

AVIS

Relatif au dépistage olfactif canin dans la stratégie de dépistage de l'infection à SARS-CoV-2

29 juillet 2022

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) le 25 mars 2022 afin de préciser la place de la détection canine dans la stratégie de dépistage du Covid-19 (annexe 1). Pour cette saisine, la DGS s'est appuyée sur la note de l'ANRS/MIE (annexe 2).

Afin de répondre à cette saisine, le HCSP a mis en place un groupe de travail (GT) pluridisciplinaire associant des experts membres ou non du HCSP (cf. composition du groupe en annexe 3).

Le présent avis repose sur :

- une analyse des performances des tests diagnostiques du Covid-19 et de leur indication,
- une revue de la littérature et des textes réglementaires sur le sujet,
- la réalisation d'auditions.

Le HCSP a pris en compte les éléments suivants

1. Les variants de SARS-CoV-2 en circulation en juillet 2022

Le variant Omicron représente 100 % des séquences identifiées au cours de la semaine du 27/07/2022 sur le plan national [1].

Le variant Omicron de SARS-CoV-2 comprend différents sous-lignages dont les 4 principaux sont BA.1, BA.2.12.1, BA.4 et BA.5. Le sous-lignage BA.1 a arrêté de circuler au bénéfice des trois autres qui se distribuent de façon hétérogène dans le monde et notamment en Europe [2].

En France, à la date du 7 juillet 2022, la proportion du sous-lignage BA.5 est majoritaire depuis 2 semaines avec 67 % des séquences interprétables, le sous-lignage BA.2.12.1 représentant 18 % (enquête Flash du 20 juin 2022 de Santé publique France¹). L'augmentation de l'incidence des cas de SARS-CoV-2 est observée dans toutes les tranches d'âge. Dans les territoires ultramarins, Omicron est également largement prédominant (départements des Antilles et d'Océanie). En Guyane, le sous-lignage BA.5 devient majoritaire (59 % des séquences), remplaçant progressivement le sous-lignage BA.2.12.1 (36 %) [3].

¹ <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/enquetes-flash-evaluation-de-la-circulation-des-variants-du-sars-cov-2-en-france>

Sur le plan international, du 10 juin 2022 au 10 juillet 2022, le sous-lignage BA.5 est majoritaire depuis plus de 3 semaines, passant de 42 % à plus de 50 % des séquences caractérisées selon l'OMS ; la circulation du sous-lignage BA.4 est également soutenue (14 % mi-juillet 2022). En revanche, la circulation des souches BA.2 continue à diminuer [4].

2. Les tests diagnostiques du Covid-19 (voir également annexe 4)

Les tests utilisés couramment dans le diagnostic direct de l'infection à SARS-CoV-2 reposent sur deux types de technologies : les tests génomiques et les tests antigéniques [5,6].

Le test de RT-PCR en temps réel (ou RT-qPCR) permet une évaluation semi-quantitative de l'infection virale au niveau respiratoire et constitue la technique de référence. Le résultat est habituellement disponible dans la demi-journée. Des tests génomiques basés sur d'autres technologies que la PCR, et notamment les tests d'amplification isotherme, peuvent donner des résultats plus rapidement.

Les tests antigéniques détectent, en général par technique immuno-chromatographique, des antigènes très conservés du SARS-CoV-2 (notamment des protéines de nucléocapside). Moins sensibles que les tests génomiques, ils sont bien corrélés à l'infectiosité du sujet positif. Faciles et rapides à effectuer (résultat en 10 minutes), ils permettent d'être répétés souvent, notamment chez les sujets contacts et les soignants. Ils peuvent être pratiqués par un professionnel de santé (biologiste, pharmacien, infirmier ou médecin libéral) ou par le sujet lui-même dans le cadre d'un autotest à partir de trousse disponibles en pharmacie (test rapide d'orientation diagnostique ou TROD). Ces tests peuvent être réalisés à partir de prélèvements moins invasifs que les prélèvements naso-pharyngés comme la salive ou l'écouvillonnage de la partie antérieure du nez.

La Figure [6] illustre la sensibilité et le délai de disponibilité du résultat de principaux types de tests de diagnostic direct de l'infection à SARS-CoV-2.

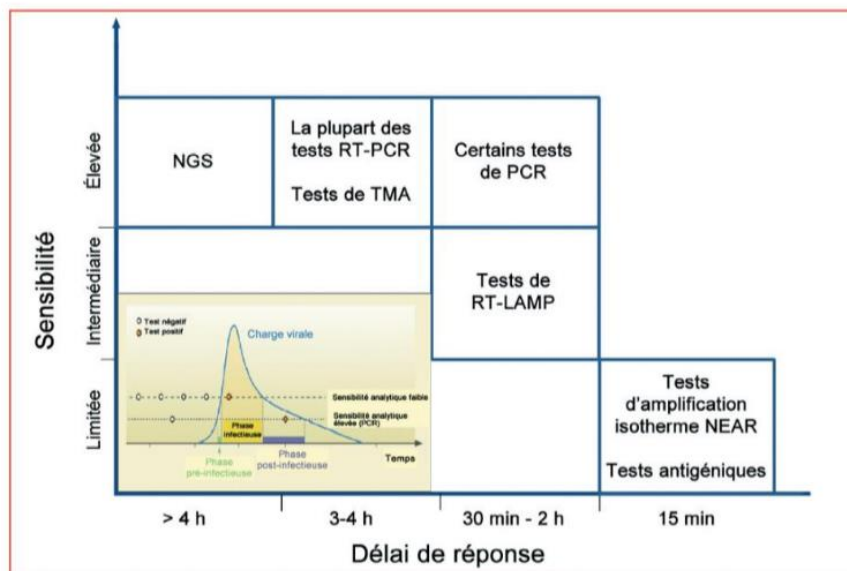


Figure. Sensibilité et délai de réponse des principaux tests de diagnostic direct de l'infection à SARS-CoV-2 [1]. NGS : next generation sequencing ; TMA : transcription-mediated amplification ; RT-LAMP : reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification ; NEAR : nick and extension amplification reaction. Le cartouche, emprunté à la référence [7], illustre la différence de stratégie entre les tests de RT-PCR et les tests antigéniques.

Le dépistage olfactif canin (DOC) utilisant des chiens "renifleurs" constitue une nouvelle approche d'identification de l'infection à SARS-CoV-2 [8–10]. Sa place dans la stratégie de dépistage de l'infection à SARS-CoV-2 fait l'objet du présent avis.

3. Le dépistage olfactif canin au cours de l'infection à SARS-CoV-2 : modalités et performances

La détection d'odeurs par les chiens est déjà utilisée dans différents domaines non médicaux comme la détection d'explosifs ou de drogues illicites. De nombreuses études ont montré qu'on peut éduquer des chiens à détecter chez l'Homme des odeurs associées à des états pathologiques, comme la présence de certains cancers (sein, poumon, ...) ou d'une infection. On parle de dépistage olfactif canin (DOC).

Dans cette activité, les chiens détectent des composés organiques volatiles (COV). Ce sont des composés de faible poids moléculaire qui s'évaporent facilement dans des conditions normales de température et de pression. Ils sont libérés dans l'haleine, la salive, la sueur, l'urine, les fèces et la transpiration. Ces composés dégagent des odeurs, perceptibles par les chiens, qui varient avec les modifications métaboliques de l'organisme. Certains composés sont associés à des états pathologiques de l'organisme (inflammation, infection ou cancer). Dans les infections virales, les chiens détectent des COV libérés en quantité très faible par les cellules infectées et caractéristiques du virus d'intérêt [11].

