

Depuis 2009 et les premiers travaux de Niels Verhulst et ses collaborateurs, à l'université de Wageningen, aux Pays-Bas, on sait que, d'une façon générale, les personnes qui attirent les moustiques présentent une plus forte densité bactérienne sur la peau, doublée d'une diversité plus faible. Cette même équipe a établi en 2011 que les composés organiques volatils que produit *Staphylococcus epidermis* sont très attractifs, alors que ceux de *Pseudomonas aeruginosa* ne le sont pas.

À plus grande échelle, c'est la lutte contre le paludisme qui pourrait bénéficier de ces recherches. Une des pistes étudiées pour éradiquer cette maladie consiste à utiliser des pièges à moustiques pourvus d'appâts à base de composés organiques volatils que produisent les individus présentant une forte attractivité pour ces insectes. Avec l'espoir un jour de mieux contrôler les populations de moustiques sans utiliser d'insecticides. En France, en 2014, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a soutenu un projet (le projet Attractigre) qui a permis d'identifier des bactéries cutanées attractrices du moustique-tigre (*Aedes albopictus*). Il reste néanmoins à démontrer la faisabilité de ces pièges à moustiques odoriférants.

PISTER LES MALADIES À L'ODEUR

En plus de produire des odeurs à partir de sécrétions humaines inodores, certaines bactéries fabriquent, par leur propre métabolisme, des composés organiques volatils aux odeurs caractéristiques. Les bactériologistes expérimentés et dotés d'un bon sens de l'odorat travaillent d'ailleurs toujours beaucoup à l'odeur. C'est la première chose qui frappe en ouvrant une boîte de Petri, le dispositif classique pour cultiver des bactéries en laboratoire. C'est même un jeu non dénué d'humour entre bactériologues de repérer les bactéries à odeur agréable de carambar comme *Streptococcus anginosus*, *S. intermedius* et *S. constellatus*; *Pseudomonas aeruginosa*, qui sent la fleur de seringat, proche du jasmin; *Clostridioides difficile*, qui sent le crottin de cheval (par libération de crésol) ou encore *Staphylococcus lugdunensis*, qui sent la rosette de Lyon. Le problème se corse quand on change de laboratoire car ces référentiels sont très subjectifs: ainsi, d'un laboratoire à un autre, *Haemophilus influenzae* sent le sous-bois... ou la souris.

Il n'en reste pas moins que chaque bactérie pathogène produit une odeur spécifique et que des maladies, infectieuses ou non, peuvent être diagnostiquées sur cette base. Certains médecins s'aident d'ailleurs de leur odorat pour établir leur diagnostic: une haleine aux relents d'œuf pourri peut ainsi trahir un diabète ou une insuffisance

hépatique. Les vaginoses bactériennes dues à la prolifération notamment de *Gardnerella vaginalis*, productrice d'ammoniac, s'accompagnent d'une odeur de poisson pourri. De même, des personnels soignants expérimentés savent reconnaître la colite récidivante à *Clostridioides difficile* en sentant les selles du patient, ou les plaies infectées par *Pseudomonas aeruginosa* à leur odeur fruitée proche de la pomme pourrie. D'autres sont même sensibles à l'odeur de la maladie de Parkinson.

La détection olfactive de bactéries pathogènes est en fait pratiquée depuis l'Antiquité. Dès cette époque, Hippocrate avait mis en évidence la modification des odeurs corporelles par les maladies et préconisait aux médecins de brûler les crachats de leurs patients et de sentir la fumée pour diagnostiquer la tuberculose. Aujourd'hui encore, on diagnostique cette maladie, qui a encore tué 1,4 million de personnes dans le monde en 2019, à partir de l'analyse de crachats. C'est un prélèvement facilement accessible, mais qui ne donne qu'un reflet partiel du microbiote pulmonaire. Il faut parfois explorer des zones profondes et recourir à des méthodes invasives comme la bronchoscopie ou le lavage bronchoalvéolaire pour avoir un diagnostic fiable.

EXPLOITER L'ODORAT DES ANIMAUX

De nombreuses expériences ont été menées, notamment avec des chiens renifleurs, pour tirer parti de leur odorat 100 000 fois plus sensible que celui des humains. On utilise déjà leurs performances impressionnantes pour détecter les personnes, les armes, les bombes, les stupéfiants ou la nourriture. Les chiens dressés figurent aussi en bonne place dans les nombreuses expériences menées pour diagnostiquer des maladies infectieuses. Ils sont par exemple capables d'aider au diagnostic microbiologique des infections intestinales à *Clostridioides difficile*, des infections urinaires à *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ou *Enterococcus faecalis*, ou encore de dépister des cancers du sein.

Ainsi, en 2017, Isabelle Fromantin, à l'Institut Curie, à Paris, et ses collègues ont entraîné deux chiens à reconnaître un cancer du sein parmi quatre échantillons de sueur. Puis ils ont testé les chiens sur 130 échantillons de sueur: les chiens ont détecté 90,3% des cas de cancer du sein. L'équipe a lancé en 2020 la deuxième phase du projet, nommé Kdog: une étude clinique de trois ans sur 450 volontaires présentant une mammographie anormale.

