sans contact avec les mains

-pour les adultes : collecte de salive dans un pot non stérile

Dispositif utilisé : identique à celui utilisé pour les échantillon d'urine (Essler et al., 2021)

Races de chiens utilisées (effectifs) :

Labrador (8)

Malinois (1)

- *Bilan des études des tests par détection sur la salive*

Tableau 11 : Bilan sur les tests de détection olfactive canine sur la salive et respect des critères fixés par l'OMS pour les tests de dépistage (sensibilité d'au moins 80% et spécificité d'au moins 90%). En grisé : critères non respectés

Etude	Sensibilité	Spécificité	Critères OMS remplis
Jendrny et al., 2020	82.63%	96.35%	OUI
Mancilla-Tapia et al., 2022	Entre 70 et 78%	Entre 53 et 69%	NON
Essler et al., 2021	Entre 11 et 22%	Entre 94 et 100%	NON

(Essler *et al.*, 2021) soulèvent un point intéressant concernant les résultats de l'étude sur les échantillons de salive : les chiens sont entraînés avec un nombre d'échantillons limités. L'introduction de nouveaux échantillons ne semble pas poser de problème, les chiens marquent bien les nouveaux échantillons de personnes avec un test RT-PCT SARS-CoV-2 positif. Toutefois, après une période d'entraînement intense, il semble que les chiens aient mémorisé les échantillons positifs de leur entraînement : ils marquent ces échantillons uniquement car ils reconnaissent le volatome des individus contrôles positifs, et non les VOCs spécifiques de l'infection par le SARS-CoV-2.

Une limite à ce type de prélèvement est sa potentielle contagiosité pour les personnes manipulant les échantillons.

d. Caractéristiques du test par détection sur la sueur

- *Etude de (Grandjean et al., 2022), France / Emirats Arabes Unis (Ecole nationale vétérinaire d'Alfort/ APHP/ Ministère de l'intérieur des Emirats Arabes Unis)*

Sensibilité : 97% (IC95 [92 ; 99] %)

Spécificité : 91% (IC95 [87 ; 95] %)

Recrutement des sujets : volontaires s'étant présentés dans deux centres de dépistage à Paris et à Maisons-Alfort

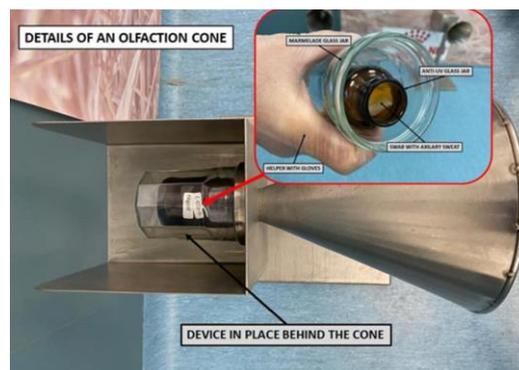
Contrôles positifs : personnes présentant un test rRT-PCR SARS-CoV-2 positif

Contrôles négatifs : personnes présentant un test rRT-PCR SARS-CoV-2 négatif

Obtention des échantillons Deux compresses stériles laissées pendant deux minutes sous chaque aisselle puis stockées dans des contenants en verre avec filtre UV.

Dispositif utilisé :

Figure 16 : photographie du dispositif utilisé



NB : Pour les études des équipes de Sarkis, Grandjean et Devillier, il s'agit toujours de ce même dispositif.

Races de chiens utilisées (effectifs) : non précisé

- *Etude de (Devillier et al., 2022), France (Hôpital Foch / Ecole nationale vétérinaire d'Alfort)*

Sensibilité : 89.6% (IC 95% ([86.4%–92.2]%)

Spécificité : 83.9% (95% CI [80.3%–87.0]%)

Recrutement des sujets : patients présentés au service des urgences, personnel de l'hôpital Foch.

Un test rRT-PCR est effectué pour tous les patients se présentant aux urgences, les personnes cas-contact et le personnel s'occupant de personnes positives au SARS-CoV-2. Aucun test de laboratoire pour détecter une infection au SARS-CoV-2 n'est obligatoire pour les personnes vaccinées ne présentant pas de symptômes.

Contrôles positifs : personnes présentant un test rRT-PCR SARS-CoV-2 positif.

Contrôles négatifs : personnes sans symptômes évocateurs de SARS-CoV-2 :

-avec un test rRT-PCR SARS-CoV-2 négatif pour les individus se présentant ou urgences, non vaccinés ou cas-contact

- personnes vaccinées contre le SARS-CoV-2 (pas de vérification par test de dépistage).

En cas de suspicion d'une infection par le virus SARS-CoV2 ancienne chez une personne sans symptôme, un test sérologique est pratiqué. S'il revient positif, l'individu est exclu de l'étude.

Obtention des échantillons : compresses de gaze stériles placées sous chaque aisselle pendant 10 minutes puis placées dans un pot pour chaque aisselle.

Dispositif utilisé : Même dispositif que (Grandjean et al., 2022)

Races de chiens utilisées (effectifs) :

Malinois (5)

Groenendael (1)

Berger hollandais (1)

Dans cette étude, il est noté que le nombre de faux positifs est plus élevé dans les deux semaines suivant une injection de vaccin contre le SARS-CoV-2.

- *Etude de (Grandjean et al., 2020), France / Liban (Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort / Université Saint-Joseph, Liban)*

La sensibilité et la spécificité ne peuvent pas être calculées dans l'expérience, car il s'agit d'un alignement simultané et non séquentiel . Chaque ligne d'échantillon contient un échantillon contrôle positif (test rRT-PCR positif) et le reste est constitué de leurres ou de contrôles négatifs (test rRT-PCR négatif). Il est alors calculé un taux de succès :

$$\text{taux de succès} = \frac{\text{nombre de succès}}{\text{nombre d'essais}}$$

Taux de succès : 76 à 100%

Recrutement des sujets :

Patients et personnel d'hôpitaux français ou libanais

-Contrôles positifs : patients hospitalisés avec symptômes de Covid-19 et test RT-PCR SARS-CoV-2 positif, sans traitement médical dans les 36 heures précédant le test RT-PCR (qui pourrait fausser le test).

- Contrôles négatifs: patient ou personnel des mêmes hôpitaux sans symptômes de Covid-19 et test RT-PCR SARS-CoV-2 négatifs.

Obtention des échantillons :

-Compresse de gaze stériles

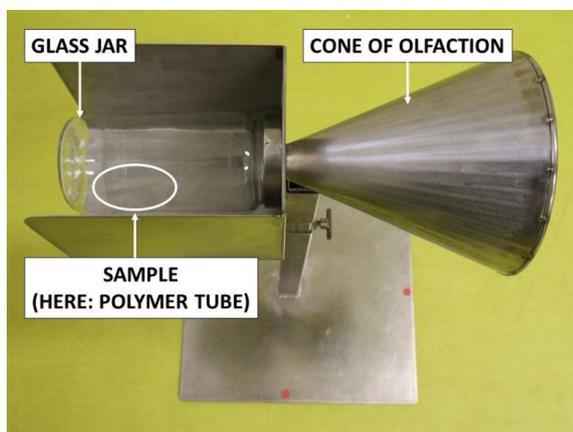
OU Filtres en gaze utilisés pour la détection d'explosifs

OU Tubes de polymère inertes utilisés pour la détection de drogues, d'explosifs ou en criminologie

Contact avec la peau de la région axillaire des sujets pendant 20 minutes

Dispositif utilisé similaire à (Grandjean *et al.*, 2022)

Figure 17 : dispositif utilisé (Grandjean *et al.*, 2020)



Races de chiens utilisées (effectifs) :

Malinois (5)

Jack Russel Terrier (1)

- *Etude (Hag-Ali et al., 2021), Emirats Arabes Unis*

Sensibilité : 83.3% (IC 95 [58.6–96.4] %)

Spécificité : 99.2% (IC 95 [98.8–99.5] %)

Recrutement des sujets : non renseigné

Obtention des échantillons : non renseigné

Dispositif utilisé : non renseigné

Races de chiens utilisées (effectifs) : non renseigné

- *Etude (Maia et al., 2021a), Brésil, (Université Vétérinaire de Recife)*

Sensibilité : entre 95 et 100% selon les chiens

VPP : 100%

VPN : 98,2%

Comme expliqué auparavant, les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) indiquent la confiance que l'on peut avoir respectivement dans un résultat positif ou négatif au test. Ce sont des valeurs extrinsèques, qui dépendent de la prévalence de l'infection considérée. Ici, la sélection de sujets avec des symptômes grippaux augmente artificiellement la prévalence dans la sous-population étudiée de 100 individus (44%) par rapport à celle de la population générale. Cette prévalence élevée contribue fortement à la VPP, nettement plus élevée que dans les autres études. -

Recrutement des sujets : individus volontaires présentant des symptômes grippaux dans la commune de Paudhalho, région de Recife, au Brésil.

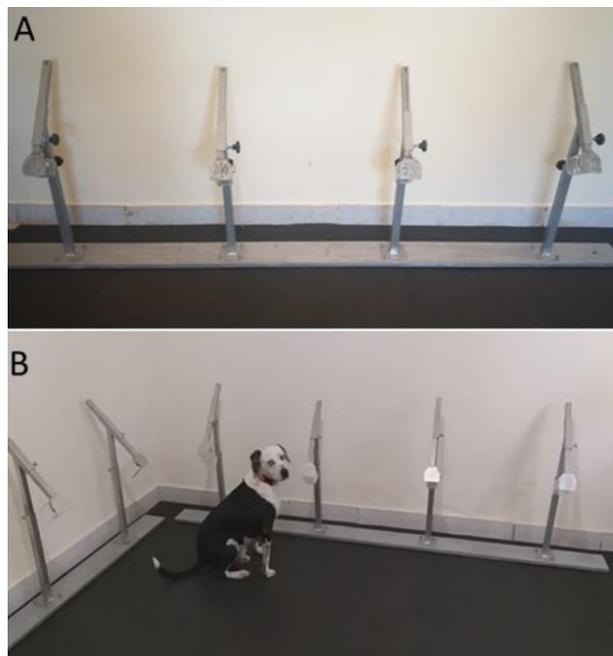
Contrôles positifs : individus volontaires présentant des symptômes grippaux avec test RT-PCR SARS-CoV-2 positifs

Contrôles négatifs : individus volontaires présentant des symptômes grippaux avec test RT-PCR SARS-CoV-2 négatifs

Obtention des échantillons : boules de coton placées sous chaque aisselle pendant 20 minutes puis stockées séparément dans des bocaux hermétiques

Dispositif utilisé :

Figure 18 : (A) ligne d'échantillon à tester (B) chien marquant un échantillon positif en s'asseyant devant (Maia et al., 2021b)



Races de chiens utilisées (effectifs) : non renseigné

- *Etude (Guest et al., 2022), Grande Bretagne (London School of Hygiene and Tropical Medicine)*

Sensibilité (sur chaussettes en nylon portées 12h) : de 82 (IC 95 [76–87] %) à 94% (IC 95 [89–98] %) selon les chiens

Spécificité (sur chaussettes en nylon portées 12h) : de 76 % (IC 95 [70–82] %) à 92% (IC 95 [88-86] %) selon les chiens

Recrutement des sujets : par téléphone, articles de presse, lettres, post sur les réseaux sociaux, affiches, mails

Contrôles positifs : sujets avec test RT-PCR SARS-CoV-2 positif

Contrôles négatifs : sujets avec test RT-PCR SARS-CoV-2 négatif

Obtention des échantillons : pour chaque participant sont collectés un t-shirt et des chaussettes en nylon portées 12h, ainsi qu'un masque chirurgical usagé porté 3 h

Cette étude se base donc à la fois sur la sueur (t-shirt et chaussettes) et sur l'air expiré (masque usagé).