3.1 Description générale des méthodes de DOC de l'infection à SARS-CoV-2

Nous résumons ci-après de nombreuses publications qui détaillent les méthodes d'entraînement des chiens, les différentes matrices biologiques utilisées comme support des COV d'intérêt et les premières évaluations des performances diagnostiques de ces différentes approches.

3.1.1 Chiens utilisés pour le DOC

Selon les études, le nombre de chiens formés varie de 2 [12,13] à 21 [14]. Les chiens utilisés sont de différentes races (labradors, bergers belges, bergers allemands, malinois ou chiens de race mixte) [15]. Certains chiens ont préalablement reçu d'autres entraînements, à la détection de matières explosives ou au sauvetage en montagne [14,16–20] notamment.

3.1.2 Echantillons soumis au DOC

L'échantillon le plus souvent utilisé est la sueur axillaire recueillie sur tampon ou compresse [12,14,16,17,19–21]. Ont également été utilisées l'urine [18,21], la salive [18,21–24], et l'haleine [13,25,26]. Des chiens ont également été capables de détecter la présence du virus SARS-CoV-2 dans des surnageants de culture cellulaire [23].

Des précautions doivent être respectées lors du prélèvement de l'échantillon pour éviter la contamination par d'autres odeurs. Les protocoles de récolte des échantillons diffèrent d'une étude à l'autre : dans certaines d'entre elles, le patient réalise lui-même le prélèvement [18], dans d'autres, du personnel formé à ne pas contaminer l'échantillon, réalise le prélèvement ou guide le patient [12,14,19,20]. Les échantillons sont ensuite manipulés avec des gants, souvent par les mêmes personnes pour éviter les contaminations par des odeurs parasites [13,23].

Dans certaines études, les échantillons font l'objet d'une inactivation virale pour éviter le risque de contamination du personnel qui va ensuite les manipuler. Cette inactivation virale des échantillons ne semble pas avoir d'impact défavorable sur les capacités de détection des chiens [18,22,26].

3.1.3 Entraînement/formation des chiens

L'entraînement est assuré par des maîtres-chiens appartenant à des équipes cynotechniques spécialisées. De façon générale, les chiens reçoivent un entraînement par renforcement positif : le chien est récompensé par de la nourriture ou un jouet quand il détecte correctement un échantillon positif [12,14,16–20,22–24]. Les modalités et la durée de l'entraînement varient. Ce dernier peut s'étendre sur une période d'une semaine [21,22] à 8 semaines [19]. En général, la formation commence par un conditionnement / une mémorisation de l'odeur cible. Les chiens doivent ensuite détecter les échantillons positifs parmi des échantillons négatifs, vierges (ex : gaze stérile vierge) ou des distracteurs [14,16,19–22]. Un même échantillon peut être utilisé plusieurs fois lors de la formation du même chien [13,19,20,22].

3.1.4 Modalités d'évaluation de la compétence de l'animal

Plusieurs types de dispositifs sont utilisés pour mettre les chiens en situation d'identification de l'odeur d'intérêt : une roue odorante [18,26], une ligne de cônes [12,14,19,20] ou encore un dispositif automatisé [21–23].

Certaines études utilisent une situation dite de choix forcé : présence d'un seul échantillon positif parmi des échantillons négatifs. Le chien sait qu'il n'a qu'une seule indication à donner [12,14,20,22,23]. Dans d'autres études, plusieurs échantillons positifs peuvent être positionnés [19] et ni le chien ni son maître ne savent combien d'échantillons positifs sont présents, pour mieux se rapprocher des conditions de dépistage "en vie réelle".

Ce ne sont habituellement pas les mêmes échantillons qui sont utilisés pour la formation initiale et pour la validation en conditions expérimentales [17,19–21,25]. Dans cette phase de validation, les échantillons peuvent être présentés à un même chien plusieurs fois [17,20] ou une seule fois [19]. Les échantillons sont habituellement positionnés de manière aléatoire [14,19,25]. Le chien indique qu'il a reconnu l'odeur à identifier en marquant l'arrêt ou en s'asseyant devant le prélèvement correspondant. La personne qui connaît l'emplacement des échantillons signale au maître-chien que l'animal a correctement identifié un échantillon positif pour que le maître-chien puisse le récompenser [12,14,17,19,20]. Dans certains dispositifs automatisés, la récompense peut également être donnée sans intervention humaine [21–23].

Les chiens peuvent être entraînés à détecter des échantillons provenant de sujets infectés par le SARS-CoV-2 au sein d'échantillons négatifs ou provenant de sujets infectés par d'autres virus respiratoires, y compris d'autres coronavirus [23].

3.1.5 Données préliminaires sur les indices de performance du DOC en conditions expérimentales

Dans ce paragraphe, on qualifie d'études en conditions expérimentales, les premières études réalisées pour évaluer la sensibilité et la spécificité du DOC ; dans ces études, les prélèvements de fluides corporels soumis aux chiens ont été collectés, conditionnés et stockés en vue d'être présentés aux chiens de façon différée, par "lots".

Dans toutes les études expérimentales, le test de référence auquel on compare le résultat du DOC est la RT-PCR, réalisée le plus souvent sur un prélèvement naso-pharyngé effectué au même moment que le prélèvement soumis au chien [12–14,16–26].

Le tableau 1 ci-dessous résume les résultats des principales études expérimentales publiées sur le sujet et leurs indices de performance. Les valeurs de sensibilité et de spécificité sont comprises entre 82 % et 97 % et sont le plus souvent supérieures à 90 %.

Il a été parfois montré que des "faux positifs" du DOC correspondaient en fait à des faux négatifs du test PCR. Dans 2 études, des sujets DOC+/PCR- ont fait l'objet d'un deuxième prélèvement qui s'est avéré positif par test PCR [13,19]. Dans une autre étude, un test sérologique réalisé 45 jours plus tard s'est avéré positif [12].

Tableau 1 : Principales études ayant évalué la sensibilité et la spécificité du DOC en conditions expérimentales. Nbre : nombre.

Références	Nbre de chiens	Nbre de sujets testés (+ / -)	Échantillons testés	Sensibilité moyenne (%)	Spécificité moyenne (%)
Chaber et al. [17]	15	20 + / 15 -	Sueur axillaire	95,3	97,1
Devillier et al. [27]	7	109 + / 132 -	Sueur axillaire	89,6	83,9
Eskandar et al. [28]	3	80 + / 120 -	Sécrétions pharyngées Haleine (sur masque)	86	92,9
Grandjean et al. [19]	7	62 + / 156 -	Sueur axillaire	85,7	87,7
Guest et al. [25]	6	200 + / 200 -	Haleine sur masque	82	76
			Chaussette/T-shirt	94	92
Jendry et al. [21]	10	46 + / 47 -	Salive	82	96
			Sueur	91	94
			Urine	95	98
Jendry et al. [22]	8	7 + / 7 -	Salive ou sécrétions trachéo-bronchiques	82,6	96,3
Maia et al. [12]	2	44 + / 56 -	Sueur axillaire	97,4	100
Vesga et al. [24]	6	12 + / 100 -	Salive	95,5	99,6
Vlachová et al. [13]	2	156 + / 72 -	Odeur corporelle (torse) et haleine	95	94
Wurtz et al.[29]	1	150	Haleine (sur masque)	91,6	97,8

Dans une étude non décrite dans le tableau 1 ci-dessus, deux chiens ont circulé dans les bureaux d'un immeuble où étaient survenus des cas groupés itératifs de Covid-19. Les deux chiens ont, indépendamment l'un de l'autre, identifié des bureaux qui avaient été occupés par des personnels qui avaient présenté une infection symptomatique à SARS-CoV-2 dans les jours (jusqu'à 4 semaines) précédant le passage des chiens [26].