Autre exemple: une étude menée par Jane Davies, à l'Imperial College de Londres, publiée en 2019, a montré que deux à quatre chiens entraînés à reconnaître l'odeur de la



À LIRE

Geneviève Héry-Arnaud
a récemment publié
**Ces microbes qui nous
veulent du bien,**
Humensciences, 2021

Des chiens ont détecté des patients atteints de Covid-19 avec une sensibilité de 86 %

bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, responsable d'infection pulmonaire dans la mucoviscidose, ont ensuite été capables de la distinguer d'autres bactéries pathogènes, avec plus ou moins d'acuité selon le cocktail utilisé et sa dilution. Un résultat encourageant tant il est crucial de détecter le plus tôt possible cette bactérie dans les poumons des malades, car elle s'accompagne d'une forte dégradation de leur fonction respiratoire.

Par ailleurs, en 2020, Dominique Grandjean, à l'école nationale vétérinaire d'Alfort, et ses collègues ont montré que des chiens entraînés sont aussi capables de détecter des individus atteints de Covid-19 à partir d'échantillons de sueur prélevée sous les aisselles, avec un taux de réussite de 76 à 100%. Ce très intéressant résultat a été reproduit et confirmé dans une étude réalisée en Iran sous la houlette de Mahdi Shiri, de l'université de sciences médicales Aja, à Téhéran. Trois chiens entraînés à reconnaître des patients atteints de Covid-19 à partir d'habits et de masques ont obtenu une sensibilité de 86% (ils ont détecté 86% des personnes positives au Covid-19) et une spécificité de 92,9% (ils ont reconnu comme négatives 92,9% des personnes saines), ce qui dépasse largement les performances de certains tests antigéniques. Précisons que, dans le cas de ces infections virales, les virus n'ayant pas de métabolisme propre donc pas d'odeur, ce sont les composés organiques volatils produits par le déséquilibre du microbiote, caractéristiques de l'infection, qui sont analysés (c'est aussi le cas dans les maladies non infectieuses comme le cancer du sein ou la maladie de Parkinson).

Plus étonnantes, les expériences menées en Tanzanie depuis 2009 avec des rats géants africains (*Cricetomys gambianus*) dressés à sentir des échantillons de crachats et à y détecter la présence de *Mycobacterium tuberculosis*. Déployées à grande échelle, ces expériences ont permis d'augmenter la détection de la tuberculose active, surtout chez les enfants.

Si les rats géants impressionnent par leur «cadence d'analyse» (cinq échantillons par

minute), ils sont cependant moins sensibles et moins spécifiques que les outils de la microbiologie moderne (PCR). Mais ces derniers restent peu accessibles dans des pays à faible niveau économique malgré les efforts déployés par l'association de Bill et Melinda Gates. Ainsi, dans certains contextes spécifiques, les animaux peuvent apporter des solutions acceptables et à bas coût. Mais, de manière générale, on imagine difficilement utiliser ces capacités olfactives à grande échelle. En revanche, identifier les composés organiques volatils que ces animaux reniflent détectent dans les selles, l'urine, les crachats, sur la peau ou dans l'air expiré permettrait de concevoir des tests olfactifs rapides, non invasifs et abordables.

De fait, beaucoup d'espoirs résident dans les possibilités de diagnostic bactériologique automatisé et non invasif fondé sur l'analyse des composés organiques volatils de l'air pulmonaire exhalé, notamment pour détecter la tuberculose et la mucoviscidose. Cette maladie génétique affecte environ 1 nouveau-né sur 4000 dans les populations occidentales et concerne plus de 7000 malades en France. Elle touche principalement le pancréas, les intestins et les poumons. La surveillance, notamment sur le plan bactériologique, de la maladie pulmonaire est un élément clé qui conditionne le pronostic vital. L'accumulation d'un mucus bronchique mal évacué favorise l'installation de bactéries pathogènes comme *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* ou la redoutable *Pseudomonas aeruginosa* déjà mentionnée.

Nous avons évoqué la détection de cette bactérie par des chiens spécifiquement dressés. Une autre solution consiste à identifier, dans l'air exhalé, un de ses constituants, une molécule au doux parfum de jasmin, la 2-aminoacétophénone (C_8H_9NO), grâce à des techniques couplant la chromatographie en phase gazeuse à la spectrométrie de masse. Mais en dépit de la miniaturisation des équipements, il reste difficile de déplacer ces moyens d'analyse auprès des patients.

MISER SUR LES NEZ ÉLECTRONIQUES

La solution pourrait venir de «nez électroniques», ces réseaux de capteurs moléculaires, développés depuis une vingtaine d'années (voir l'article page 34). Bien adaptés à l'analyse de l'air expiré et aisément transportables, ces dispositifs ont pour principe général d'imiter le système nerveux olfactif, de la fixation d'une molécule à un récepteur (le capteur) au signal qui en résulte et est transmis au cerveau (le détecteur). Chaque capteur reconnaît une molécule, et un réseau de capteurs peut reconnaître un panel prédéfini de molécules, le plus spécifique possible de l'espèce bactérienne

BIBLIOGRAPHIE

I. Mogilnicka et al., **Microbiota and malodor— Etiology and management**, *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21(8), article 2886, 2020.

E. Cambau et M. Poljak, **Sniffing animals as a diagnostic tool in infectious diseases**, *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 26(4), pp. 431-435, 2020.

J. C. Licht et H. Grasemann, **Potential of the electronic nose for the detection of respiratory diseases with and without infection**, *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21(24), article 9416, 2020.

A.-L. Byrd et al., **The human skin microbiome**, *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 16(3), pp. 143-155, 2018.

C. Callewaert et al., **Towards a bacterial treatment for armpit malodour**, *Exp. Dermatol.*, vol. 26(5), pp. 388-391, 2017.

N. O. Verhulst et al., **Composition of human skin microbiota affects attractiveness to malaria mosquitoes**, *Plos One*, vol. 6(12), article e28991, 2011.