Dispositif utilisé : système de support pouvant présenter trois échantillons chacun dans un bocal en verre au couvercle percé.

Races de chiens utilisées (effectifs) : non renseigné

- *Etude (Mancilla-Tapia et al., 2022), Mexique (Université de Sonora)*

Sensibilité : Entre 58 et 80% selon les chiens

Spécificité : Entre 69 et 88% selon les chiens

Recrutement des sujets : Patients recrutés dans des universités, centres de santé, usines

Contrôles positifs : sujets de 18 à 60 ans avec test RT-PCR ou antigénique SARS-CoV-2 positif présentant des symptômes grippaux depuis moins de 9 jours

Contrôles négatifs : sujets avec test RT-PCR SARS-CoV-2 ou antigénique négatif ne présentant pas de d'anosomie, de dysgueusie ou de difficultés respiratoires.

Obtention des échantillons : Compresses passées sur le cou, le visage, les avant-bras du côté gauche pendant une minute, puis de même du côté droit et fil dentaire sous les aisselles pendant une minute, le tout placé dans le même pot en verre

Dispositif utilisé : Salières

Races de chiens utilisées (effectifs) :

Golden Retriever (1)

Malinois (1)

Berger allemand (2)

- *Etude (Sarkis et al., 2022), Liban (Université Saint-Joseph)*

Sensibilité : 100%

Spécificité : 97,1%

Recrutement des sujets :

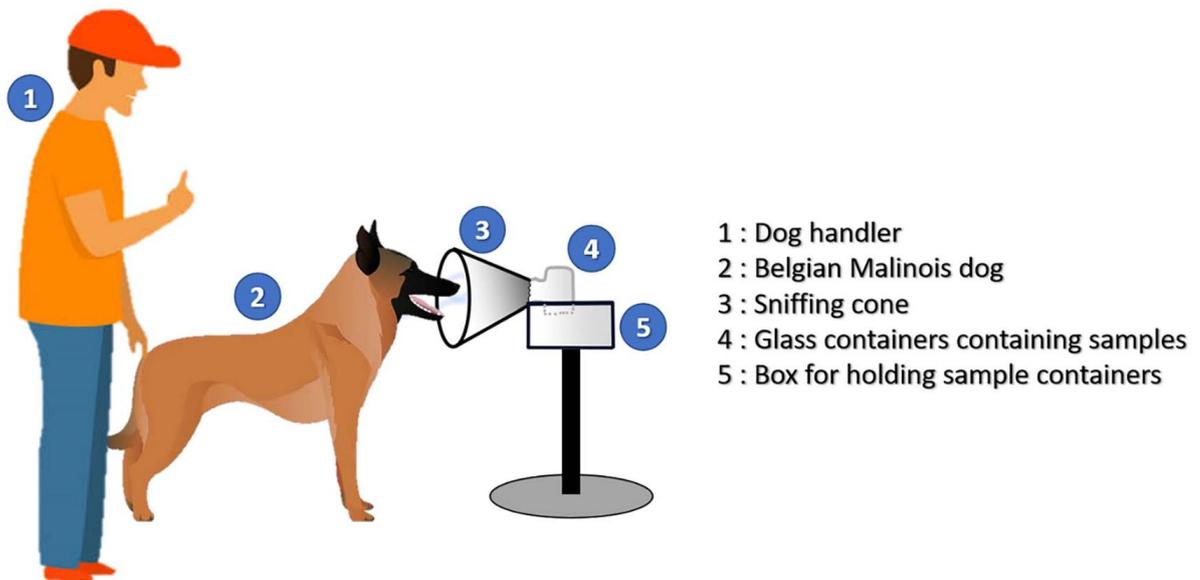
Contrôles positifs : 256 patients présentant un test RT-PCR SARS-CoV-2 et des symptômes évocateurs de Covid-19

Contrôles négatifs : 203 personnes asymptomatiques avec un test RT-PCR SARS-CoV-2 négatif

Obtention des échantillons : compresses de gaze placées sous les aisselles (temps inconnu)

Dispositif utilisé :

Figure 19 : dispositif utilisé (Sarkis *et al.*, 2022)



Races de chiens utilisées (effectifs) : Malinois (2)

- *Etude (Kantele et al., 2022), Finlande (Hôpital Universitaire d'Helsinki)*

Sensibilité : 92% (IC95 [89 ; 94] %)

Spécificité : 91% (IC95 [89 ; 93] %)

Recrutement des sujets :

-patients de l'hôpital universitaire d'Helsinki

-volontaires recrutés par des affiches dans les points de dépistage autour d'Helsinki

-passagers ou employés volontaires de l'aéroport d'Helsinki avec un test RT-PCR de moins de 72h

Contrôles positifs : sujets avec test RT-PCR SARS-CoV-2 positif datant de moins de 72h

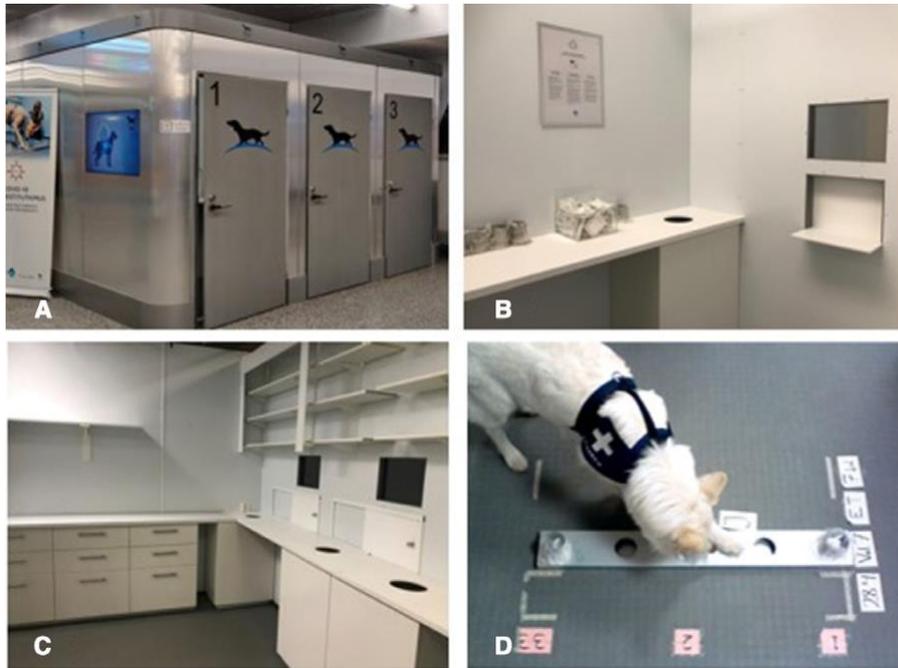
Contrôles négatifs : sujets avec test RT-PCR SARS-CoV-2 négatif datant de moins de 72h

Obtention des échantillons : compresses de gaze passées sur la peau de la gorge, de la nuque, des avant-bras et des poignets

Dispositif utilisé :

Figure 20 : dispositif conçu pour la détection olfactive directement à l'aéroport

(A) Vu de l'extérieur : la personne à tester entre dans un des trois espaces de test, puis tend les échantillons via une trappe (B) dans la pièce où les échantillons sont préparés dans des cannettes (C) et sentis par les chiens (D). Cette expérimentation se fait en triple aveugle



Races de chiens utilisées (effectifs) :

Labrador Retriever (3),

Berger Blanc Suisse (1)

Lors de l'essai en situation réelle sur les passagers débarquant à l'aéroport, les valeurs de sensibilité et de spécificité n'ont pas pu être calculées du fait de la faible prévalence (0,47%) de l'infection par le virus SARS-CoV-2. Un seul échantillon était positif à la RT-PCR et n'a pas été marqué par les chiens.

Les chercheurs remarquent également que les chiens détectent moins bien le variant alpha que la forme non mutée initiale. Les variants présentent par définition des caractéristiques différentes du virus initial : en s'éloignant génétiquement de celui-ci par des mutations, il est possible que les processus métaboliques lors d'infection changent, et donc les VOCs émis également. La formation des chiens doit donc être réactualisée au fil des évolutions du virus.

- *Etude de (Angeletti et al., 2021), Italie (University Hospital Campus Bio-medico)*

Sensibilité : 88%

Spécificité : 89%

Recrutement des sujets : patients de l'hôpital universitaire de Rome

Contrôles positifs : patient hospitalisés au centre Covid-19 de l'hôpital universitaire de Rome

Contrôles négatifs : patients du département de Médecine interne de l'hôpital universitaire de Rome

Il n'est pas précisé si un test de dépistage est réalisé.

Obtention des échantillons : compresses placées sous les aisselles du patient pendant 5 minutes puis mises dans un bocal en verre

Dispositif utilisé :

Figure 21 : dispositif utilisé (Angeletti et al., 2021)



Races de chiens utilisées (effectifs) :

Berger belge (1)

Berger allemand (2)

- *Bilan et discussion sur les tests de détection sur la sueur :*

Tableau 12 : Bilan sur les tests de détection olfactive canine sur la sueur et respect des critères fixés par l'OMS pour les tests de dépistage (sensibilité d'au moins 80% et spécificité d'au moins 90%). En grisé : critères non respectés

Etude	Sensibilité	Spécificité	Critères remplis	OMS
(Grandjean et al., 2022)	97%	91%	OUI	
(Devillier et al., 2022)	89,6%	83,9%	NON	
(Hag-Ali et al., 2021)	83,3%	99,2%	NON	
(Maia et al., 2021a)	95 à 100%	Inconnu	Inconnu	(manque de valeur de

			spécificité)
(Guest <i>et al.</i> , 2022)	82 à 94 % selon les chiens	76 à 92 % selon les chiens	NON
(Mancilla-Tapia <i>et al.</i> , 2022)	58 à 80%	69 à 88 %	NON
(Sarkis <i>et al.</i> , 2022)	100%	97,1%	OUI
(Kantele <i>et al.</i> , 2022)	92%	91%	OUI
(Angeletti <i>et al.</i> , 2021)	88%	89%	NON

Le choix de la sueur est intéressant, car le prélèvement est facile à mettre en œuvre, peu invasif, et réputé peu contaminant pour les manipulateurs. Les tests de trois études remplissent les critères fixés par l'OMS (sensibilité de 80% et spécificité de 90%).. Le nombre d'échantillons à tester en cas d'application à la vie réelle pouvant se révéler important, il faut des chiens avec de bonnes capacités olfactives, mais également avec des capacités de concentration et aimant travailler.