3.2 Evaluation de la performance du DOC dans des études de grande taille en vie réelle

Dans ce qui suit sont rapportées 4 études qui ont été conçues pour mesurer les indices de performance du DOC en vie réelle, c'est-à-dire lors de situations dans lesquelles on imagine que le DOC pourrait être utilisé en pratique et dans des conditions de terrain qui sont celles de la vie réelle. Dans ces 4 études, les échantillons sont de grande taille (plusieurs centaines de sujets), la RT-PCR est utilisée comme test diagnostique de référence, et les expérimentateurs impliqués dans le DOC ignorent les résultats des tests PCR réalisés sur les prélèvements naso-pharyngés.

3.2.1 Etude SALICOV-APHP, France [30]

L'étude SALICOV-APHP est une étude randomisée en insu conduite chez 335 personnes (192 asymptomatiques et 143 présentant des symptômes d'infection à SARS-CoV-2) en mars et avril 2021, à une période où le variant Alpha circulait de façon majoritaire. Trois types de prélèvements ont été réalisés simultanément chez chaque participant, écouvillonnage naso-pharyngé (deux échantillons), salive et sueur. La sueur était prélevée par contact d'une compresse laissée en place deux minutes dans chaque aisselle. Le DOC était réalisé sur les compresses conservées après prélèvement dans des tubes en verre stériles protégés des rayons ultraviolets envoyés dans la journée dans un conteneur réfrigéré au site cynotechnique où ils étaient congelés à -20°C jusqu'au moment où ils étaient présentés aux chiens. Au cours des sessions de dépistage canin, les compresses à renifler étaient installées dans la même pièce dans 10 cônes d'olfaction devant lesquels passaient successivement deux chiens renifleurs. Les personnels mobilisés pour la réalisation des sessions de dépistage canin (préparateurs, techniciens, accompagnateurs de chien) ignoraient le résultat du test PCR réalisé chez les personnes dont les échantillons de sueur étaient analysés.

Le test de diagnostic de référence était la RT-PCR sur prélèvement naso-pharyngé. La détection du virus a été observée chez 109 des 335 participants (78/143 symptomatiques et 31/192 sujets asymptomatiques). La sensibilité du DOC a été de 97 % (IC 95 % 92-99) sur l'ensemble des sujets testés, 96 % chez les sujets symptomatiques et 100 % chez les sujets asymptomatiques. La spécificité du DOC a été globalement de 91 % (IC 95% 87-95), 83 % chez les sujets symptomatiques et 94 % chez les sujets asymptomatiques. La valeur prédictive négative (VPN) du DOC a été de 99 % (IC 95 % 85-99) et sa valeur prédictive positive (VPP) a été de 84 % (IC 95 % 77-90).

Chez les 234 participants ayant accepté de se soumettre à un prélèvement naso-pharyngé pour réalisation d'un test antigénique, la sensibilité du DOC est supérieure à celle du test antigénique (97 % [IC 95 % 91-99] vs 84 % [IC 95 % 74-90], $p = 0,006$), mais la spécificité est inférieure (90 % [IC 95 % 84-95] vs 97 % [IC 95 % 93-99], $p = 0,016$).

Il s'agit de la première étude publiée réalisée de façon prospective dans un contexte de dépistage de l'infection à SARS-CoV-2, évaluant le DOC comparativement à un test PCR et à un test antigénique sur échantillon naso-pharyngé. Dans cette étude cependant, les DOC ne sont pas faits "en temps réel" c'est-à-dire en même temps que les tests antigéniques et PCR mais après regroupement des échantillons, plusieurs jours après la réalisation du prélèvement axillaire. Elle ne permet donc pas d'évaluer le DOC dans les mêmes conditions que les tests antigénique ou PCR qui donnent respectivement une réponse immédiate ou dans la journée.

3.2.2 Etude de l'Université de Medellin, Colombie [24]

La publication décrit le travail d'une équipe colombienne depuis l'entraînement des chiens jusqu'à l'étude de dépistage "en vie réelle" proprement dite. Après-sélection et entraînement de 5 chiens, leur performance est évaluée au cours d'une phase *in vitro* sur

différentes dilutions de prélèvements salivaires provenant de patients infectés ou non par SARS-CoV-2. Les résultats de cette phase présentent une sensibilité de 95,5 % et une spécificité de 99,6 %.

La première phase *in vivo* concernait 848 personnes avec ou sans symptômes, que ce soit pour le Covid-19 ou pour d'autres infections, et se déroulait dans un centre de santé où se sont rendues les équipes de détection canine. Les personnels soignants ainsi que des administratifs travaillant dans des bâtiments du gouvernement ont également participé, regroupés par 20 dans des "open spaces". Les chiens reniflaient n'importe quelle partie du corps et pouvaient toucher avec leur nez les mains présentées paumes ouvertes par les patients informés. Les indices de performance moyens sont les suivants : sensibilité de 95,9 %, spécificité de 95,1 %, VPP de 69,7 % et VPN de 99,5 %.

La deuxième phase *in vivo* s'est déroulée pendant 75 jours, sans réentraînement des chiens, sur 550 usagers du métro de Medellin. L'adaptation des chiens à cet environnement bruyant a nécessité du temps. Les indices de performance moyens sont les suivants : sensibilité de 68,6 %, spécificité de 94,4 %, VPP de 28,2 % et VPN de 99 %. Les auteurs notent que les performances des chiens se sont améliorées avec le temps d'adaptation.

3.2.3 Etude réalisée à l'aéroport d'Helsinki, Finlande [31]

Dans cette étude, les prélèvements soumis au DOC sont des compresses frottées sur la peau (front, poignets, cou ...) des participants. Dans une phase de calibrage de l'étude, réalisée selon un schéma randomisé en triple aveugle, la sensibilité est de 92 % et la spécificité est de 91 %. Sur la base de ces valeurs de sensibilité et spécificité, les valeurs prédictives ont été calculées pour 2 valeurs théoriques de prévalence de l'infection à SARS-CoV-2 dans la population testée. La VPP et la VPN du DOC seraient respectivement de 87,8 % et 94,4 % pour une prévalence de 40 % et de 9,8 % et 99,9 % pour une prévalence de 1 %.

La phase en vie réelle a impliqué 303 passagers débarquant à l'aéroport d'Helsinki entre septembre 2020 et avril 2021 et ayant accepté de se soumettre aux deux prélèvements cutané et naso-pharyngé. Seuls 3 passagers ont eu un test PCR positif sur prélèvement naso-pharyngé, ce qui n'a pas permis de calculer la sensibilité du DOC. Le DOC et le résultat du test RT-PCR ont été concordants chez 296/303 sujets (97,7 %). Il y a eu 4 faux positifs du DOC (4/300), ce qui correspond à une spécificité de 98,7 %.

Il est intéressant de noter que pendant la phase de calibrage de l'étude, la performance du DOC a été moins bonne lorsque le virus SARS-CoV-2 était un variant Alpha (les chiens avaient été entraînés avec des prélèvements issus de personnes infectées par la souche historique de SARS-CoV-2).