On remarque une variabilité dans les méthodes de récolte des échantillons.

a. Caractéristiques du test par olfaction des masques faciaux usagés

- *Etude de (Eskandari et al., 2021), Iran (University of Medical Science)*

Sensibilité : 86%

Spécificité : 92,9%

Recrutement des sujets : patients de l'hôpital de Tehéran

Contrôles positifs : patients avec un test RT-PCR SARS-CoV-2 positif

Contrôles négatifs : patient avec un test RT-PCR SARS-CoV-2 négatif

Obtention des échantillons : masques chirurgicaux et vêtements (t-shirts) portés pendant 24h

Dispositif utilisé : non renseigné

Races de chiens utilisées (effectifs) :

Labrador Retriever (1)

Golden Retriever (1)

Border Collie (1)

Dans cette étude, il n'est pas spécifié l'usage exact qui est fait des T-shirts et des masques : sont-ils sentis ensemble ? Séparément ? L'échantillon peut être considéré comme l'air expiré avec les masques, mais aussi comme la sueur avec les t-shirts.

- *Etude de (De villier et al., 2022), France (Hôpital Foch / Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort)*

Sensibilité : 83.1% (IC 95 [73.2 ; 89.9]%)

Spécificité : 88.6% (IC 95 [83.3% ; 92.4]%)

Recrutement des sujets : patients présentés au service des urgences, personnel de l'hôpital.

Un test rRT-PCR est effectué pour tous les patients se présentant aux urgences, les personnes cas-contact, et le personnel s'occupant de personnes positives au SARS-CoV-2. Aucun test de laboratoire pour détecter une infection au SARS-CoV-2 n'est obligatoire pour les personnes vaccinées ne présentant pas de symptômes.

Contrôles positifs : personnes présentant un test rRT-PCR SARS-CoV-2 positif .

Contrôles négatifs : personnes sans symptômes évocateurs de SARS-CoV-2 :

-avec un test rRT-PCR SARS-CoV-2 négatif pour les individus se présentant ou urgences, non vaccinés ou cas-contact

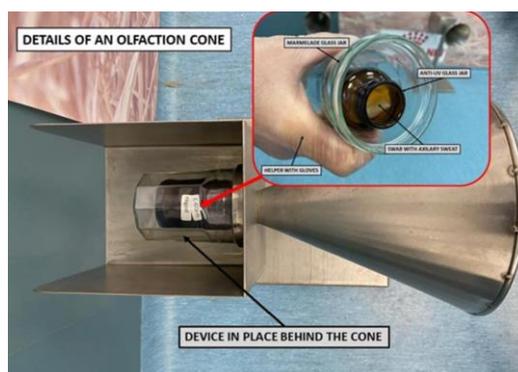
- personnes vaccinées contre le SARS-CoV-2 (pas de vérification par test de dépistage).

En cas de suspicion d'une infection par le virus SARS-CoV2 ancienne chez une personne sans symptôme, un test sérologique est pratiqué. S'il revient positif, l'individu est exclu de l'étude

Obtention des échantillons : masque chirurgical de trois couches porté pendant 10 min

Dispositif utilisé : Même dispositif que (Grandjean et al., 2020)_

Figure 22 : dispositif utilisé (Devillier *et al.*, 2022)



Races de chiens utilisées (effectifs) :

Malinois (5)

Groenendal (1)

Berger hollandais (1)

Dans cette étude, il n'y a pas de différence statistique entre l'usage de masques usagés et de sueur (Test de McNemar : $P=0,999$). Les chiens détectent aussi bien les personnes infectées par le SARS-CoV-2 sur les échantillons de sueur que sur les masques faciaux usagés.

- *Bilan sur les tests de détection sur masques*

Tableau 13 : Bilan sur les tests de détection olfactive canine sur les masques usagés et respect des critères fixés par l'OMS pour les tests de dépistage (sensibilité d'au moins 80% et spécificité d'au moins 90%). En grisé : critères non respectés

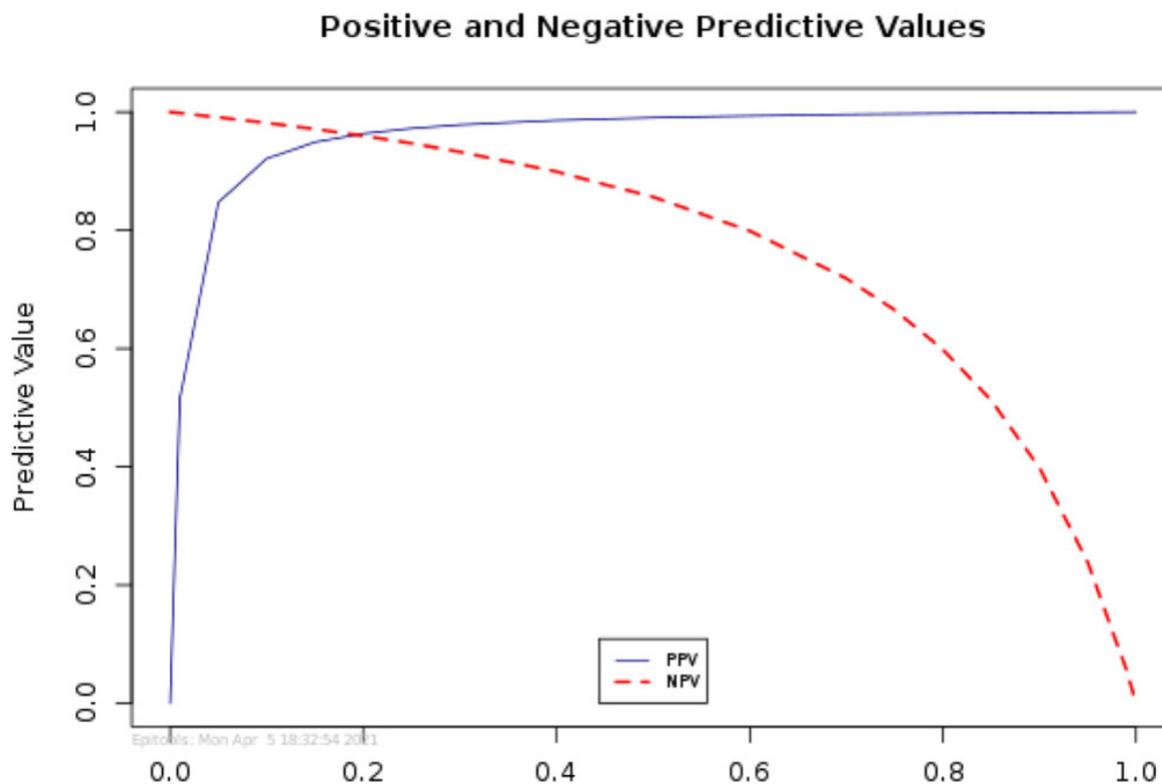
Etudes	Sensibilité	Spécificité	Critères de l'OMS remplis
(Eskandari <i>et al.</i> , 2021)	86%	92,9%	OUI
(Devillier <i>et al.</i> , 2022)	83,1%	88,6%	NON

Les masques présentent comme avantage d'être moins contraignants à obtenir que les échantillons de sueur..

b. Mise en perspective des résultats au vu de la situation épidémiologique : VPP et VPN

Comme exposé précédemment, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative indiquent respectivement la confiance que l'on peut avoir dans un résultat positif ou négatif : elles dépendent de la prévalence de l'infection. Ces sont des valeurs extrinsèques aux tests, mais qui sont essentielles pour élaborer une stratégie d'utilisation de ces derniers.

Figure 23 : Evolution des valeurs prédictives positive et négative de la détection olfactive canine sur sueur (SEN=83,3% SPE=99,2%) en fonction de la prévalence supposée de l'infection par le SARS-CoV-2 ((Hag-Ali *et al.*, 2021)



La situation épidémiologique causée par le SARS-CoV-2 (faible prévalence globale dans un contexte pandémique) et les caractéristiques des tests (sensibilité élevée) les rend intéressants pour un dépistage en masse de première intention : on peut avoir confiance en un résultat négatif, et les personnes ayant un résultat positif peuvent subir un deuxième test, par RT-PCR par exemple, pour confirmer ou infirmer leur statut infectieux.

Ainsi, dans leur article, Hag-Ali *et al.* font état de valeurs de prévalence de l'infection par le SARS-CoV-2 estimée à 2% en Asie et à 0,7 % en Afrique (Hag-Ali *et al.*, 2021). Début décembre 2022, la prévalence en France est de 0,6% (GOUVERNEMENT FRANCAIS, 2022).