3.2.4 Etude de l'université de Hermosillo, Sonora, Mexique [32]

Dans cette étude, le DOC a été évalué chez 138 sujets recrutés dans un centre de santé et a porté sur des échantillons de sueur et de salive. Pour le recueil de sueur, des compresses étaient appliquées pendant au moins une minute au niveau des aisselles, du cou et du visage. Les performances ont sensiblement varié en fonction des chiens utilisés. Sur les prélèvements de sueur, la sensibilité du DOC était de 58 % à 80 % et la spécificité de 69 % à 88 % (VPP de 61 % à 86 % et VPN de 62 % à 83 %). Pour les prélèvements de salive, la sensibilité du DOC était de 70 % à 78 % et la spécificité de 53 % à 69 % (VPP de 53 % à 58 %, VPN de 69 % à 85 %).

Ces résultats sont nettement moins bons que ceux observés dans les autres études présentées ci-dessus. Pour expliquer ces résultats, les auteurs évoquent un temps de contact de la compresse sur la peau, inférieur à 5 minutes. La mauvaise spécificité pourrait

être expliquée par le fait que les participants s'étaient présentés au centre de santé avec des symptômes d'infection respiratoire.

3.2.5 Récapitulatif des populations et méthodes diagnostiques des 4 études en vie réelle

La constitution des groupes de participants dans les 4 études synthétisées dans le tableau en vie réelle est récapitulée dans le Tableau 2.

Ces 4 études en vie réelle ont en commun une limite pour faire coïncider la temporalité de l'évolution des variables décrites : si la cinétique de positivité de la sérologie SARS-Cov-2 et de la RT-PCR sont prévisibles chez les sujets symptomatiques, **la cinétique de l'émission des composés volatiles en réponse à l'infection par le SARS-CoV-2 est totalement inconnue, tout comme la rémanence de ces composés dans les locaux de vie-chambre d'hôpital ou espaces de travail comme des bureaux.** De plus, les procédures d'éducation des chiens, tant en phase d'apprentissage qu'en phase de maintien des compétences, ajoutent une dimension de complexité à l'évaluation. Tous ces paramètres semblent difficilement accessibles dans les études transversales actuellement disponibles. Des schémas d'études plus élaborés avec en particulier un suivi de cohorte seront plus à même de mettre en évidence les cinétiques de positivité de chaque variable.

Les différentes techniques d'échantillonnage et de test décrites dans les 4 publications illustrent la diversité des stratégies potentiellement mises en œuvre pour le DOC :

- les composés volatils peuvent être flairés directement par le chien sur la personne à travers un contact de proximité avec le participant testé ;
- mais ces composés peuvent aussi être transférés sur un support, qu'il s'agisse de salive recueillie dans un tube ou sur un écouvillon, de sécrétions recueillies sur diverses zones cutanées ou encore de sueur recueillie au niveau des aisselles sur des compresses ou des écouvillons.

Les prélèvements d'intérêt pourraient être sélectionnés d'une part selon des critères de rendement diagnostique à partir d'études comparatives, et d'autre part sur des critères de préférence des groupes de sujets soumis au diagnostic. En effet, selon les individus, le contact avec le chien peut être considéré comme repoussant ou au contraire attrayant ; de même, le prélèvement de sueur au niveau des aisselles, qui est *a priori* tout à fait anodin, peut aussi être mal accepté (cf le taux de 22 % de refus dans l'étude SALICOV de Paris ; rôle des odeurs corporelles ?). Ces considérations appellent à poursuivre les recherches afin d'offrir une palette d'outils optimisés sur le plan du rendement et de l'adéquation aux différents groupes d'usagers.

Tableau 2 : Analyse synoptique des principaux aspects méthodologiques des 4 études en vie réelle discutées dans l'avis.

Lieux de recrutement et groupes étudiés	Prévalence Covid (%)	Critère de choix pour la taille de l'échantillon	Données recueillies	Gold standard pris comme comparateur	Autres tests diagnostiques	Dépistage Olfactif Canin (DOC)	Limites
<p>Etude SALICOV, AP-HP, Paris [30] 2 centres de diagnostic Covid de l'AP-HP :</p> <ul style="list-style-type: none"> Cohorte initiale de 516 adultes consultant pour symptômes (41 %), contact Covid-19 (46 %) ou autre motif dont voyage (13 %) -113 refus de prélèvement de sueur -62 échecs techniques du diagnostic In fine, 325 participants dont 44 % avec symptômes 	35	Précision de +/- 10 %	Socio-démographie. Symptômes Date de début Alcool, café, nourriture, tabac, brossage des dents dans les 24h.	Ecouvillon naso-pharyngé puis RT-PCR	Test multiplex en RT-PCR sur salive : adenovirus, coronavirus, metapneumovirus, influenza virus, virus parainfluenza, rhinovirus/entérovirus, virus respiratoire syncytial, <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Compresse exposée à la sueur de l'aisselle (2 minutes) transférée dans un cône d'olfaction soumis au reniflage de 2 chiens. DOC considéré positif si les 2 chiens reconnaissent l'échantillon.	Pas d'étude de spécificité concernant les autres infections.
<p>Université de Medellin, Colombie [24] 848 sujets de la Phase 3 de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> 269 patients hospitalisés 259 soignants hospitaliers 320 fonctionnaires d'état <p>550 sujets de la Phase 4 de l'étude</p> <ul style="list-style-type: none"> 550 conducteurs de métro 	10,8 30,1 2,7 1,25	Différencier des variations de sensibilité de 60 à 90 %	Socio-démographie Présence ou absence de symptômes Pathologies associées	Ecouvillon ou aspiration naso-pharyngé puis RT-PCR	Pas d'autre test	Reniflage par le chien de la personne, paumes ouvertes en avant. Patients : visite individuelle en chambre/soins intensifs. Soignants et fonctionnaires : groupes de 20 en « open space » sur le lieu de travail.	Pas de reconnaissance par les chiens des patients avec pathologie respiratoire autre que le Covid-19, mais sans plus de précision sur les diagnostics alternatifs. Pas d'étude de l'impact de la durée de présence des malades Covid-19 dans leur chambre. Etude de la courbe d'apprentissage : adaptation des chiens au lieu selon durée d'intervention.
	3,1		Présence ou absence de symptômes.	Ecouvillon ou aspiration naso-pharyngés puis RT-PCR	Pas d'autre test	Aucune préparation ni entraînement préalable des chiens à l'intervention dans le métro.	

<p>Aéroport d'Helsinki, Finlande [31] 303 adultes et enfants (proportion exacte non précisée), volontaires sans critère restrictif d'âge, sexe, symptôme ou maladie, voyageurs aériens arrivant à l'aéroport ou personnels aéroportuaires.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 301 sujets asymptomatiques, dont 300 avec RT-PCR- et 1 avec RT-PCR+ • 2 symptomatiques, les 2 avec RT-PCR+ 	1	Obtenir des sensibilité et spécificité de plus de 90 %	Socio-démographie. Symptômes. Résultats du test de RT-PCR si disponible.	Test de RT-PCR (à partir d'un résultat déjà disponible ou réalisation du test de RT-PCR sur place à l'aéroport sur prélèvement naso-pharyngé)	Investigation des discordances DOC/RT-PCR par sérologie SARS-CoV-2. Typage des souches de SARS-CoV-2 : virus ancestral ou variant	Auto-prélèvements : compresses de gaze frottées dans les zones cutanées du cou, de la gorge, du front et des poignets. Échantillonnage pour conservation sans évaporation et transport jusqu'au site du DOC. DOC par 2 chiens.	Durée de validité des tests RT-PCR non décrite lorsque les voyageurs fournissent une attestation. Le maintien de l'entraînement des chiens en situation de prévalence basse a nécessité l'emploi d'un panel de 155 échantillons positifs supplémentaires.
<p>Centre de santé de Sonora, Mexique [32] 138 adultes volontaires</p>	Sueur : 50 Salive : non précisé	Obtenir un risque α de 5 % et une puissance $(1-\beta)$ de 80 %	Socio-démographie. Symptômes. Maladies chroniques. Prise d'alcool, de tabac ou de drogues. Contact avec cas confirmés de Covid-19	Échantillon oro- ou naso-pharyngé : - 52 % par test antigénique, - 48 % par questionnaire de symptômes de Covid-19 confirmé à 2 semaines par un test de RT-PCR	Pas d'autre test	Auto-prélèvements : - compresses de gaze frottées (1 min) dans les zones cutanées du cou, du visage et des avant-bras. - 2 écouvillons au niveau des aisselles (1 min) pour la sueur et 2 autres au niveau de la bouche pour la salive. Échantillonnage pour conservation et transport jusqu'au site du DOC. DOC par 2 chiens.	La constitution du groupe de volontaires et du panel d'échantillons manque dans la publication. La publication rapporte des valeurs de performance diagnostique pour chaque chien et non pas globalement pour le DOC