Tableau 14 : sensibilité, spécificité, VPP et VPN des différents tests de détection par olfaction canine pour différentes prévalences

Etude	Sensibilité (en %)	Spécificité (en %)	Prévalence => VPP	Prévalence => VPN
(Essler <i>et al.</i> , 2021)	68	99	0,1% => 7%	0,1% => 100%
URINE			1% => 41%	1% => 100%
			5% => 79%	5% => 98%

			10% => 89%	10% => 97%
			15% => 93%	15% => 95%
(Jendryn <i>et al.</i> , 2020) SALIVE	82,63	96,35	0,1% => 2%	0,1% => 100%
			1% => 19%	1% => 100%
			5% => 55%	5% => 99%
			10% => 72%	10% => 98%
			15% => 80%	15% => 97%
(Grandjean <i>et al.</i> , 2020) SUEUR	97	91	0,1% => 1%	0,1% => 100%
			1% => 10%	1% => 100%
			5% => 37%	5% => 100%
			10% => 55%	10% => 100%
			15% => 66%	15% => 99%
(Devillier <i>et al.</i> , 2022) MASQUES FACIAUX USAGES	83,1	88,6	0,1% => 1%	0,1% => 100%
			1% => 7%	1% => 100%
			5% => 28%	5% => 99%
			10% => 45%	10% => 98%
			15% => 57%	15% => 97%
(Hag-Ali <i>et al.</i> , 2021) SUEUR	83,3	99,2	0,1% => 9%	0,1% => 100%
			1% => 52%	1% => 100%
			5% => 85%	5% => 99%
			10% => 92%	10% => 98%
			15% => 93%	15% => 95%
(Vesga <i>et al.</i> , 2020) OLFACTION DIRECTE	Entre 35,3 et 88,2	Entre 90,6 et 97,7	0,1% => entre 0,3 et 4%	0,1% => 100%
			1% => entre 3 et 28 %	1% => entre 99 et 100%
			5% => entre 16 et 67%	5% => entre 96 et 100%
			10% => entre 29 et 81%	10% => entre 92 et 99%
			15% => entre 39 et 88%	15% => entre 88 et 98%

(Sarkis <i>et al.</i> , 2022) SUEUR	100	97,1	0,1% => 4% 1% => 26% 5% => 64% 10% => 79% 15% => 86%	0,1% => 100% 1% => 100% 5% => 100% 10% => 100% 15% => 100%
(Guest <i>et al.</i> , 2022) SUEUR	Entre 82 et 94	Entre 76 et 92	0,1% => entre 0,3 et 1,1% 1% => entre 3 et 11% 5% => entre 15 et 39% 10% => entre 27 et 57% 15% => entre 37 et 68%	0,1% => 100% 1% => 100% 5% => entre 98 et 100% 10% => entre 97 et 100% 15% => entre 95 et 98%
(Kantele <i>et al.</i> , 2022) SUEUR	92	91	0,1% => 1% 1% => 10% 5% => 35% 10% => 53% 15% => 65%	0,1% => 100% 1% => 100% 5% => 100% 10% => 99% 15% => 99%
(Eskandari <i>et al.</i> , 2021) MASQUES	86	92,9	0,1% => 1% 1% => 10% 5% => 37% 10% => 55% 15% => 66%	0,1% => 100% 1% => 100% 5% => 99% 10% => 98% 15% => 97%

En France, la prévalence maximale observée depuis le début de la pandémie était de l'ordre de 4% en janvier 2022 ((GOUVERNEMENT FRANCAIS, 2022). Nous sommes dans une situation où la VPN est élevée (entre 96 et 100%) et la VPP faible. Le test par olfaction canine a donc une place en test de dépistage de première intention, avec une fiabilité élevée des résultats négatifs, mais une fiabilité faible des résultats positifs. Les individus positifs au test par olfaction canine devront être testés par un test plus spécifique, comme le test RT-PCR. Ce dernier test est celui dont la spécificité est la plus élevée à ce jour (99%).

C. Détection olfactive canine et biosécurité

a. Contamination du chien par le virus SARS-CoV-2

Deux chiens appartenant à des foyers dont au moins une personne présentait un test rRT-PCR positif pour le SARS-CoV-2 ont été testés positifs par test rRT-PCR sur écouvillon nasopharyngé à Hong-Kong. Des anticorps étaient présents chez les deux chiens. La contamination peut donc se faire dans le sens humain-chien, mais il n'est pas encore établi si les chiens sont contagieux entre eux ou si une contamination du chien vers les humains est possible (Sit *et al.*, 2020). Une étude sérologique réalisée sur 9 chats et 12 chiens dont les propriétaires étaient atteints du Covid-19 n'a révélé aucune infection des animaux (Temmam *et al.*, 2020).

Dans les études précédentes, aucun chien n'a été rapporté comme symptomatique après les expériences. Seule l'équipe de (Eskandari *et al.*, 2021) a procédé à des tests rRT-PCR sur les chiens, revenus tous négatifs.

b. Mesures de biosécurité dans les différentes études

Ces mesures, présentées dans le tableau suivant, visent à protéger les patients, les préleveurs, les manipulateurs des échantillons, les maîtres-chiens et les chiens.

Tableau 15 : Mesures de biosécurité prises dans les différentes études

	Protection du préleveur	Désinfection de l'extérieur des contenants	Température de stockage (degrés Celsius)	Dénaturation des échantillons testés positifs par PCR avant de les présenter aux chiens	Attente systématique avant de faire sentir les échantillons aux chiens	Port de gants pour manipuler les échantillons
(Grandjean <i>et al.</i> , 2020)	Oui	Oui	-20	Non	Non	Oui
(Devillier <i>et al.</i> , 2022)	Oui	Oui	+4	Non	Oui, 72h	Oui
(Jendry <i>et al.</i> , 2020)	Oui	Oui	+4	Oui, pour les patients positifs	Non	Non renseigné
(Mancilla-Tapia <i>et al.</i> , 2022)	Oui	Non	+18	Non	Non	Oui
(Essler <i>et al.</i> , 2021)	Non renseigné	Non renseigné	-20	Urine : oui Salive : oui	Non	Non
(Grandjean <i>et al.</i> , 2022)	Oui	Oui	Alfort : +18 Beyrouth : +6	Non	Oui, 24h	Oui
(Maia <i>et al.</i> , 2021a)	Oui	Non	Dans une glacière, température non précisée	Non	Oui, une semaine	Non renseigné
(Guest <i>et al.</i> , 2022)	Pas de préleveur : le	Non	-20	Non	Non	Oui

	patient emballe lui-même les échantillons et les place dans des sacs					
(Sarkis <i>et al.</i> , 2022)	Non renseigné	Oui	+6	Non	Non	Oui
(Kantele <i>et al.</i> , 2022)	Pas de pré- veur : le patient emballe lui-même les échantillons et les place dans des sacs/ bocaux	Non	Entre 21 et 23	Non	Non	Oui
(Angeletti <i>et al.</i> , 2021)	Non renseigné	Non	4	non	non	Non renseigné
(Eskandari <i>et al.</i> , 2021)*	Non renseigné	Non	Non renseigné	Non	Non *	Oui

*Dans cette étude, les chiens sont testés par RT-PCR pour une infection par le SARS-CoV-2 avant et après les expériences, et subissent une quarantaine de deux semaines en amont et en aval. Le personnel était aussi testé régulièrement. Aucune contamination humaine ou animale n'a été rapportée lors de l'expérience

D. La détection olfactive canine : nouveau « gold standard » ?

Nous avons vu en première partie les difficultés pour connaître la sensibilité et la spécificité du test rRT-PCT au SARS-CoV-2 : considéré souvent par défaut comme un « gold standard », il lui est accordé à tort une sensibilité et une spécificité de 100%. Dans de nombreuses études, c'est lui qui détermine le statut infecté ou non d'un individu.

(Hag-Ali *et al.*, 2021) ont montré en utilisant une analyse bayésienne de classes latentes que la sensibilité du test par olfaction canine sur écouvillons nasopharyngés est de 89% (IC 95 [65–99]%) tandis que la sensibilité du test RT-PCR est de 73% (IC95 [38–99]%). Les valeurs de spécificité des deux tests sont toutes deux de 99% (IC 95 [99–100]%). La valeur *p* ne permet pas de conclure à des différences de sensibilité et de spécificité entre tests par olfaction canine et rRT-PCR.

Plus qu'espérer trouver un nouveau gold standard, il convient d'utiliser à bon escient les moyens diagnostiques dont nous disposons pour élaborer une stratégie qui donnera avec certitude le statut d'un patient vis-à-vis de l'infection par le SARS-CoV-2 : le « gold standard » n'est pas un test unique, mais bien une combinaison des différents tests existants à optimiser en fonction de la situation pour aboutir avec certitude au statut infecté ou non d'un patient.

3. Enjeux de la détection canine de l'infection par le virus SARS-CoV-2

A. Enjeux de santé

Il est important d'isoler au plus vite les individus infectés pour éviter la propagation du virus : la rapidité d'obtention des résultats est donc capitale. Avec un test RT-PCR, ce délai est de l'ordre d'un jour, avec des variations en fonction des disponibilités des laboratoires (personnels, disponibilité des réactifs notamment).

B. Enjeux économiques

a. Coût d'un test RT-PCR

- *En France métropolitaine*

Auparavant intégralement remboursés par la sécurité sociale, les tests de dépistage sont à la charge du patient depuis le 15 octobre 2021 sauf présentation d'un justificatif (justificatif de vaccination, ordonnance d'un professionnel de santé, personnes/cas contacts identifiés par l'assurance maladie par exemple). En France métropolitaine, le tarif de référence d'un test rRT-PCR est de 43,89 euros (Service public, 2022).

- *A l'étranger*

Nous avons la chance en France d'avoir un système de sécurité sociale qui rembourse les tests de dépistage sous certaines conditions et qui fixe des tarifs. Dans certains pays, la tarification est libre et sans prise en charge de la part de l'état ou des assurances.

Figure 24 : coût moyen d'un test RT-PCR de l'infection au SARS-CoV-2 dans différents pays (d'après une étude interne menée par l'assurance April ; coût moyen d'un test RT PCR effectué en laboratoire par un infirmier avec résultats sous 24h)



b. Coût des tests antigéniques

- *Autotest supervisé*

Le prix des autotests sous supervision d'un professionnel de santé est en France métropolitaine de 3,35 euros ou 5,20 euros s'il s'agit d'un autotest destiné et conçu pour les enfants (Service public, 2022).

- *Test antigénique réalisé par un professionnel de santé*

Les prix varient en fonction du professionnel de santé réalisant le test, et en fonction du moment où il est réalisé (surcoût le dimanche en pharmacie) (Service public, 2022).

Tableau 16 : prix des tests antigéniques réalisés par un professionnel de santé en France (Service public, 2022)

	Pharmacien	Laboratoire de Biologie médicale	Infirmier	Médecin	Sage-femme	Chirurgien-dentiste	Masseur-Kiné
Tarif en cabinet / officine	Semaine : 20 € Dimanche : 25 €	18,02 €	21,54 €	41,11 € (coût de consultation inclus)	41,11 € (coût de consultation inclus)	21,10 €	20,93 €
Tarif à domicile			25,01 €				25,45 €

L'équipe Nosaïs est une équipe pluridisciplinaire composée de vétérinaires, de médecins, de cynotechniciens et de biologistes ayant pour objectif d'étudier et de développer les applications de l'olfaction canine dans le dépistage de maladies. Elle propose en France d'utiliser des chiens de travail déjà présents dans les institutions privées ou publiques (police, gendarmerie, douanes...) et d'ajouter la détection olfactive du SARS-CoV-2 à leurs compétences. Le coût est donc minimal.

L'acceptation du chien par le patient et le personnel médical est un enjeu de taille également.

4. Synthèse comparative détection entre olfaction canine et test RT-PCR

Nous avons vu précédemment les difficultés pour déterminer la sensibilité et la spécificité du test rRT-PCR.