3.3 Autres études en vie réelle, en cours ou terminées, sans résultats disponibles (voir annexe 5)

Nous avons également cherché à prendre connaissance de résultats d'autres études "en vie réelle", non encore publiés. Nous avons effectué une recherche sur l'internet avec le moteur de recherche Google et la requête suivante : "SARS-CoV-2 or COVID-19" and "Sniffer dogs or canine detection". Les principales études ainsi identifiées sont réunies dans l'annexe 5. A la date du 20 juillet 2022, nous n'avons pu accéder aux résultats d'aucune de ces études.

3.4 Perspectives à moyen et long termes : les biocapteurs ou "nez électroniques"

Au cours des deux dernières décennies, des progrès importants ont été réalisés dans la caractérisation de la mesure des odeurs. Ils ont conduit au développement de biocapteurs (aussi appelés nez électroniques, capteurs d'odeurs, nez artificiels) [33]. Ces biocapteurs ont pour objectif de mimer l'olfaction physiologique. Ils permettent de détecter et d'analyser des empreintes chimiques ou d'odeurs grâce à trois systèmes successifs : échantillonnage, détection (chromatographie gazeuse, spectrométrie de masse par exemple) et analyse statistique des données obtenues. Ces capteurs électroniques pourraient être miniaturisés et produits massivement. Ils offrent de nombreuses applications possibles dans différents champs. Dans le domaine médical, des chercheurs ont tenté d'identifier les COV associés aux cancers et aux maladies infectieuses [9]. Les recherches sur le SARS-CoV-2 s'inscrivent dans ce contexte. Du fait de la très grande sensibilité de l'odorat canin, l'utilisation de chiens renifleurs pourrait s'avérer capitale pour aider à caractériser les molécules d'intérêt susceptibles d'être dépistées par les capteurs électroniques d'odeurs.

4. Synthèse sur l'intérêt, les limites et les incertitudes du DOC

4.1 Intérêt

- Réalisation du prélèvement (par tamponnement du creux axillaire ou salive) plus confortable qu'un prélèvement naso-pharyngé, qui pourrait ainsi être mieux accepté (en particulier lorsque la procédure ne nécessite pas un contact direct avec le chien) ;
- rapidité de l'obtention du résultat, comparativement à un test PCR à condition que les chiens soient en contact direct avec le sujet testé (ce qui a été peu évalué à ce jour) ;
- performance : bonne sensibilité et bonne VPN (si prévalence élevée), ce qui en ferait un bon outil de dépistage ;
- bonne capacité à détecter les cas asymptomatiques, voire pré-symptomatiques.

4.2 Limites

- Temps et coût liés à la constitution et au maintien d'équipes cynotechniques entraînées, pouvant constituer un frein à une utilisation à grande échelle ;
- performance du DOC variable entre les chiens et chez un même chien d'un jour à l'autre ;
- indices de performance très variables d'une étude à l'autre ;
- nombre limité d'échantillons que peut traiter un chien, de l'ordre de 250 par jour ;
- nécessité de ré-entraîner régulièrement les chiens, avec vraisemblablement nécessité d'adapter la formation aux variants en circulation (point encore mal évalué) ;

- temps de réalisation d'un DOC probablement plus long qu'un TDR sur salive ou sur prélèvement naso-pharyngé ;
- crainte des chiens de la part de certaines personnes pour les procédures qui nécessitent un contact direct avec le chien ;
- faible niveau de preuve scientifique de l'utilisation du DOC à grande échelle (rassemblement de population, contraintes techniques de temps pour le résultat) ;
- peu de données sur la durée de rémanence des odeurs et des COV dans l'environnement, ce qui pourrait être à l'origine de faux-positifs.

4.3 Incertitudes

L'acceptabilité de la détection canine par les sujets testés est mal connue ; elle a été mesurée à 96,1 % au cours d'un sondage réalisé par l'École nationale vétérinaire de Maisons-Alfort et à 68,6 % dans une étude conduite en Belgique [15] ;

- le coût unitaire d'un DOC n'est pas connu à ce jour ;
- le modèle économique du DOC reste à déterminer : il conviendrait notamment de discuter qui supporterait le coût du test : la personne testée, la solidarité nationale, la structure qui le propose ...
- l'homologation du DOC en tant que test de dépistage ou d'orientation diagnostique n'a pas été abordée.

5. Réflexions sur le positionnement du DOC dans une stratégie de dépistage de l'infection à SARS-CoV-2

Le HCSP a réfléchi à différentes façons de positionner en 2022 le DOC dans une stratégie de dépistage de l'infection à SARS-CoV-2 :

- dépistage ciblé dans des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) ou des foyers de personnes handicapées pour les résidents ou les visiteurs, de façon à éviter la réalisation d'un prélèvement naso-pharyngé ou à en réduire leur nombre. Cela supposerait de disposer de chiens entraînés, présents dans les établissements concernés.
- dépistage dans un aéroport, pour limiter le nombre de prélèvements naso-pharyngés. Il faudrait s'assurer de la faisabilité et de l'opérabilité d'un dépistage de grande ampleur ou systématique et ensuite définir la conduite à tenir en cas de DOC positif. Les mêmes réserves s'appliquent pour les dépistages au sein d'établissements d'enseignements (écoles, universités) ou pour sécuriser l'accès à de grandes manifestations culturelles ou sportives.

En outre, le HCSP est conscient que les aspects juridiques, éthiques et sociétaux n'ont pas été pris en compte dans cet avis. Notamment, les modalités de recueil du consentement des personnes testées seraient à préciser.

6. Conclusions du HCSP à la date du 29 juillet 2022

Sur la base de l'expertise réalisée et résumée ci-dessus, le HCSP :

- reconnaît que le DOC est un outil intéressant pour le dépistage de l'infection à SARS-CoV-2 ;
- n'a pas réussi à identifier clairement une situation où l'utilisation du DOC répondrait à un besoin actuellement non couvert en matière de dépistage de l'infection à SARS-CoV-2 ;
- considère qu'il n'est pas possible d'envisager actuellement une utilisation du DOC dans une stratégie de dépistage de masse et/ou en routine ;
- considère que le DOC pourrait s'avérer utile dans des situations particulières où le prélèvement naso-pharyngé ou salivaire est difficile à réaliser, par exemple chez des résidents d'Ehpad ou des établissements médico-sociaux, mais la place et la faisabilité du DOC dans ces situations doivent être mieux évaluées.