Dans les études précédentes, valeurs de sensibilité tous prélèvements confondus sont comprises entre 68% et 100% pour la détection olfactive canine (en excluant de l'étude de (Mancilla-Tapia *et al.*, 2022) et un chien de l'étude de (Vesga *et al.*, 2020)). La spécificité est comprise entre 76 % et 99,2%.

Tableau 17 : synthèse comparative détection entre olfaction canine et test RT-PCR

	Avantages	Inconvénients
RT-PCR Sensibilité : entre 73 (Hag-Ali <i>et al.</i> , 2021) et 92 % (Haute Autorité de santé, 2021)% Spécificité 99% (Hag-Ali <i>et al.</i> , 2021)	Technique de laboratoire reproductible Test de référence pour certaines formalités administratives	Variabilité du préleveur Coût élevé Attente des résultats Désagréable pour écouvillon nasopharyngé Coût environnemental : matériel à usage unique,

		production des réactifs
Détection par olfaction canine Sensibilité entre 68 et 100% Spécificité entre 76 et 99,2%	Peu invasif Coût limité Instantané Accessible facilement avec le déploiement d'unités mobiles	Temps de formation des chiens (3 à 4 semaines) Sélection précoce des chiens pour garantir une homogénéité de performances entre chiens Nécessité de formation et de personnel compétent en nombre suffisant (maîtres-chiens, formateurs) Peur des chiens, (dans le cas de la détection directe) Préventions du personnel médical vis-à-vis des capacités des chiens à faire

5. Place de la détection olfactive canine dans l'arsenal de dépistage existant

A. Complémentarité des différents tests

Avec des projections de prévalence larges de 0,1 % à 5%, la Valeur Prédictive Négative, qui représente la confiance que l'on peut avoir dans un résultat négatif est élevée (entre 96 et 100%). C'est une valeur clef dans une stratégie de dépistage de masse. En effet, le but est d'écarter les individus non infectés avec confiance. La VPP dans les conditions épidémiologiques actuelle reste faible. Il est donc nécessaire de tester les individus marqués positifs par les chiens avec un test plus spécifique, comme le test RT-PCT (spécificité de 99%) Les individus marqués comme positifs par les chiens seront ensuite testés par RT-PCR.

B. Proposition de démarches de dépistage intégrant la détection olfactive canine

Un guide de formation et de validation pour la détection de l'infection par le virus SARS-CoV-2 a été validé par l'équipe Nosaïs à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Ce guide permet une même formation pour les chiens à utiliser, et donc une garantie de leurs performances. Nous avons vu précédemment que cette formalisation de l'entraînement était capitale pour espérer des résultats fiables et reproductibles entre les différentes équipes. Cette formation dure 3 à 4 semaines, et porte sur les échantillons axillaires et les masques faciaux usagés. Pour former les chiens, il est nécessaire d'avoir un leurre (fourni par l'institut Pasteur dans le cadre du projet Nosaïs), des cas positifs certains et des cas négatifs certains.

Plusieurs institutions utilisant déjà des chiens pourraient être impliquées en France: la police nationale, la sûreté ferroviaire, la gendarmerie, les Services départementaux d'Incendie et de Secours, les Douanes, l'armée, l'administration pénitentiaire, les associations de clubs canins ou

encore des sociétés privées travaillant dans la détection olfactive. L'idée est de s'appuyer sur des chiens travaillant déjà en détection olfactive, et d'ajouter la détection de l'infection au SARS-Cov-2 à leur panel de compétences.

a. Dépistage immédiat en clusters ou institutions à risque

En cas de clusters ou dans des institutions à risque, comme dans les services dédiés aux soins des patients malades du Covid-19, le dépistage régulier permet rapidement une identification des personnes infectées et leur isolement en attendant la confirmation par test RT-PCR en laboratoire. L'isolement ciblé permet de maintenir une activité pour les personnes testées négatives.

b. Dépistage immédiat aux frontières

Le dépistage par détection olfactive canine dans les aéroports a déjà été essayé dans certains pays comme la Finlande. Il permet de s'assurer du statut infectieux des passagers avant leur entrée sur le territoire, et de limiter une éventuelle propagation.

Figure 25 : stratégie d'après (Guest et al., 2022)

Hypothèses préalables : sensibilité et spécificité de la rRT-PCR de 100%, sensibilité de 90% et spécificité de 89% pour les chiens, prévalence de l'infection par le virus SARS-CoV-2 de 1%

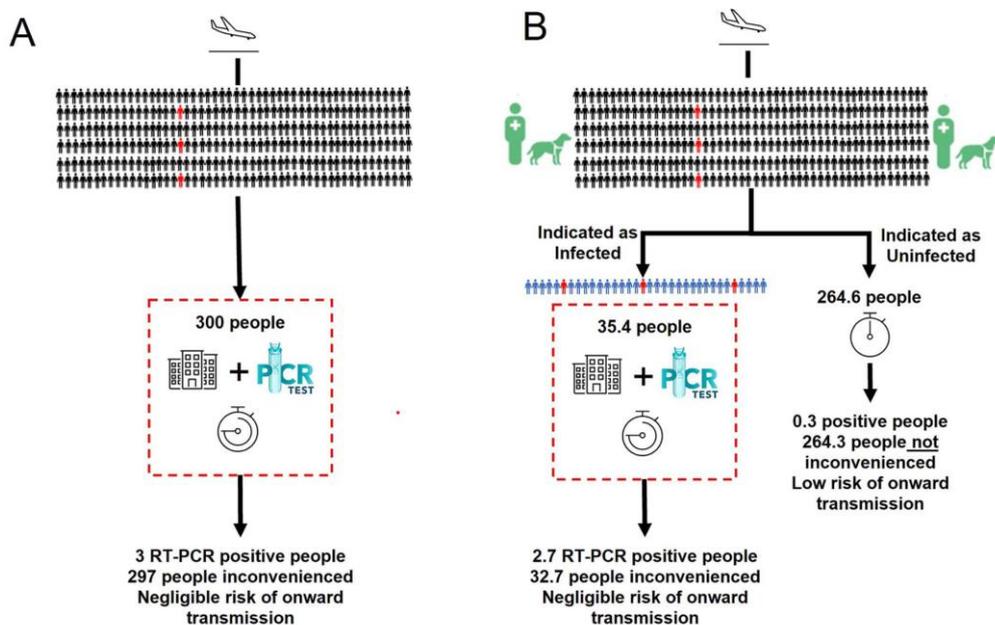
(A) un type de stratégie mis en place précédemment au Royaume-Uni pour les pays estimés à risque de SARS-CoV-2 par le gouvernement et pour les personnes non vaccinées : tests RT-PCR et quarantaine de 10 jours en cas de résultat positif.

(B) Stratégie possible en utilisant la détection olfactive canine

VP : rouge

VN : noir

FN : bleu



La détection olfactive canine est moins invasive, et plus rapide qu'un test rRT-PCR dont les résultats mettent au minimum plusieurs heures à jours. De plus, le coût de la stratégie B est moindre. Le même type de stratégie peut être déployé en zone portuaire, pour le personnel des cargos ou encore dans le cas des croisières avant une escale.

c. Dépistage programmé ou permanents en institutions

La première vague d'infection au SARS-CoV-2 a frappé durement les EHPAD avec environ 30 000 décès et un isolement de nos aînés. Le dépistage peut-être mal vécu par les patients de par son invasivité, tandis que les chiens, déjà utilisés dans nombre de ces établissements, sont perçus positivement dans l'ensemble et sont facteur de lien social. Pour les institutions disposant déjà d'un chien d'assistance, il serait possible de le former à la détection de l'infection par le SARS-CoV-2. Dans le cadre des EHPAD, les chiens pourraient aussi être utilisés pour détecter une éventuelle infection des visiteurs, évitant ainsi l'isolement des pensionnaires.

Les écoles sont également des institutions à risque de transmission élevé : les gestes barrières et les équipements de protections individus sont difficiles à faire respecter par les plus petits. Les plus jeunes ne sont pas à même de comprendre l'importance du dépistage, et l'invasivité des prélèvements nasopharyngés est un frein tant pour les enfants que pour les parents. Les chiens pourraient alors intervenir de manière occasionnelle, avec des séances de dépistage programmées. Le dépistage peut être fait sur place avec la mise en place d'unités mobiles de tests olfactifs canins, comme cela existe déjà aux Emirats arabes unis (utilisation de sueur ou de masques usagés).

Figure 26 : exemple d'unité mobile de tests olfactifs canins aux Emirats-Arabes unis (source : archive Nosais)



Le dépistage occasionnel peut être étendu à des municipalités, ou encore à des entreprises privées.

d. Dépistage pré-manifestation/événement/spectacle

La reprise des événements culturels et festifs avec les regroupements de personnes qu'ils entraînent favorise le risque de propagation du virus. Le dépistage à l'entrée de ces événements permettrait d'isoler les personnes considérées comme positives par les chiens. La faible VPP de le

détection olfactive canine impose toutefois de tester les personnes marquées comme positives par les chiens avec un test ayant une plus grande spécificité et donc une plus grande VPP comme le test rRT-PCR. Ce tri à l'entrée permet d'éviter les contaminations. . La VPN de la détection olfactive est satisfaisante pour avoir confiance dans les résultats négatifs obtenus

Conclusion

La détection olfactive canine est un test qui a sa place dans l'arsenal de détection de l'infection au SARS-CoV-2. Sa sensibilité et sa spécificité comparables au test RT PCR ainsi sa rapidité pour tester un nombre important de personnes sans temps d'attente des résultats, son moindre coût économique et écologique, sont des avantages de choix par rapport aux autres tests de laboratoire proposés. Elle a pleinement son rôle à jouer dans la détection de l'infection au SARS-CoV-2 en complément des autres méthodes.

La France n'a pas su saisir l'opportunité d'intégrer l'olfaction canine en routine. L'avenir de la détection olfactive canine s'annonce toutefois prometteur. Le défi sera de convaincre le personnel médical et les décideurs politiques d'intégrer la détection olfactive canine à l'arsenal de dépistage de certaines maladies, comme le cancer de la vessie sur lequel l'équipe Nosaïs travaille actuellement.

Liste des références bibliographiques

- ALIFANO M., ALIFANO P., FORGEZ P., IANNELLI A. (2020) Renin-angiotensin system at the heart of COVID-19 pandemic. *Biochimie* 174, 30-33
- ANGELETTI S., TRAVAGLINO F., SPOTO S., *et al.* (2021) COVID-19 sniffer dog experimental training: Which protocol and which implications for reliable identification? *J Med Virol* 93(10), 5924-5930
- ANGLE T.C., PASSLER T., WAGGONER P.L., *et al.* (2015) Real-Time Detection of a Virus Using Detection Dogs. *Front Vet Sci* 2, 79
- ASSURANCE MALADIE M. (2022) Les tests antigéniques du SARS-CoV-2. In *Ameli*. [<https://www.ameli.fr/assure/covid-19/tester-alerter-protéger-comprendre-la-strategie-pour-stopper-l-epidemie/les-tests-de-depistage-du-covid-19/les-tests-antigeniques-du-sars-cov-2>] (consulté le 23/10/2022).
- BENET J.J., DUFOUR B., TOMA B. *et al.* (2018) *Epidémiologie appliquée à la lutte contre les maladies animales transmissibles majeures*, 4^e éd., Maisons-Alfort., AEEMA
- BERNA A.Z., AKAHO E.H., HARRIS R.M., *et al.* (2021) Reproducible Breath Metabolite Changes in Children with SARS-CoV-2 Infection. *ACS Infect. Dis.* 7(9), 2596-2603
- BOMERS M.K., VAN AGTMAEL M.A., LUIK H., *et al.* (2012) Using a dog's superior olfactory sensitivity to identify *Clostridium difficile* in stools and patients: proof of principle study. *BMJ* 345, e7396
- BOMERS M.K., VAN AGTMAEL M.A., LUIK H., VANDENBROUCKE-GRAULS C.M.J.E., SMULDERS Y.M. (2014) A detection dog to identify patients with *Clostridium difficile* infection during a hospital outbreak. *J Infect* 69(5), 456-461
- BOSCHAT C., PÉLOFI C., RANDIN O., *et al.* (2002) Pheromone detection mediated by a V1r vomeronasal receptor. *Nat Neurosci* 5(12), 1261-1262
- BRYCE E., ZURBERG T., ZURBERG M., SHAJARI S., ROSCOE D. (2017) Identifying environmental reservoirs of *Clostridium difficile* with a scent detection dog: preliminary evaluation. *J Hosp Infect* 97(2), 140-145
- BUCK L., AXEL R. (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65(1), 175-187
- CHAMS N., CHAMS S., BADRAN R., *et al.* (2020) COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health* 8,383
- CHAUHAN D.T. (2021) Explaining the Ct value (Threshold Cycle) of qPCR. In *Genetic Education*. [<https://geneticeducation.co.in/explaining-the-ct-value-threshold-cycle-of-qpcr/>] (consulté le 20/10/2022).
- COLI A., STORNELLI M.R., GIANNESI E. (2016) The dog vomeronasal organ: a review. *Dog Behavior* 2(1), 24-31
- 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
- DEMİRBAŞ Y.S., SAREYYÜPOĞLU B., ÖZTÜRK H., *et al.* (2021) The role of bio-detection dogs in prevention and diagnosis of infectious disease: A systematic review. , *Ankara Univ Vet Fak Derg*, 68, 185-192
- DEVILLIER P., GALLET C., SALVATOR H., *et al.* (2022) Biomedical detection dogs for the identification of SARS-CoV-2 infections from axillary sweat and breath samples. *J. Breath Res.* 16(3), 037101
- ESKANDARI E., AHMADI MARZALEH M., ROUDGARI H., *et al.* (2021) Sniffer dogs as a screening/diagnostic tool for COVID-19: a proof of concept study. *BMC Infect Dis* 21(1), 243
- 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

- FANG Y., ZHANG H., XIE J., *et al.* (2020) Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 296(2), E115-E117
- FISCHER-TENHAGEN C., THEBY V., KRÖMKER V., HEUWIESER W. (2018) Detecting *Staphylococcus aureus* in milk from dairy cows using sniffer dogs. *J Dairy Sci* 101(5), 4317-4324
- GAILLARD I., ROUQUIER S., GIORGI D. (2004) Olfactory receptors. *Cell Mol Life Sci* 61(4), 456-469
- GOUVERNEMENT FRANCAIS (2022) Tableau de bord COVID-19. In *Gouvernement.fr*. [<https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/carte-et-donnees>] (consulté le 13/12/2022)
- GORDON R.T., SCHATZ C.B., MYERS L.J., *et al.* (2008) The Use of Canines in the Detection of Human Cancers. *J Altern Complement Med*, 14(1), 61-67
- 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., ELIE C., GALLET C., *et al.* (2022) Diagnostic accuracy of non-invasive detection of SARS-CoV-2 infection by canine olfaction. *PLoS One* 17(6), e0268382
- GRASSIN-DELYLE S., ROQUENCOURT C., MOINE P., *et al.* (2021) Metabolomics of exhaled breath in critically ill COVID-19 patients: A pilot study. *EBioMedicine* 63, 103154
- GUEST C., PINDER M., DOGGETT M., *et al.* (2019) Trained dogs identify people with malaria parasites by their odour. *Lancet Infect Dis* 19(6), 578-580
- GUEST C., DEWHIRST S.Y., LINDSAY S.W., *et al.* (2022) Using trained dogs and organic semi-conducting sensors to identify asymptomatic and mild SARS-CoV-2 infections: an observational study. *J Travel Med* 29(3), taac043
- HAG-ALI M., ALSHAMSI A.S., BOEIJEN L., *et al.* (2021) The detection dogs test is more sensitive than real-time PCR in screening for SARS-CoV-2. *Commun Biol* 4(1), 686
- HARRISON A.G., LIN T., WANG P. (2020) Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol* 41(12), 1100-1115
- HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (2021) Méta-analyse de l'intérêt diagnostique des tests RT-PCR salivaires de détection du SARS-CoV-2., In *HAS Santé*, [https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237008/fr/meta-analyse-de-l-interet-diagnostique-des-tests-rt-pcr-salivaires-de-detection-du-sars-cov-2] (consulté le 13/10/2022)
- HEPPER P.G., WELLS D.L. (2006) Perinatal olfactory learning in the domestic dog. *Chem Senses* 31(3), 207-212
- HORVATH G., JÄRVERUD G. af K., JÄRVERUD S., HORVÁTH I. (2008) Human Ovarian Carcinomas Detected by Specific Odor. *Integr Cancer Ther* 7(2), 76-80
- HUANG E.S., O'GRADY M., BASU A., *et al.* (2010) The Cost-Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 33(6), 1269-1274
- ISLANDPUBDEV518 (2020) Ct Values Simplified: A Practical Guide for Researchers. [<https://bitesizebio.com/24581/what-is-a-ct-value/>] (consulté le 20/10/2022).
- JENDRNY P., SCHULZ C., TWELE F., *et al.* (2020) Scent dog identification of samples from COVID-19 patients - a pilot study. *BMC Infect Dis* 20(1), 536
- 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 Sci Int* 237, 112-118
- KANTELE A., PAAJANEN J., TURUNEN S., *et al.* (2022) Scent dogs in detection of COVID-19: triple-blinded randomised trial and operational real-life screening in airport setting. *BMJ Glob Health* 7(5), e008024
- KIRTIPAL N., BHARADWAJ S., KANG S.G. (2020) From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol* 85, 104502
- KOELLE K., MARTIN M.A., ANTIA R., LOPMAN B., DEAN N.E. (2022) The changing epidemiology of SARS-CoV-2. *Science* 375(6585), 1116-1121
- KOIVUSALO M., VERMEIREN C., YUEN J., *et al.* (2017) Canine scent detection as a tool to distinguish methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 96(1), 93-95

- KOKOCIŃSKA-KUSIAK A., WOSZCZYŁO M., ZYBALA M., *et al.* (2021) Canine Olfaction: Physiology, Behavior, and Possibilities for Practical Applications. *Animals* 11(8), 2463
- LEBLANC J.J., GUBBAY J.B., LI Y., *et al.* (2020) Real-time PCR-based SARS-CoV-2 detection in Canadian laboratories. *J Clin Virol* 128, 104433
- LOUGH F., PERRY J.D., STANFORTH S.P., DEAN J.R. (2017) Detection of exogenous VOCs as a novel in vitro diagnostic technique for the detection of pathogenic bacteria. *TrAC* 87, 71-81
- LV M., LUO X., ESTILL J., *et al.* (2020) Coronavirus disease (COVID-19): a scoping review. *Eurosurveillance* 25(15), 2000125
- MAIA R. de C.C., ALVES L.C., DA SILVA J.E.S., *et al.* (2021a) Canine Olfactory Detection of SARS-COV2-Infected Patients: A One Health Approach. *Front Public Health* 9, 647903
- MAIA R. de C.C., ALVES L.C., DA SILVA J.E.S., *et al.* (2021b) Canine Olfactory Detection of SARS-COV2-Infected Patients: A One Health Approach. *Front Public Health* 9, 647903
- MAIER A.G., MATUSCHEWSKI K., ZHANG M., RUG M. (2019) Plasmodium falciparum. *Trends Parasitol* 35(6), 481-482
- MANCILLA-TAPIA J.M., LOZANO-ESPARZA V., ORDUÑA A., *et al.* (2022) Dogs Detecting COVID-19 From Sweat and Saliva of Positive People: A Field Experience in Mexico. *Front Med* 9, 837053
- MANSBACH R.A., CHAKRABORTY S., NGUYEN K., *et al.* (2021) The SARS-CoV-2 Spike variant D614G favors an open conformational state. *Sci Adv* 7(16), eabf3671
- MATEUS J., GRIFONI A., TARKE A., *et al.* (2020) Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science* 370(6512), 89-94
- MAURER M., MCCULLOCH M., WILLEY A.M., HIRSCH W., DEWEY D. (2016) Detection of Bacteriuria by Canine Olfaction. *Open Forum Infect Dis* 3(2), ofw051
- MCCULLOCH M., JEZIERSKI T., BROFFMAN M., *et al.* (2006) Diagnostic accuracy of canine scent detection in early- and late-stage lung and breast cancers. *Integr Cancer Ther* 5(1), 30-39
- MENNELLA J.A., JOHNSON A., BEAUCHAMP G.K. (1995) Garlic Ingestion by Pregnant Women Alters the Odor of Amniotic Fluid. *Chem Senses* 20(2), 207-209
- MOSER E., MCCULLOCH M. (2010) Canine scent detection of human cancers: A review of methods and accuracy. *J Vet Behav* 5(3), 145-152
- MGODE G.F., COHEN-BACRIE S., BEDOTTO M., *et al.* (2015) Mycobacterium genotypes in pulmonary tuberculosis infections and their detection by trained African giant pouched rats. *Curr Microbiol* 70(2), 212-218
- OMS (2022) Suivi des variants du SARS-CoV-2. [<https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>] (consulté le 14/12/2022)
- PAVLOU A.K., TURNER A.P. (2000) Sniffing out the truth: clinical diagnosis using the electronic nose. *Clin Chem Lab Med* 38(2), 99-112
- QUIGNON P., RIMBAULT M., ROBIN S., GALIBERT F. (2012) Genetics of canine olfaction and receptor diversity. *Mamm Genome* 23(1-2), 132-143
- RAHBARI R., MORADI N., ABDI M. (2021) rRT-PCR for SARS-CoV-2: Analytical considerations. *Clin Chim Acta* 516, 1-7
- RUSZKIEWICZ D.M., SANDERS D., O'BRIEN R., *et al.* (2020) Diagnosis of COVID-19 by analysis of breath with gas chromatography-ion mobility spectrometry - a feasibility study. *EClinicalMedicine* 29, 100609
- SARKIS R., LICHAA A., MJAESS G., *et al.* (2022) New method of screening for COVID-19 disease using sniffer dogs and scents from axillary sweat samples. *J Public Health (Oxf)* 44(1), e36-e41
- SCORDATO D. (2021) Asymptomatic SARS-CoV-2 infection and CT lung lesions: how reliable is the hypothesised association? *BJR Open* 3(1), 20200068
- SEO I.-S., LEE H.-G., KOO B., *et al.* (2018) Cross detection for odor of metabolic waste between breast and colorectal cancer using canine olfaction. *PLoS One* 13(2), e0192629