Recommandations du HCSP

- Le HCSP se positionne en faveur de la poursuite des activités de recherche sur le DOC, ciblées notamment sur l'identification des COV d'intérêt, avec l'objectif de pouvoir mieux positionner cette technologie dans l'arsenal des outils de dépistage d'infections émergentes à venir.
- Ces recherches pourraient permettre d'utiliser à terme des biocapteurs ou « nez électroniques » et ainsi d'éviter les investissements que supposent la formation et l'accompagnement des équipes cynotechniques ainsi que les contraintes représentées par l'utilisation d'animaux vivants, notamment au cours d'épidémies d'infections émergentes.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Avis validé par la Commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes » le 29 juillet 2022 par 18 membres qualifiés présents sur 22 membres qualifiés. Aucun conflit d'intérêt, le texte a été voté à l'unanimité des membres présents.

Références

1. Santé publique France. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
2. Santé publique France. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>
3. Santé publique France. COVID 19 point epidemiologique, Guyane [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=COVID%2019%20point%20epidemiologique®ions=Guyane&sort=date>
4. Organisation mondiale de la santé. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 6 July 2022 [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--6-july-2022>
5. Nicand E, Pozzetto B. Dépistage et tests Covid-19. ADSP. 2021;116:32-5.
6. Pozzetto B, Delolme M, Rigail J, Lleres-Vadeboin M, Verhoeven P, Grattard F et al. Les tests de diagnostic virologique de la Covid-19. Revue de biologie médicale; 2021; 359:17-8.
7. Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking Covid-19 test sensitivity - A strategy for containment. N Engl J Med. 2020;383:e120.
8. Jones RT, Guest C, Lindsay SW, Kleinschmidt I, Bradley J, Dewhirst S, et al. Could bio-detection dogs be used to limit the spread of COVID-19 by travellers? J Travel Med. 23 2020;27:taaa131.
9. Dickey T, Junqueira H. Toward the use of medical scent detection dogs for COVID-19 screening. J Osteopath Med. 2021;121:141-8.
10. Lippi G, Mattiuzzi C, Henry BM. Are sniffer dogs a reliable approach for diagnosing SARS-CoV-2 infection? Diagnosis. 2021;8:446-9.
11. Kokocińska-Kusiak A, Woszczyło M, Zybala M, Maciocha J, Barłowska K, Dziecioł M. Canine olfaction: physiology, behavior, and possibilities for practical applications. Animals. 2021;11:2463.
12. Maia R de CC, Alves LC, da Silva JES, Czyba FR, Pereira JA, Soistier V, et al. Canine olfactory detection of SARS-COV-2-infected patients: A one health approach. Front Public Health. 2021;9:647903.
13. Vlachová IngL, Hotový G, Šlechta IngJ, Váňa IngR, Vokřálová BcM, Zeman MgrJ. Olfactory detection of human odorant signatures in Covid patients by trained dogs [Internet]. Public and Global Health; 2021 juill [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.07.12.21258827>
14. Grandjean D, Al Marzooqi DH, Lecoq-Julien C, Muzzin Q, Al Hammadi HK, Alvergnat G, et al. Use of canine olfactory detection for COVID-19 testing study on U.A.E. trained detection dog sensitivity [Internet]. Animal Behavior and Cognition; 2021 janv [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.20.427105>
15. Organisation mondiale de la santé. Consultation on the use of trained dogs for screening COVID-19 cases [Internet]. [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/consultation-on-the-use-of-trained-dogs-for-screening-covid-19-cases>

16. Angeletti S, Travaglino F, Spoto S, Pascarella MC, Mansi G, De Cesaris M, et al. COVID-19 sniffer dog experimental training: Which protocol and which implications for reliable identification? *J Med Virol*. 2021;93:5924-30.
17. Chaber AL, Hazel S, Matthews B, Withers A, Alvergnat G, Grandjean D, et al. Evaluation of canine detection of COVID-19 infected individuals under controlled settings [published online ahead of print, 2022 Mar 22]. *Transbound Emerg Dis*. 2022;10.1111/tbed.14529.
18. Essler JL, Kane SA, Nolan P, Akaho EH, Berna AZ, DeAngelo A, et al. Discrimination of SARS-CoV-2 infected patient samples by detection dogs: A proof of concept study. *PLoS One*. 2021;16:e0250158.
19. Grandjean D, Gallet C, Julien C, Sarkis R, Muzzin Q, Roger V, et al. Identifying SARS-CoV-2 infected patients through canine olfactory detection on axillary sweat samples; study of observed sensitivities and specificities within a group of trained dogs. *PLoS One*. 2022;17:e0262631.
20. Grandjean D, Sarkis R, Lecoq-Julien C, Benard A, Roger V, Levesque E, et al. Can the detection dog alert on COVID-19 positive persons by sniffing axillary sweat samples? A proof-of-concept study. *PLoS One*. 2020;15:e0243122.
21. Jendry P, Twele F, Meller S, Schulz C, von Köckritz-Blickwede M, Osterhaus ADME, et al. Scent dog identification of SARS-CoV-2 infections in different body fluids. *BMC Infect Dis*. 2021;21:707.
22. Jendry P, Schulz C, Twele F, Meller S, von Köckritz-Blickwede M, Osterhaus ADME, et al. Scent dog identification of samples from COVID-19 patients - a pilot study. *BMC Infect Dis*. 2020;20:536.
23. Ten Hagen NA, Twele F, Meller S, Jendry P, Schulz C, von Köckritz-Blickwede M, et al. Discrimination of SARS-CoV-2 infections from other viral respiratory infections by scent detection dogs. *Front Med*. 2021;8:749588.
24. Vesga O, Agudelo M, Valencia-Jaramillo AF, Mira-Montoya A, Ossa-Ospina F, Ocampo E, et al. Highly sensitive scent-detection of COVID-19 patients in vivo by trained dogs. *PLoS One*. 2021;16:e0257474.
25. Guest C, Dewhirst SY, Lindsay SW, Allen DJ, Aziz S, Baerenbold O, et al. Using trained dogs and organic semi-conducting sensors to identify asymptomatic and mild SARS-CoV-2 infections: an observational study. *J Travel Med*. 2022;29:taac043.
26. Mendel J, Frank K, Edlin L, Hall K, Webb D, Mills J, et al. Preliminary accuracy of COVID-19 odor detection by canines and HS-SPME-GC-MS using exhaled breath samples. *Forensic Sci Int Synerg*. 2021;3:100155.
27. Devillier P, Gallet C, Salvator H, Lecoq-Julien C, Naline E, Ruisse D, et al. Biomedical detection dogs for the identification of SARS-CoV-2 infections from axillary sweat and breath samples. *J Breath Res*. 28 avr 2022;16:037101.
28. Eskandari E, Ahmadi Marzaleh M, Roudgari H, Hamidi Farahani R, Nezami-Asl A, Laripour R, et al. Sniffer dogs as a screening/diagnostic tool for COVID-19: a proof of concept study. *BMC Infect Dis*. 2021;21:243.
29. Wurtz N, Lacoste A, La Scola B. Real-time detection of Covid-19 positive persons using sniffer dog. *Infect Dis*. 2022;54:384-6.
30. Grandjean D, Elie C, Gallet C, Julien C, Roger V, Desquillet L, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive detection of SARS-CoV-2 infection by canine olfaction. *PLoS One*. 2022;17:e0268382.
31. Kantele A, Paajanen J, Turunen S, Pakkanen SH, Patjas A, Itkonen L, et al. Scent dogs in detection of COVID-19: triple-blinded randomised trial and operational real-life screening in airport setting. *BMJ Glob Health*. 2022;7:e008024.