- SERVICE PUBLIC (2022) Fin de la gratuité systématique des tests de dépistage le 15 octobre 2021. *In Service public*. [<https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15235>] (consulté le 18/10/2022).
- 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
- SONODA H., KOHNOE S., YAMAZATO T., *et al.* (2011) Colorectal cancer screening with odour material by canine scent detection. *Gut* 60(6), 814-819
- SUBALI A.D., WIYONO L., YUSUF M., ZAKY M.F.A. (2022) The potential of volatile organic compounds-based breath analysis for COVID-19 screening: a systematic review & meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 102(2), 115589
- SYANGTAN G., BISTA S., DAWADI P., *et al.* (2021) Asymptomatic SARS-CoV-2 Carriers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health* 8, 857374
- 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
- VESGA O., VALENCIA A.F., MIRA A., *et al.* (2020) Dog Savior: Immediate Scent-Detection of SARS-COV-2 by Trained Dogs (preprint). bioRxiv, [<https://europepmc.org/article/PPR/PPR178303>], (consulté le 17/10/2022)
- WEBER K.S., RODEN M., MÜSSIG K. (2016) Do dogs sense hypoglycaemia? *Diabet Med* 33(7), 934-938
- WILLIAMS H., PEMBROKE A. (1989) Sniffer dogs in the melanoma clinic? *Lancet* 1(8640), 734
- WILLIS C.M., BRITTON L.E., HARRIS R., WALLACE J., GUEST C.M. (2010) Volatile organic compounds as biomarkers of bladder cancer: Sensitivity and specificity using trained sniffer dogs. *Cancer Biomark* 8(3), 145-153
- WILSON C., CAMPBELL K., PETZEL Z., REEVE C. (2022) Dogs can discriminate between human baseline and psychological stress condition odours. *PLoS One* 17(9), e0274143
-

Annexes

Annexe 1 : correspondance entre le Ct obtenu par rRT-PCR et le Ct de référence selon les différents fabricants

Fournisseur	Dénomination de la trousse RT-PCR	Thermocycleur temps réel	Technique de référence : RT-PCR IP4 (CNR)		
			Excrétion virale significative Ct ≤ 33	Excrétion virale modérée voire très faible	
				Ct > 33	Ct ≥ 37
Abbott	ALINITY m SARS-COV-2 ASSAY (CE)	ALINITY	≤ 36	> 36	≥ 40
ABL (Advanced Biological Laboratories)	Combo2Screen SARS-CoV-2 Assay	QuantStudioTM 5 System	≤ 35	> 35	≥ 39
Altona DIAGNOSTIC France	RealStar®SARS-CoV-2 RT-PCR Kit 1.0	QuantStudioTM 5 System	≤ 33	> 33	≥ 37
BD & R-Biopharm	test VIASURE SARS-CoV-2 Gene S CerTest couplé au test RIDA®GENE SARS-CoV-2 Gene E R-Biopharm	BD MAX	≤ 34	> 34	≥ 37
Anatolia Genworks	Bosphore® Novel Coronavirus (2019-nCoV) Detection Kit	QuantStudioTM 5 System	≤ 32	> 32	≥ 35
BGI	Real-time fluorescent RT-PCR kit (2019-nCoV) version 1 (1 cible)	MGI	≤ 33	> 33	≥ 37
BGI	Real-time fluorescent RT-PCR kit (2019-nCoV) version 2 (2 cibles)	QuantStudioTM 5 System	≤ 34	> 34	≥ 37
BIOMAXIMA	SARS-CoV-2 Real Time PCR LAB-KIT Multiplex	QuantStudioTM 5 System	≤ 33	> 33	≥ 39
bioMérieux	ARGENE® SARS-COV-2 R-GENE®	QuantStudioTM 5 System	≤ 34	> 34	≥ 38
bioPerfectus technologies	COVID-19 Coronavirus Real Time PCR Kit	ABI 7500	≤ 32	> 32	≥ 37
BioSellal	Bio-T kit SRAS-CoV-2	ABI 7500 fast	≤ 30	> 30	≥ 38
BioSellal	Bio-T kit Covid-19	ABI 7500 fast	≤ 32	> 32	≥ 37
BioSellal	Bio-T kit TriStar Covid-19	ABI 7500	≤ 32	> 32	≥ 37
BioSewoom	Real-Q 2019-nCoV Detection Kit	ABI 7500	≤ 30	> 30	≥ 35
Biosynex / LifeRiver	Novel coronavirus (2019-nCoV) Real Time Multiplex RT-PCR kit	ABI 7500	≤ 33	> 33	≥ 37
careGENE	N-CoV RT-PCR kit	ABI 7500	≤ 30	> 30	≥ 35
Cepheid	Xpert® Xpress SARS-CoV-2	Genexpert	≤ 33	> 33	≥ 37

Fournisseur	Dénomination de la trousse RT-PCR	Thermocycleur temps réel	Technique de référence : RT-PCR IP4 (CNR)		
			Excrétion virale significative Ct ≤ 33	Excrétion virale modérée voire très faible	
				Ct > 33	Ct ≥ 37
MOBIDIAG	<i>Amplidiag COVID-19 kit</i>	BioRad CFX96	≤ 33	> 33	≥ 39
NovaTec Immundiagnostica Gmbh	<i>GSD NovaPrime</i>	ABI 7500	≤ 29	> 29	≥ 33
OPTIMedical	<i>OPTI SARS-CoV-2 RT-PCR Test</i>	LightCycler 480 Roche Diagnostics	≤ 29	> 29	≥ 34
Orgentec / SD Biosensor	<i>Standard M bCoV real-Time Detection</i>	LightCycler 480 Roche Diagnostics	≤ 28	> 28	≥ 36
Orgentec / Certest Biotec	<i>Viasure Real time PCR Detection kit</i>	QuantStudioTM 5 System	≤ 32	> 32	≥ 35
Orgentec / vircell	<i>SARS-COV-2 REALTIME PCR KIT</i>	LightCycler 480 Roche Diagnostics	≤ 33	> 33	≥ 37
PathoFinder / AirDiag	<i>RealAccurate Quadruplex Corona-plus PCR kit</i>	QuantStudioTM 5 System	≤ 33	> 33	≥ 37
R-Biopharm	<i>RIDA®GENE</i>	ABI 7500 fast	≤ 32	> 32	≥ 37
Roche Diagnostics	<i>cobas® SARS-CoV-2</i>	COBAS 6800	≤ 32	> 32	≥ 35
Sansure Biotech	<i>NOVEL CORONAVIRUS (2019-nCoV) BLUE DNA Companion</i>	QuantStudioTM 5 System	≤ 36	> 36	≥ 39
Servibio	<i>Vitassay qPCR SARS-CoV-2</i>	QuantStudioTM 5 System	≤ 34	> 34	≥ 38
SIEMENS	<i>FTD™ SARS-CoV-2</i>	QuantStudioTM 5 System	≤ 33	> 33	≥ 37
Theradiag Innovation for Biotechnologies	<i>amplicube Coronavirus SARS-CoV2</i>	LightCycler 480 Roche Diagnostics	≤ 34	> 34	≥ 37
Visiomed	<i>EasyNat (Ustar Biotechnologies)</i>	LightCycler 480 Roche Diagnostics	≤ 32	> 32	≥ 36
Wiratech	<i>3DMed 2019-nCoV par RT-qPCR</i>	ABI 7500	≤ 31	> 31	≥ 34
Wiratech	<i>ANDiS SARS-CoV2 et Grippe A/B</i>	ABI 7500	≤ 30	> 30	≥ 35
XABT	<i>Multiple Real-Time PCR Kit for Detection of 2019-nCoV</i>	ABI 7500	≤ 30	> 30	≥ 37

Fournisseur	Dénomination de la trousse RT-PCR	Thermocycleur temps réel	Technique de référence : RT-PCR IP4 (CNR)		
			Excrétion virale significative Ct ≤ 33	Excrétion virale modérée voire très faible	
				Ct > 33	Ct ≥ 37
MOBIDIAG	<i>Amplidiag COVID-19 kit</i>	BioRad CFX96	≤ 33	> 33	≥ 39
NovaTec Immundiagnostica GmbH	<i>GSD NovaPrime</i>	ABI 7500	≤ 29	> 29	≥ 33
OPTIMedical	<i>OPTI SARS-CoV-2 RT-PCR Test</i>	LightCycler 480 Roche Diagnostics	≤ 29	> 29	≥ 34
Orgentec / SD Biosensor	<i>Standard M bCoV real-Time Detection</i>	LightCycler 480 Roche Diagnostics	≤ 28	> 28	≥ 36
Orgentec / Certest Biotec	<i>Viasure Real time PCR Detection kit</i>	QuantStudioTM 5 System	≤ 32	> 32	≥ 35
Orgentec / vircell	<i>SARS-COV-2 REALTIME PCR KIT</i>	LightCycler 480 Roche Diagnostics	≤ 33	> 33	≥ 37
PathoFinder / AirDiag	<i>RealAccurate Quadruplex Corona-plus PCR kit</i>	QuantStudioTM 5 System	≤ 33	> 33	≥ 37
R-Biopharm	<i>RIDA®GENE</i>	ABI 7500 fast	≤ 32	> 32	≥ 37
Roche Diagnostics	<i>cobas® SARS-CoV-2</i>	COBAS 6800	≤ 32	> 32	≥ 35
Sansure Biotech	<i>NOVEL CORONAVIRUS (2019-nCoV) BLUE DNA Companion</i>	QuantStudioTM 5 System	≤ 36	> 36	≥ 39
Servibio	<i>Vitassay qPCR SARS-CoV-2</i>	QuantStudioTM 5 System	≤ 34	> 34	≥ 38
SIEMENS	<i>FTD™ SARS-CoV-2</i>	QuantStudioTM 5 System	≤ 33	> 33	≥ 37
Theradiag Innovation for Biotechnologies	<i>amplicube Coronavirus SARS-CoV2</i>	LightCycler 480 Roche Diagnostics	≤ 34	> 34	≥ 37
Visiomed	<i>EasyNat (Ustar Biotechnologies)</i>	LightCycler 480 Roche Diagnostics	≤ 32	> 32	≥ 36
Wiratech	<i>3DMed 2019-nCoV par RT-qPCR</i>	ABI 7500	≤ 31	> 31	≥ 34
Wiratech	<i>ANDiS SARS-CoV2 et Grippe A/B</i>	ABI 7500	≤ 30	> 30	≥ 35
XABT	<i>Multiple Real-Time PCR Kit for Detection of 2019-nCoV</i>	ABI 7500	≤ 30	> 30	≥ 37