32. Mancilla-Tapia JM, Lozano-Esparza V, Orduña A, Osuna-Chávez RF, Robles-Zepeda RE, Maldonado-Cabrera B, et al. Dogs detecting COVID-19 from sweat and saliva of positive people: a field experience in Mexico. *Front Med.* 2022;9:837053.
33. Karakaya D, Ulucan O, Turkan M. Electronic nose and its applications: a survey. *Int J Autom Comput.* 2020;17:179-209.

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé**De :** SALOMON, Jérôme (DGS)**Envoyé :** vendredi 25 mars 2022 09:13**À :** CHAUVIN, Franck ; HCSP-SECR-GENERAL**Objet :** Saisine DGS - Place de la détection canine dans la stratégie de dépistage de la COVID-19

Monsieur le Président, Cher Franck,

Très rapidement après le début de la pandémie COVID-19, plusieurs initiatives pour mobiliser la détection canine dans la stratégie de dépistage de la COVID-19 ont été lancées, portant sur plusieurs études permettant de décrire, après formation *ad hoc* des chiens, leur capacité détecter les VOC du SARS-COV2 au travers d'un reniflage direct ou indirect.

Dans des conditions « expérimentales » de reniflage indirect, des performances diagnostiques comprises entre 83 % et 97 % s'agissant de la sensibilité et entre 78 et 92 % pour la spécificité ont été rapportées.

L'ANRS-MIE, sollicitée en septembre 2021, sur la question de la place de la détection canine dans la stratégie de dépistage de la COVID 19 indiquait :

- (i) la preuve de concept de la bonne performance en termes de sensibilité de la stratégie de la détection canine a été montrée dans plusieurs études ;
- (ii) il est donc maintenant nécessaire d'évaluer ces performances dans les conditions réelles d'un dépistage direct en comparaison à la méthode de référence (RTPCR sur écouvillon nasopharyngé), (iii) des freins reste à lever avec un besoin d'éléments d'informations supplémentaires (performances du reniflage direct, interférences potentielles (autres personnes infectées, vaccination), risque de transmission du virus au chien, acceptabilité du dépistage...).

Si les éléments situés ci-dessus semblent indiquer que la question la place de la détection canine des VOC du SARS-CoV-2 reste à préciser, dépendant de futurs travaux de recherche, diverses institutions et organisation, séduites par cette solution et en l'absence de clarification de la place réelle de cette stratégie, sollicitent régulièrement les équipes vétérinaires pour mettre en place des « expérimentations » (en dehors d'un contexte de recherche) mobilisant les équipes cynophiles formées en EHPAD, zone aéroportuaire, TGV, université, école, festival de Cannes ...

Dans ce contexte, je souhaite recueillir l'avis du Haut Conseil à la Santé Publique afin de clarifier au regard du stade de développement de cette stratégie de dépistage, la place qu'elle peut occuper dans l'arsenal ou le cas échéant les étapes qu'il lui reste à franchir.

Afin de formuler votre avis, vous pourrez vous reposer sur l'état des lieux de la littérature publiée et en préprint qui vous sera notamment transmis par la DGS (Hélène MONASSE et Benoît MARIN) et le pôle Data-au service du Pilotage de la Recherche et de l'Innovation (DaPRI), Renfort de la cellule de crise sanitaire COVID -19 (Florence RIBADEAU DUMAS) qui a suivi les travaux menés par les équipes cynophiles académiques et privées.

Je souhaite disposer de votre avis d'ici au 25/4/22.

Amitiés,

Jérôme,

Professeur Jérôme SALOMON, MD, MPH, PhD

Directeur général de la Santé / General Director for Health www.solidarites-sante.gouv.fr

Membre du Conseil exécutif de l'OMS / WHO Executive Board Member (2021-24)



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Direction générale
de la santé



Annexe 2 : note de l'ANRS/MIE

Ref : Dir-CD-2021-131

Le Directeur : Pr Yazdan Yazdanpanah

Dossier suivi par : Xyomara CHAVEZ-PACHECO

Chargée de mission

E-mail : Tél :

A l'attention de la Cellule

Interministérielle Recherche

Paris, le 14 septembre 2021

Objet : AVIS SUR LA PLACE DE LA DETECTION CANINE DANS LES STRATEGIES DE DEPISTAGE DE L'INFECTION COVID-19

Mesdames, Messieurs,

Suite aux échanges concernant la place de la détection canine dans les stratégies de dépistage de l'infection Covid-19, nous avons sollicité l'expertise de trois chercheurs : la Pr Charlotte Charpentier, la Pr Constance Delaugerre et le Pr Bruno Lina. Veuillez trouver leur rapport ci-dessous, qui en complément, a été relu par la Dre Florence Ribadeau-Dumas.

Très rapidement après le début de la pandémie COVID-19, la stratégie de la détection canine a été développée en France par plusieurs équipes et également à l'étranger, où dans certains cas les chiens ont été formés et entraînés par les équipes Françaises. Plusieurs études ont montré la très bonne sensibilité des chiens à détecter les composés organiques volatiles (COV) caractéristiques de l'infection COVID-19. Récemment l'étude Française SALICOVAPHP a évalué les performances de la détection canine sur un tampon de sueur axillaire prélevé sur les participants, congelé puis présenté en double aveugle dans des cônes aux chiens de l'école vétérinaire. L'étude a montré une sensibilité de 97 % (IC 95 : 92-99) et une spécificité de 91 % (IC 95 : 87-95) sur 335 personnes testées dont 109 avaient une RT-PCR positive sur écouvillon naso-pharyngé. Ainsi, la preuve de concept est faite et la sensibilité rentre dans les critères énoncés par la HAS pour un test de dépistage de l'infection COVID-19 (> 98 96). L'attention doit cependant être portée sur le fait que ce n'est pas le cas de la spécificité (91 vs 98 % recommandés par la HAS), ce qui conduit à un risque de sur-diagnostic (auquel il peut être remédié par un contrôle avec une technique de référence). L'étape suivante consiste donc à passer à l'échelle dans des conditions réelles de dépistage de masse.

Le dépistage canin présente les avantages suivants:

- Non invasif
- Rapide
- Économique (avec la limite du coût de formation et d'entraînement des chiens qui nécessite d'être budgété)
- Souplesse de réalisation (dans toutes les conditions et en tout lieu, car pas besoin de dispositif particulier de prélèvement ou d'analyse, ni d'automate, ni d'équipements de protection individuelle)
- Besoin de données complémentaires de performances (sensibilité et spécificité) de la détection canine lors d'une infection COVID-19 chez des personnes vaccinées et aussi par rapport aux différents variants.

Par rapport à l'arsenal diagnostique existant composé des tests antigéniques nasopharyngés, des tests salivaires et des autotests nasaux, la validation de la détection canine nécessite donc un essai de comparaison avec la RT-PCR en condition de vie réelle qui pourrait être un événement culturel ou sportif d'environ 500 personnes, incluant différentes tranches d'âge, avec plusieurs chiens et en recueillant l'information de la vaccination. De plus, il va être nécessaire d'inclure un grand nombre de personnes afin de réduire la largeur de l'intervalle de confiance observée dans les VPN et VPP de l'essai SALICOV. Dans ce cadre d'essai, il pourrait être envisagé de rechercher les autres virus respiratoires par PCR multiplex afin de disposer de données supplémentaires sur la spécificité.