Fournisseur	Dénomination de la trousse RT-PCR	Thermocycleur temps réel	Technique de référence : RT-PCR IP4 (CNR)		
			Excrétion virale significative Ct ≤ 33	Excrétion virale modérée voire très faible	
				Ct > 33	Ct ≥ 37
CerTest	<i>test Viasure SARS-CoV-2 sur BD MAX™</i>	BD MAX	≤ 34	> 34	≥ 38
DiaSorin Molecular	<i>Simplexa COVID-19 Direct</i>	LIAISON® MDX	≤ 33	> 33	≥ 37
enzolifesciences	<i>AMPIPROBE SARS-CoV-2 Test System</i>	QuantStudio™ 5 System	≤ 32	> 32	≥ 37
Eurobio Scientific	<i>EurobioPlex SARS-CoV-2 Multiplex</i>	ABI 7500	≤ 31	> 31	≥ 36
Euroimmun	<i>EURORealTime SARS-CoV-2</i>	LightCycler 480 Roche Diagnostics	≤ 33	> 33	≥ 37
FosunPharma Diagnostics	<i>Fosun 2019-nCoV qPCR</i>	ABI 7500	≤ 27	> 27	≥ 33
Gencurix	<i>GenePro SARS-CoV-2 Test</i>	QuantStudio™ 5 System	≤ 25	> 25	≥ 31
Genefirst	<i>COVID-19 Nucleic Acid Diagnostic Kit</i>	ABI 7500	≤ 32	> 32	≥ 36
GENESTORE	<i>Detection Expert 1S SARS COV-2</i>	ABI 7500	≤ 28	> 28	≥ 34
Genestore France	<i>Expert 1S® SARS-CoV2</i>	QuantStudio™ 5 System	≤ 33	> 33	≥ 37
Hologic	<i>Panther HOLOGIC</i>	Panther™ System	≤ 34	> 34	≥ 38
idSOLUTIONS	<i>IDNCOV-2</i>	LightCycler 480 Roche Diagnostics	≤ 30	> 30	≥ 35
Kit thermofisher V1	<i>TaqMan 2019-nCoV Assay Kit v1</i>	LightCycler 480 Roche Diagnostics	≤ 31	> 31	≥ 34
Kit thermofisher V2	<i>TaqPath™ COVID-19 CE-IVD RT-PCR Kit</i>	QuantStudio™ 5 System	≤ 28	> 28	≥ 32
Launch Diagnostics	<i>BioGX SARS-CoV-2 Open System Reagents for BD MAX™</i>	BD MAX	≤ 32	> 32	≥ 35
Launch Diagnostics	<i>Bosphore® Novel Coronavirus (2019-nCoV) Detection Kit / Anatolia</i>	QuantStudio™ 5 System	≤ 32	> 32	≥ 35
MAScIR	<i>MAScIR SARS-CoV-2 kit 1.0</i>	LightCycler 480 Roche Diagnostics	≤ 30	> 30	≥ 37
Mediane France	<i>Q-Sens 2019-nCoV detection</i>	ABI 7500	≤ 30	> 30	≥ 35

Annexe 2 Tests par amplification génique remplissant les critères HSA et CNR commercialisés en France au 20/10/2022



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**
*Liberté
Égalité
Fraternité*

PLATEFORME COVID-19
→ Se connecter

NOM ↑	FABRICANT	DISTRIBUTEUR	CE	UE	CNR	SOUS-TYPE DE TEST	CIBLES	TYPE DE PRÉLÈVEMENT
ARGENE SARS-COV-2 R-GENE	BIOMERIEUX	BIOMERIEUX	✔	✔	✔	RT PCR simple	N, RdRp	Nasopharyngé, Écouvillon oropharyngé, Salive >
Alinity m SARS-CoV-2 AMP kit	ABBOTT MOLECULAR	ABBOTT Diagnostics	✔	✔	✔	RT PCR simple	N, RdRp	Nasopharyngé, Écouvillon oropharyngé, Salive >
Aptima SARS-CoV-2 Assay	Hologic	Hologic France	✔	✔	✔	TMA	ORF1ab	Nasopharyngé, Écouvillon oropharyngé, Salive >
Bio-T kit Tristar Covid-19	BioSellal	BioSellal	✔	✔	✔	RT PCR simple	E, ORF1ab	Nasopharyngé, Écouvillon oropharyngé, Salive >
IDNCOV-2	ID SOLUTIONS	INNOVATIVE DIAGNOSTICS	✔	✔	✔	RT PCR simple	N1, N2	Nasopharyngé, Écouvillon oropharyngé, Salive >
Novel Coronavirus (2019-nCoV) Nucleic acid diagnostic kit (PCR Fluorescence probing)	Sansure Biotech	BlueDNACompanion	✔	✔	✔	RT PCR simple	N, ORF1ab	Nasopharyngé, Écouvillon oropharyngé, Salive >
OSANTYS SARS-CoV-2 RT-qPCR Kit	OBO Osantys	OBO	✔	✔	✔	RT PCR simple	N1, N2	Nasopharyngé, Salive, Écouvillon oropharyngé >
Simplexa COVID-19 Direct	DIASORIN MOLECULAR	DIASORIN FRANCE	✔	✔	✔	RT PCR simple	ORF1ab, S	Nasopharyngé, Écouvillon oropharyngé, Salive >
TaqPath COVID-19 CE-IVD RT-PCR Kit	Life Technologies Corporation	Life Technologies SAS	✔	✔	✔	RT PCR simple	N, ORF1ab, S	Nasopharyngé, Salive >
VIASURE SARS-CoV-2 Real Time PCR Detection	Certest	KeyOfLab	✔	✔	✔	RT PCR simple	ORF1ab, N	Nasopharyngé, Salive >

🏠 Accueil

🔍 Tests

🔧 Outil criblage

📁 Projets

📰 Veille

🌊 Eaux usées

📖 Ressources

🔍 Surveillance épidémiologique



Mentions légales CGU
Politique de confidentialité

DÉTECTION DE L'INFECTION PAR LE VIRUS SARS-COV2 : COMPARAISON DU TEST RT-PCR ET DE LA DÉTECTION PAR OLFACTION CANINE ; APPROCHE BIBLIOGRAPHIQUE DES RÉSULTATS OBSERVÉS

AUTEUR : Manon PEROLINI

RÉSUMÉ : L'état de pandémie causé par le virus SARS-CoV-2 a été déclaré par l'OMS en mars 2020. Étant donné la contagiosité importante du virus et le rôle clé des individus infectés asymptomatiques dans sa transmission, la détection des personnes contaminées est très vite apparue comme une priorité pour les isoler et ainsi limiter la propagation de l'infection. Des tests de dépistage en laboratoire, dont le test RT-PCR ont été conçus puis commercialisés. Alors que la pandémie débutait, des études aux résultats prometteurs avaient déjà été menées sur la détection olfactive canine de certains cancers ou maladies qu'elles soient bactériennes, virales ou parasitaires. L'utilisation de la détection olfactive canine de l'infection par le virus SARS-CoV-2 a donc été envisagée. Des études ont été menées dans de nombreux pays sur différents types d'échantillons de patients (sueur, masques usagés, urine). Les résultats ont montré des résultats de sensibilité et de spécificité satisfaisants, remplissant pour certains tests les critères fixés par l'OMS. La valeur prédictive négative élevée, la rapidité et le moindre coût de la détection olfactive canine en font un test adapté à un dépistage de masse de première intention. Comme sa valeur prédictive positive reste faible dans les conditions épidémiologiques actuelles, les individus marqués comme positifs seront ensuite avec un test spécifique comme le test RT-PCR.

MOTS CLÉS : DETECTION OLFRACTIVE CANINE/ BIODETECTION/ ODORAT/ COVID-19/SARS-COV-2/TEST RT-PCR/ DEPISTAGE / PANDEMIE/ SENSIBILITE /SPECIFICITE

JURY :

Présidente : Pr Nadia HADDAD-HOANG XUAN

Directeur de thèse : Pr Dominique GRANDJEAN

Examineur : Pr Loïc DESQUILBET

Invitées : Mme Capucine GALLET, Mme Clothilde JULIEN

DETECTION OF SARS-COV2 VIRUS INFECTION: COMPARISON BETWEEN RT-PCR TEST AND SCENT DOGS DETECTION; A BIBLIOGRAPHIC APPROACH OF THE OBSERVED RESULTS

AUTHOR: Manon PEROLINI

SUMMARY: The WHO declared the SARS-Cov2 pandemic in March, 2020. The contagiousness and the key role played by asymptomatic patients in the transmission of the virus make capital the identification of infected people in order to isolate them to prevent the spread of the disease. Some laboratory screening tests including RT-PCR test have been designed and commercialized. The dog and his amazing sniffing abilities had already proven to be able to detect some bacterial, parasitic and viral diseases or cancers at the beginning of the pandemic. Some studies on scent dog identification of SARS-CoV2 infection have been conducted in different countries around the world, showing satisfactory values of sensitivity. Some of these tests successfully meet the criteria set by WHO. Scent dog detection shows high predictive negative values, low costs and quickness. It makes it attractive for first-line mass screening of SARS-Cov-2. As its positive predictive value remains low in the current epidemiological conditions, the persons tested positive have then to be tested with a more specific test such as RT-PCR tests.

KEYWORDS: SCENT DOG DETECTION/ BIODETECTION/ SMELL / COVID-19 / SARS-COV-2/ RT-PCR TEST / SCREENING / PANDEMIC / SENSITIVITY/ SPECIFICITY

JURY:

Chairperson: Pr Nadia HADDAD-HOANG XUAN

Thesis Director: Pr Dominique GRANDJEAN

Reviewer: Pr Loïc DESQUILBET

Guests: Mrs Capucine GALLET, Mrs Clothilde JULIEN