En conclusion, la preuve de concept de la bonne performance en termes de sensibilité de la stratégie de la détection canine a été montrée dans plusieurs études et dans l'essai SALICOV. Pour ce dernier avec les limites que cela a reposé sur uniquement 2 chiens entraînés et avec une détection indirecte via des compresses axillaires congelées. Il est donc maintenant nécessaire d'évaluer ces performances dans les conditions réelles d'un dépistage direct et de réfléchir au cadre réglementaire de cette stratégie de dépistage qui n'est pas un examen biologique.

Dans le contexte de la situation actuelle de la très grande capacité de dépistage en France avec la réalisation quotidienne possible d'1,5 millions de tests COVID (TAG et RT-PCR) et au regard des données disponibles sur les performances et la faisabilité de la détection canine, il semble que le positionnement possible de cette stratégie, bien que non invasive et rapide, soit réservé à un cadre d'usage particulier avec une volumétrie nationale pas trop importante qui pourrait, par exemple, correspondre aux contrôles aux frontières dans les aéroports ou au à la pré-détection dans certaines structures bénéficiant déjà de chiens d'accompagnement.

Je vous prie d'agréer, Mesdames, Messieurs, l'expression de ma respectueuse considération.

Pr Yazdan Yazdanpanah

Directeur de l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes

101 rue de Tolbiac - 75013 Paris - www.anrs.fr

Téli : +33 01 53 94 60 00 - Fax +33 01 53 94 60 01

Annexe 3 : composition du groupe de travail

Experts du HCSP

- Bruno HOEN, HCSP, Cs MIME, pilote du GT
- Bruno POZZETTO, HCSP, Cs MIME, copilote du GT

Experts hors HCSP

- Céline CAZORLA, infectiologue, CHU St-Etienne
- Christian CHIDIAC, infectiologue, université Claude Bernard Lyon 1 et CHU de Lyon.
- Elisabeth NICAND, microbiologiste, hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué

Personnes auditionnées

- Dominique GRANDJEAN, Ecole vétérinaire Maisons-Alfort
- Bruno LINA, CNR virus des infections respiratoires (dont la grippe)

Relecteur

- Dominique PLOIN, HCSP, Cs MIME

SG HCSP

- Sylvie FLOREANI

Annexe 4 : tableau synthétique des principaux types de prélèvements de la sphère oro-respiratoire supérieure disponibles pour le dépistage du Covid-19

Prélèvement	Avantages	Limites	Référence
nasopharyngé	<ul style="list-style-type: none"> - Prélèvement de référence - Prélèvement bien standardisé 	<ul style="list-style-type: none"> - Prélèvement pouvant être désagréable, surtout lorsqu'il est répété 	https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/11/fiche-habilitation-prelevement-rhino-pharynge-v5_17112020.pdf
oropharyngé	<ul style="list-style-type: none"> - Alternative au prélèvement nasopharyngé, notamment en cas d'accès difficile à la voie nasale 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de nausées ou de vomissements 	https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/09/Avis-SFM-OP-SARS-CoV-2_-_Version-finale-08092020.pdf
salivaire	<ul style="list-style-type: none"> - Prélèvement facile à réaliser 	<ul style="list-style-type: none"> - Prélèvement plus difficile à standardiser - Sensibilité un peu moindre, surtout en l'absence de symptômes 	https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2021/03/Modalite%CC%81s-prele%CC%80vements-salivaires-V5.pdf
nasal antérieur	<ul style="list-style-type: none"> - Moins invasif que le prélèvement naso-pharyngé - Bien adapté aux auto-prélèvements et aux jeunes enfants 	<ul style="list-style-type: none"> - Qualité du prélèvement mal standardisée - Sensibilité moindre, surtout en l'absence de symptômes 	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/synthese_tests_ag_nasal_vd.pdf

Annexe 5 : autres études relatives au dépistage canin du Covid-19 (voir chapitre 3.3)**Aéroport d'Adelaïde, Australie** (<https://www.abc.net.au/news/2022-05-01/covid-detection-dogs-trailled-at-adelaide-airport/13862334>)

Vidéo de mai 2022, sujet d'un journal télévisé d'ABC News. Ce document montre une détection canine par "reniflage direct", où le chien s'assoit devant la personne qu'il identifie comme positive (pas de prélèvement de sueur). On comprend qu'un essai (trial) doit être réalisé à l'aéroport mais aucun résultat n'est présenté. Le médecin interrogé (Dr Anne-Lise Chaber) explique qu'il va y avoir des contraintes logistiques : les personnes testées devront se tenir immobiles (idéalement assises) et suffisamment éloignées les unes des autres (au moins 2 m), ce qui peut être difficile à réaliser dans un aéroport....

Il n'a pas été trouvé d'information sur la mise en place de l'expérimentation et ses éventuels résultats.

Aéroport de Miami, USA (<https://www.upworthy.com/world-s-first-covid-sniffing-dogs-just-started-at-miami-airport-and-they-re-incredibly-accurate>) le 9/9/2021 et (<https://news.miami-airport.com/mia-is-first-us-airport-to-test-covid-19-detector-dogs/>) le 8/9/2021

Articles annonçant la mise en œuvre d'un programme pilote de 30 jours. Dans la vidéo qui accompagne le 1^{er} article, on voit que les personnes testées et les chiens renifleurs sont séparés par une barrière pleine. Les personnes testées sont d'un côté de la barrière et passent un bras de l'autre côté de la barrière où se trouvent les chiens renifleurs qui viennent renifler les masques que tiennent les personnes au bout de leurs mains. Un commentaire précise que cette expérimentation est la première jamais conduite dans un aéroport.

Il semble que l'expérimentation a bien été réalisée mais les résultats ne sont pas publiés à ce jour.

Expérience en France en Ehpad. Article de l'Express daté du 4 août 2022 (https://www.lexpress.fr/actualites/1/societe/en-alsace-pokaa-premier-chien-renifleur-de-covid-en-ehpad_2156031.html) annonçant une "première" en France : Pokaa, golden retriever de deux ans, déploie son flair à l'Ehpad La Roselière de Kunheim (Haut-Rhin) pour y détecter les éventuels cas positifs. Pas de contact direct entre le chien et les pensionnaires. Prélèvement axillaire (un tissu laissé sous l'aisselle pendant 5 minutes) déposé dans une boîte, une série de boîtes est ensuite présentée au chien. Commentaires :

- "Lors des tests menés au sein de l'Ehpad sur des échantillons de l'hôpital de Strasbourg (?), Pokaa a reconnu "à 100 %" les positifs et les négatifs, explique le Dr Pierre Kohser, médecin de La Roselière".
- Capable de "repérer l'ensemble des variants connus", Pokaa score à "100 % sur les symptomatiques" et à "95 % sur les asymptomatiques", catégorie qu'il est crucial de repérer, poursuit M. Legrand. Chez ces derniers, il peut même "détecter le virus à peu près 48 heures avant les tests PCR".
- Une présence très utile, relève le Dr Kohser, car ce mode de test est "simple", très peu coûteux et "bien toléré" par les résidents, souvent atteints de troubles cognitifs comme Alzheimer et qui "se débattent quand on leur fait un frottis".
- Les qualités olfactives de Pokaa, qui intervenait déjà dans une vingtaine d'Ehpad en tant que chien de médiation, sont le fruit d'une formation de "quatre semaines" à l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort pour y suivre la méthode Nosaïs-Covid19 du Pr Dominique Grandjean, explique Christelle Schreiber, éducatrice canine chez Handi'chiens

Avis produit par le HCSP

Le 29 juillet 2022

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr