

Université

de Strasbourg

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET
SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N° : 142

THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention ANESTHÉSIE-REANIMATION

PAR

SINGERLE Thibaud, Jean-Pierre, Laurent
Né à Soissons le 18/12/1994

**Protocole de recherche d'une étude clinique comparant les
performances diagnostiques
du test rapide Dräger de détection antigénique du SARS-CoV2 à
celles du test de référence RT-PCR**

Président de thèse : DIEMUNSCH Pierre, Professeur

Directrice de thèse : FAITOT Valentina, Docteur

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition SEPTEMBRE 2021
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SIBILJA Jean
- **Premier Doyen de la Faculté** : M. DERUELLE Philippe
- **Doyens honoraires** : (1976-1983) M. DORNER Marc
(1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
(1989-1994) M. VINCENDON Guy
(1994-2001) M. GERLINGER Pierre
(2001-2011) M. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Selamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ARLADIOS Chérif P0181	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRÉS Emmanuel P0302	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepiere	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepiere • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNALD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepiere	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Selamak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEALJEU Rémy P0008	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Adhésifs transversales - Unité de Neuro radiologie Interventionnelle / Hautepiere	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepiere	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0180	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire - Pédiatrie / Hôpital Hautepiere	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP0 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Roberteau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMANS Laurent M0009 / P0215	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepiere	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRIANT-RODER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0307	MRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0329	MRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	MRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0328	MRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0300	MRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0341	MRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0344	MRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0130	MRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	MRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBER Bernard P0345	MRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAX Frédéric P0348	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0357	MRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0349	RP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0354	MRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0188	MRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0359	MRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	MRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFIKREMER Samira P0380	MRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0316	MRP0 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0302	MRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	MRP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0314	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0302	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0321	MRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0363	MRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0384	MRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	MRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0385	MRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOCHOT Bernard P0386	MRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0367	MRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0388	MRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0371	MRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0372	RP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0203	MRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERSCH Edouard P0375	MRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	MRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Métabolique / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
IGNER-HOROBETI Marie-Eve P0180	RP0 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAILLAC Benoît P0378	MRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie P0379	MRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESSEL-MOPEL Laurence P0321	MRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0381	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.BHC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Roman P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0 105	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORCANOW Anne-Sophie P0207	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie • Service Imagerie II - Neuroradio Ostéocarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0 175	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0289	RP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie • Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGID Laurence P0232	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie • Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0390	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie • Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0392	RP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Pédiatrie I / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire • Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0 190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie • Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Services de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéocarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP0 CS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0393	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie • Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0394	RP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0395	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie • Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0396	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie • Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0399	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0219	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0 101	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie • Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0 103	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0322	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU - SMUR • Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alan M0393 / P0223	NRP0 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0 105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail • Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Farhat P0 106	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison • Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0 107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmaco-pharmacologie • Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0 108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0 109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0 111	RP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil • Service de Chirurgie Visérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie • Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie • Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR • Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie • Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0 115	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique • Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PALLARD Catherine P0 180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELAACCIA Thery P0205	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR • Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme FERRETTA Silvana PO 117	NRP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick PO 118	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry PO 119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PVOT Xavier PO 206	NRP0 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien PO 181	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain PO 123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François PO 182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien PO 125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie PO 126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCÌ Roméo PO 127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge PO 128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît MO 61 / PO 224	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie PO 196	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard PO 129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine PO 140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas PO 212	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Amand PO 180	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André PO 184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian PO 143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude PO 147	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Catherine PO 225	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Franca PO 144	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen PO 185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe PO 145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - GETO - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence PO 187	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SBLIA Jean PO 146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique PO 190	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien PO 152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine PO 193	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON François PO 195	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel PO 156	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis PO 187	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre PO 198	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane PO 199	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas PO 190	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique Hôp Robertau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre PO 182	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLFF Philippe P027	NRP0 NCS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU 	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P001	NRP0 CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable → 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) → 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) → 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> - Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0009		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0391		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0392		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et Imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Télé-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CERRIER Thomas M0138		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoisson - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0217		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELORME Jean-Baptiste M0139		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0219		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Vera M0131		• Pôle Télé et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	46.01 Neurologie
DOLLE Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Insa M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0204		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud M0139		• Pôle Télé et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	46.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Adfécologie
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0233		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe M0269		• Pôle de Biologie - Département Génétique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0208		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agathe M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALX Thomas M0342		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0048		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HHC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (of. AZ) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0108		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aïna M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0093		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy M0079		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0139		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marus M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac.	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTON M0118		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian F0198

Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Épidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

M KESSEL Nils	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
M LANDRE Lionel	CUBE-UMR 7357 - Equipe IMS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna M0082	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
M ZIMMER Alexis	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GULLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0080	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0086	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENCLER Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOUREUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU87 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Sépique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU87 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o de droit et à vie (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaires)
- o pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)
Mme STEB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)
DUFOLUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOX Elisabeth (Pneumologie)
- o pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KONTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Prs RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
BRETTE S Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
BURSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie) / 01.09.18
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
CHALVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
CHELLY Janelle (Diagnostic génétique) / 01.09.20
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.10
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Risq. Chir.) / 01.09.13
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
IBBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
KREMER Michel / 01.05.98
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
KLINTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
MILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
MATTRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.09
MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
SCHLENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
WILM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.55.07.08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.68

- HP : **Hôpital de Neudorf** : Avenue Molère - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Granach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Kirch Grafenstaden Cedex - Tél. : 03.68.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.25.24.24

I.U.R. - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A mes Maîtres et juges,

A Monsieur le Professeur Pierre Diemunsch, un sincère merci de m'avoir choisi pour la réalisation de ce travail de thèse, et de m'avoir fait l'honneur d'accepter de le présider. Vous m'avez été d'une immense aide et je ne saurais vous remercier assez pour cela. Soyez assuré de ma grande considération et de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Julien Pottecher et Monsieur le Professeur Eric Noll, je vous remercie tous les deux d'avoir accepté de constituer mon jury pour la soutenance de thèse. Merci pour ces semestres passés dans vos services qui ont été d'une grande richesse d'enseignements. C'est avec beaucoup de chance et de plaisir que le médecin qui est en moi a pu grandir à vos côtés.

A Madame la Docteure Valentina Faitot, je te remercie d'avoir très gentiment accepté de diriger cette thèse. Merci pour l'intérêt que tu y as porté et pour tes précieux conseils. Je me réjouis de pouvoir travailler avec toi à l'avenir.

A ma famille,

A ma Laurène, ma moitié, mon tout. Même dans les moments les plus sombres tu as toujours su m'éclairer de ta gentillesse, de ta douceur, de ton amour qui m'élève. Depuis les bancs de la faculté, depuis les piliers de notre amitié qui se sont construits dessus, tu as été celle qui m'a permis de toujours garder un pied sur terre, de toujours garder la tête hors de l'eau. La vie à tes côtés paraît facile. Evidente. A tes côtés, mes soucis disparaissent. Je deviens meilleur grâce à toi. Tu me donnes cette force. Rends-toi compte de ce pouvoir que tu as. Quelle chance j'ai que tu aies accepté d'unir nos deux chemins ! Et cette route commune qui se dessine sous nos pieds nous réserve encore tellement de voyages, tellement d'aventures ! Oui, une vie dorée, une vie qui s'embellit de jour en jour. Alors, profitons, oui profitons, ma future femme. Tu le sais mais je veux l'écrire, le rendre éternel... Je t'aime.

A ma maman. Je ne sais même pas par où commencer... Je suis tellement fier d'être ton fils. Si je suis l'homme que je suis aujourd'hui, le médecin que je deviens, le futur mari que j'espère devenir, tout ceci c'est grâce à toi. Tu es la personne la plus forte que je connaisse. Ton âme est précieuse. Tu m'as inculqué tes magnifiques valeurs, graines inestimables, tu m'as inondé d'un amour inconditionnel, le plus puissant des engrais, toutes ces pensées, tous ces mots, tous ces gestes que tu m'as donnés sans relâche, à perdre haleine, à me pousser vers l'avant... mes réussites sont le fruit de tout cela. Donc merci, merci jusqu'à la lune, jusqu'à l'infini. Oui, je suis fier d'être ton fils. Alors n'oublie pas que moi aussi, je serai toujours là pour toi. Car ton bonheur est le mien. Je t'aime maman.

A toi Alvar, mon Pou'. Mon premier regret sera de ne pas t'avoir eu à mes côtés aujourd'hui, comme témoin de l'accomplissement de mes études. Car sans toi, rien de tout cela n'aurait eu lieu. Du fond de mon être, merci pour ton incroyable générosité, celle de m'avoir accepté dans ta vie, celle de m'avoir offert l'opportunité de choisir ma voie et de la poursuivre jusqu'au bout. Où que tu sois maintenant, j'aurai toujours un morceau de toi dans mon cœur. Tu me manques.

A mes formidables grands-parents, Papy, Mamie... Vous qui m'avez accueilli comme votre propre fils, qui m'avez gratifié de votre amour et de votre soutien... Merci. Merci d'avoir toujours été là pour Maman quand elle en avait besoin, pour cette sécurité que vous nous avez offerte quand tout semblait incertain... Il faut croire que je n'avais pas besoin de petites roues à mon vélo car je vous avais vous.

Mention spéciale à la cuisine gastronomique de Mamie. Il est certain que tes plats ne sortent pas du fourneau mais directement du Jardin d'Eden, tes mains sont de l'or véritable.

A mon père. Récemment, nous nous sommes retrouvés et nous avons eu la chance de commencer à apprendre à nous connaître. Nous avons encore beaucoup de temps à rattraper, et je me réjouis de chaque moment passé ensemble. Tu as été un manque dans ma vie, mais heureusement, celle-ci ne fait que commencer.

A mes frères. Je ne vous ai pas vus grandir mais je vois les hommes que vous devenez et je suis très fier de vous. Thomas, tu es un soleil, tu irradies une joie de vivre extrêmement contagieuse et impossible à traiter. Continue à poursuivre tes rêves, ces milliers d'étoiles qui se bousculent dans ta tête. Tu les atteindras, mon petit astronaute, je le sais car tu es capable de tout. Hugo, je suis tellement heureux pour toi de te voir enfin lancé sur ton chemin ! Que cette route soit pavée d'or. Continue à croire en toi, fournis ce petit effort qui te fera atteindre les sommets. Et tu les dépasseras, tu seras immense. Tu es extrêmement talentueux, à toi maintenant d'apprendre à exploiter ce talent, sans en oublier tout de même les choses importantes de la vie. A tous les deux, je vous souhaite la plus belle vie que vous puissiez avoir. Moi, je suis déjà veinard de vous avoir dans la mienne. Votre grand-frère qui ne vous aime pas qu'à moitié.

A mon grand-frère, Jefferson. Le curieux hasard de la vie nous a fait nous rencontrer, et amis puis frères nous sommes devenus. J'ai toujours admiré ton charisme, ton humour et ta bonne humeur, qui m'ont inspiré et m'ont aidé à grandir. Même si nos chemins se sont un peu séparés, chaque retrouvaille est une apothéose, un feu d'artifices ! Puissent tous tes projets aboutir car ils te rendent heureux.

A votre mère, ma belle-maman, Nadiège. Merci de m'avoir accueilli dans ta vie et sous ton toit comme l'un de tes fils. Merci de m'avoir offert deux sacrés petits-frères, qui ne pouvaient que devenir de belles personnes grâce à toi.

A la famille Colin, toute cette énergie familiale que vous dégagéz est un concentré de bonheur. Je vous remercie tendrement de la partager ainsi avec moi.

A tous les autres membres de ma famille. Mon cœur a une place pour chacun de vous que la distance ou les absences ne saurait effacer.

A mes amis, mes compagnons de route et de déroutes,

A toi Galaad, petite galaxie. Mon frère d'âme. Elle est bien loin l'époque du collège où ces deux drôles d'oiseaux que nous étions ne savaient pas vers où voler... Toi, l'artiste, tu as peint les couleurs de mon enfance, de mon errance. Toi, l'architecte, tu as aidé à construire les fondations de qui je suis. Ton amitié a été un roc sur lequel me reposer. Et les beaux moments ne se comptent plus, tant ils ruissellent, tant ils cascaden, tous ces souvenirs qui ont été et qu'il reste à créer sont autant de fontaines de jouvence où s'abreuver. Te côtoyer, c'est devenir immortel. J'ai hâte de continuer à grandir avec toi. Et je dois te dire que je suis tellement heureux de te voir aussi épanoui !
« Un homme, s'il le veut assez fort, peut changer son étoile. »

Ne t'en fais pas Laura je ne suis pas possessif et je suis prêt à le partager avec toi. Tu lui apportes certaines choses qui sont hors de ma portée... Donc merci pour ça !

A tout mon clan, ma deuxième famille, ma meute, mes Eternels. A toi Alexis, à toi Audrey, à toi Catherine, à toi Henri, à toi Louma, à toi Matthieu, à toi Sébastien (pour éviter tout incident diplomatique j'ai choisi une hiérarchie alphabétique). Je crois être l'homme le plus chanceux du monde d'avoir des amis comme vous. Sans vous, je n'ose même pas imaginer la personne que j'aurais pu être. S'il y a bien une seule chose dont je ne doute pas, c'est qu'ensemble, nous pouvons tout affronter. Vous êtes le sourire de ma vie, vous en êtes les rires et les accolades, les mains tendues, les épaules sur lesquelles poser ma joue, les mouchoirs qui l'essuient de ses larmes. Nous ne partageons pas le même sang, mais je sais que c'est le même feu qui nous anime. Un feu immense, un feu de joie, un feu céleste, nourri de cette infinité de beaux moments que nous avons vécus ensemble et qui nous attendent encore. Vous le savez, je serai toujours là, à brûler pour vous.

A vous chers collègues, chers amis

J'ai une pensée chère pour mon tout premier semestre en tant qu'interne, au service de Réanimation Polyvalente du NHC. Je souhaiterais remercier tous ces visages témoins de mes premiers pas de médecin, qui m'ont accompagné dans mes premiers succès et qui m'ont aidé à me relever après mes premières chutes. A toute l'équipe du 2131 et à la belle brochette de co-internes que j'ai eu la chance d'avoir, merci à vous toutes et à tous pour votre patience et vos encouragements. Vous m'avez offert un bel exemple à suivre en tant qu'anesthésiste-réanimateur en devenir. C'était un cadeau d'une très grande valeur.

Bien sûr, je tiens à remercier toutes les équipes médicales et paramédicales, tous ces co-internes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler au cours de ces années strasbourgeoises. Je ne sais pas toujours retenir les prénoms, mais je n'oublierai jamais les conseils et les leçons, les moments de camaraderies, le soutien lors de moments difficiles, la confiance partagée, les regards complices, (les synthèses de séjour d'ICCA mises à jour quotidiennement), l'entraide et les belles tranches de rigolades. Vous êtes l'incarnation même de notre corps de métier, si beaux d'humanité.

Une mention particulière pour une docteur particulière. A vous, Elisabeth Gaertner, qui avez été la première à me proposer un travail de thèse. Je regrette que ce projet n'ait pas abouti mais je tenais à vous remercier pour tout ce temps précieux que vous m'avez dédié. Vous êtes une femme et un médecin inspirant, qui pousse à donner le meilleur de soi. Et un grand merci pour cette passion de l'ALR que vous avez su me transmettre. Puisse-t-on un jour travailler à nouveau ensemble.

Un grand merci à Madame Anne-Mathilde Choisy, représentante de la société Dräger. Merci pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail. J'ai beaucoup apprécié votre professionnalisme et votre amabilité, c'était un plaisir de collaborer avec vous.

Et puis, des mercis qui méritent de figurer ici.

Merci à tous ces Damasio, King, Huxley, Werber, Herbert, Tolkien (et j'en passe tellement...), qui sans le savoir m'ont toujours accompagné. Vous m'avez insufflé la passion dévorante de la plume. Aujourd'hui crépite en moi l'étincelle de l'écriture qui un jour, je l'espère, deviendra brasier. Car il n'y a rien de plus pur et de plus beau que le souffle créatif, celui qui nous donne les ailes pour voler les étoiles.

Merci à Thibaut Giraud, Mr Phi, qui m'aura ouvert les portes vers l'univers méandreux de la philosophie et donc vers moi-même et vers mes semblables. La voix de la philosophie est celle qui nous lie à soi et à son environnement. Grâce à elle, grâce à toi, la solitude n'existe pas.

Merci à tous ceux qui ajoutent de la musique en ce monde, vous qui sculptez l'air, qui faites vibrer nos tympanes, vous façonnez notre univers.

Merci à notre magnifique planète, tu es un véritable trésor dont je l'espère, un jour, nous saurons nous montrer méritants.

Et enfin, à toutes celles et ceux qui ont croisé mon chemin et qui y auront ajouté leur pavé. Chaque rencontre, chaque échange, chaque bonjour et chaque adieu, toutes ces choses-là sont des événements qui bouleversent une vie, qui la rendent réelle. Donc à vous tous, que je ne saurais nommer tant la liste est longue depuis ma plus tendre enfance, merci. Merci d'être ce chamboulement, merci de dévier ma trajectoire, merci de m'amener à ma juste place.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	- 21 -
PARTIE I. COVID 19 : du virus aux symptômes et méthodes diagnostiques.	- 23 -
A. CONTEXTE.....	- 23 -
B. LE SARS-COV2.....	- 24 -
1) Taxonomie.....	- 24 -
2) Réservoir	- 26 -
3) Structure virale	- 26 -
4) Cycle viral	- 26 -
C. DIAGNOSTIC CLINIQUE	- 28 -
1) Manifestations ORL	- 29 -
2) Manifestations gastro-intestinales	- 30 -
3) Manifestations dermatologiques	- 30 -
4) Manifestations neurologiques.....	- 31 -
5) Manifestations thrombo-emboliques	- 32 -
6) Manifestations cardiaques	- 32 -
7) Manifestations ophtalmologiques	- 33 -
8) Présentation clinique du sujet âgé	- 33 -
D. PLACE DE L'IMAGERIE ET DE LA BIOLOGIE STANDARD.....	- 34 -
1) La radiographie thoracique.....	- 34 -
2) La tomodensitométrie (TDM) thoracique	- 35 -
3) L'échographie pleuropulmonaire (EPP).....	- 36 -
4) L'échocardiographie transthoracique (ETT).....	- 37 -
5) Les perturbations du bilan sanguin « standard »	- 37 -
E. LES TESTS DIAGNOSTIQUES	- 39 -
6) La détection moléculaire	- 39 -
7) Les tests sérologiques.....	- 48 -
8) Les tests antigéniques.....	- 55 -

PARTIE II. PROTOCOLE DE RECHERCHE VISANT A EVALUER LE TEST DE DETECTION ANTIGENIQUE DE DRÄGER	- 60 -
A. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET BENEFICES ATTENDUS	- 60 -
B. DESCRIPTION DU TEST ANTIGENIQUE DRÄGER ET DE SON UTILISATION	- 61 -
C. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	- 63 -
1) Objectifs principaux	- 63 -
2) Objectif secondaire.....	- 63 -
D. CONCEPTION DE LA RECHERCHE	- 63 -
1) Critères d'évaluation principaux	- 63 -
2) Critères d'évaluation secondaires.....	- 64 -
3) Plan expérimental de la recherche.....	- 64 -
E. POPULATION ETUDIEE	- 66 -
1) Critères d'inclusion	- 66 -
2) Critères de non-inclusion	- 66 -
3) Arrêt prématuré de la recherche ou arrêt prématuré de participation d'une personne dans la recherche	- 66 -
4) Critères et procédures d'arrêt prématuré de la participation d'un patient à la recherche.....	- 67 -
5) Critères d'arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche.....	- 67 -
F. DEROULEMENT PRATIQUE DE LA RECHERCHE	- 67 -
1) Modalités d'information et obtention de la non-opposition du patient pour l'utilisation de ses données cliniques à des fins de recherche	- 67 -
2) Description de la recherche non interventionnelle.....	- 68 -
G. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES.....	- 70 -
1) Comité de protection des personnes et autorité compétente	- 71 -
2) Information et recueil de la non opposition	- 71 -
3) Protection des données à caractère personnel	- 72 -
CONCLUSION.....	- 73 -
BIBLIOGRAPHIE.....	- 76 -
ANNEXE 1 : figures.....	- 81 -

ANNEXE 2 : Feuille d'observation du protocole COVID Dräger - 87 -
ANNEXE 3 : Notice d'information et de non opposition du protocole COVID Dräger.... - 90 -
ANNEXE 4 : Notice d'utilisation du test antigénique Dräger..... - 93 -

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE-2 : Angiotensin-Converting Enzyme 2

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADN-c : ADN complémentaire

ARN : Acide Ribonucléique

ARS : Agence régionale de Santé

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CDC : Center of Disease Control

CMV : Cytomégalovirus

COVID-19 : Coronavirus Disease – 2019

CRP : C-related Protein

CRISPR : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

Ct : Cycle – Threshold

DETECTR : DNA Endonuclease Targeted CRISPR Trans Reporter

ECG : Electro-Cardiogramme

EEG : Electro-Encéphalogramme

ELISA : Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay

EPP : Echographie Pleuropulmonaire

ETT : Echographie Transthoracique

HAS : Haute Autorité de Santé

IDM : Infarctus Du Myocarde

Ig : Immunoglobuline

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LDH : Lactate déshydrogénase

LFA : Lateral Flow Assay

Mpro : Main protéase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

POC : Point-Of-Care

RdRp : RNA-Dependant RNA Polymerase

RT-LAMP : Reverse Transcription Loop-mediated isothermal Amplification

SARS-CoV 2 : Severe Acute Respiratory Syndrom – Coronavirus 2

SIME : Syndrome Inflammatoire Multi-systémique de l'Enfant

RT-PCR : Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction

TDM : Tomodensitométrie

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PARTIE I.

COVID 19 : DU VIRUS AUX SYMPTOMES ET METHODES DIAGNOSTIQUES.

A. CONTEXTE

Le 1er Décembre 2019, le premier cas d'une nouvelle pathologie affectant le système respiratoire est diagnostiqué en Chine, dans la province du Hubei. Très rapidement, les cas se multiplient au sein du pays et dans les pays voisins. Une cause d'étiologie infectieuse est très fortement suspectée. Le 7 janvier 2020, les équipes chinoises parviennent à identifier le pathogène responsable de cette maladie : une nouvelle souche de coronavirus, nommée alors 2019-nCoV.(1) Très rapidement, les cas se multiplient et l'état d'urgence est décrété par l'Organisation Mondiale de Santé (OMS) le 30 janvier 2020. Le virus est responsable d'une infection affectant principalement les voies aériennes inférieures, nommée officiellement COVID-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease) par l'OMS à partir du 11 février 2020. Celle-ci est potentiellement fatale avec de nombreux patients présentant des tableaux de syndromes de détresse respiratoire aigüe, donnant ainsi son nom au pathogène : le SARS-CoV 2 (*S*evere *A*cute *R*espiratory *S*yndrom *C*orona*V*irus 2).

Aujourd'hui, après plus d'un an et demi de dissémination, le SARS-CoV2 est responsable d'une pandémie sans précédent. A la date du 7 octobre 2021, plus de 330 millions de cas ont été recensés au total dans le monde et la France est le 7^{ème} pays le plus touché avec environ 6,8 millions de cas et 114 000 décès rapportés. (2) Le virus a un fort pouvoir de contagiosité, avec un taux de reproduction R0 supérieur à trois au cours des pics épidémiques. Et ceci est favorisé par l'existence d'une forte proportion de patients asymptomatiques qui contribuent insidieusement à la dissémination du pathogène. Il est

estimé qu'environ 40-45% des patients demeurent asymptomatiques. De plus, la période d'incubation est de 5,7 jours en moyenne, période pendant laquelle le virus peut être transmis. (3)

En l'absence d'un traitement spécifique ayant fait ses preuves, et dans l'attente d'une couverture vaccinale significative, l'enjeu principal est aujourd'hui à la prévention. Il est devenu nécessaire de savoir dépister et diagnostiquer le plus précocement possible les personnes infectées par le SARS-CoV2, et ceci afin de mettre en place les mesures d'isolement appropriées pour limiter la propagation de l'infection. Dans cet objectif, la compréhension de sa physiopathologie s'est révélée être une des clefs de voûte dans la lutte contre le virus. Nous allons donc la décrire dans le chapitre suivant.

B. LE SARS-COV2

1) Taxonomie

Le pathogène responsable de la COVID 19 est un *Betacoronavirus* appartenant à la famille *Coronaviridae* et à la sous-famille *Coronavirinae*. Celle-ci a déjà été mise en cause au cours des deux précédentes pandémies du siècle : celle de 2002-2003 due au SARS-CoV ayant débuté en Chine et celle de 2012 causée par le MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*), toutes deux avec des manifestations cliniques essentiellement respiratoires. De même, il existe quatre souches endémiques de coronavirus responsables d'environ 1/3 des cas de rhinite ou « rhume » saisonnier : HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, et HCoV-HKU.

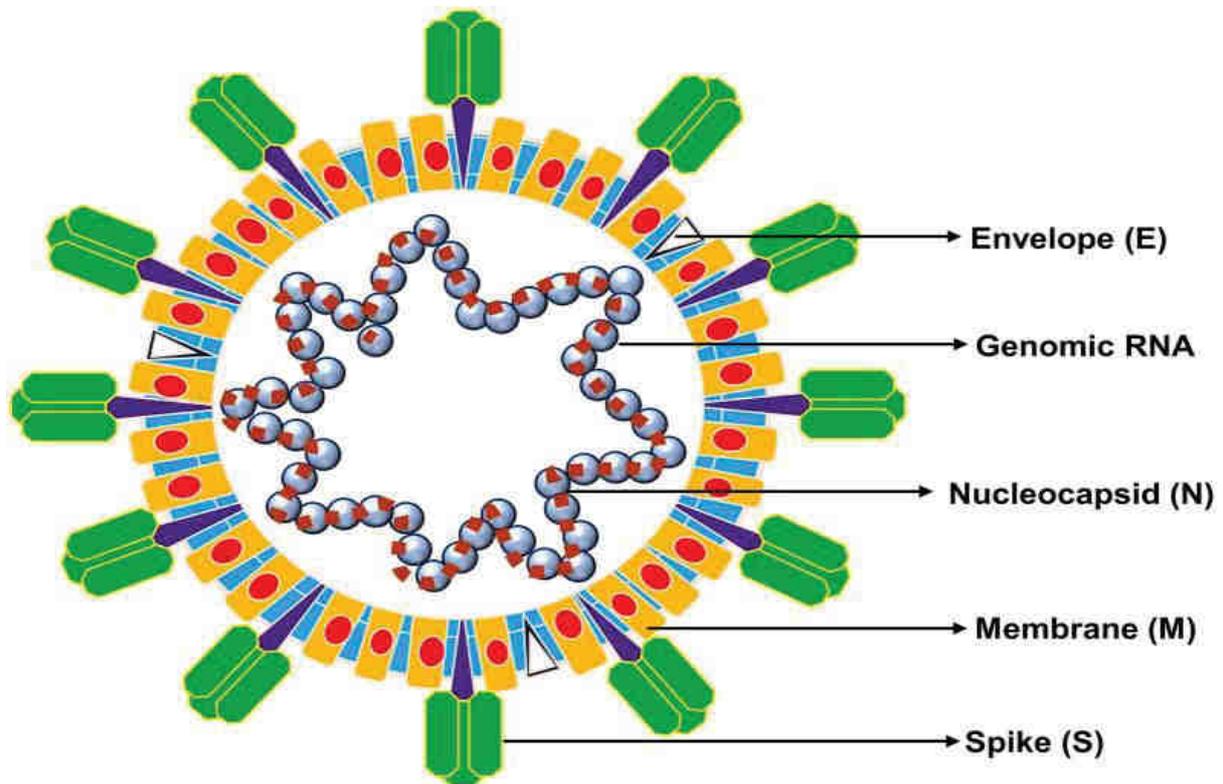


FIGURE 1 : les protéines structurales du SARS-COV2

(source : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7425554/>)

Le virus possède quatre protéines dites structurales : la protéine E (enveloppe) et la protéine M (membrane) constituent sa couche externe protégeant son matériel génétique composé d'un ARN monobrin et de protéines N (nucléocapsides). Sa surface est recouverte de protéines S (spike) permettant de reconnaître et de se fixer à ses cellules cibles.

2) Réservoir

Il semblerait que le principal réservoir de ces virus soit animal, en particulier les mammifères, et que la chauve-souris ait été identifiée comme en étant l'hôte principal. La transmission aux êtres humains se ferait accidentellement via des hôtes secondaires tels que la civette, le dromadaire ou plus récemment le pangolin. La contamination intra-espèce se fait essentiellement par contact rapproché entre les individus via les projections gouttelettes ou bien par manuportage via des surfaces contaminées, justifiant la mise en place de ces gestes dits « barrière » à visée préventive.

3) Structure virale

Le SARS-CoV2 possède une forme sphérique et quatre protéines dites structurales. Celles-ci sont représentées par une membrane (protéines M) et une enveloppe (protéines E) phosphorylée de 80 à 120 nm de diamètre et dont la surface est parsemée de protéines glycosylées appelées « spike » (protéines S), essentielles pour le cycle viral. La membrane protège le nucléocapside (protéines N) contenant le matériel génétique, un ARN mono-brin de grande taille (27 à 32 kb). (cf. figure 1)

4) Cycle viral

Le cycle de réplication du SARS-CoV2 fait intervenir majoritairement la protéine « Spike », qui est le déterminant principal de la pathogénicité du virus. Elle reconnaît spécifiquement au niveau de la cellule cible une protéine membranaire presque ubiquitaire au sein de l'organisme humain : le récepteur à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ou ACE2 en anglais (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*) (4) (cf. figure 2). Cette protéine S est composée de deux sous-unités : la sous-unité S1 qui permet de se fixer au récepteur de

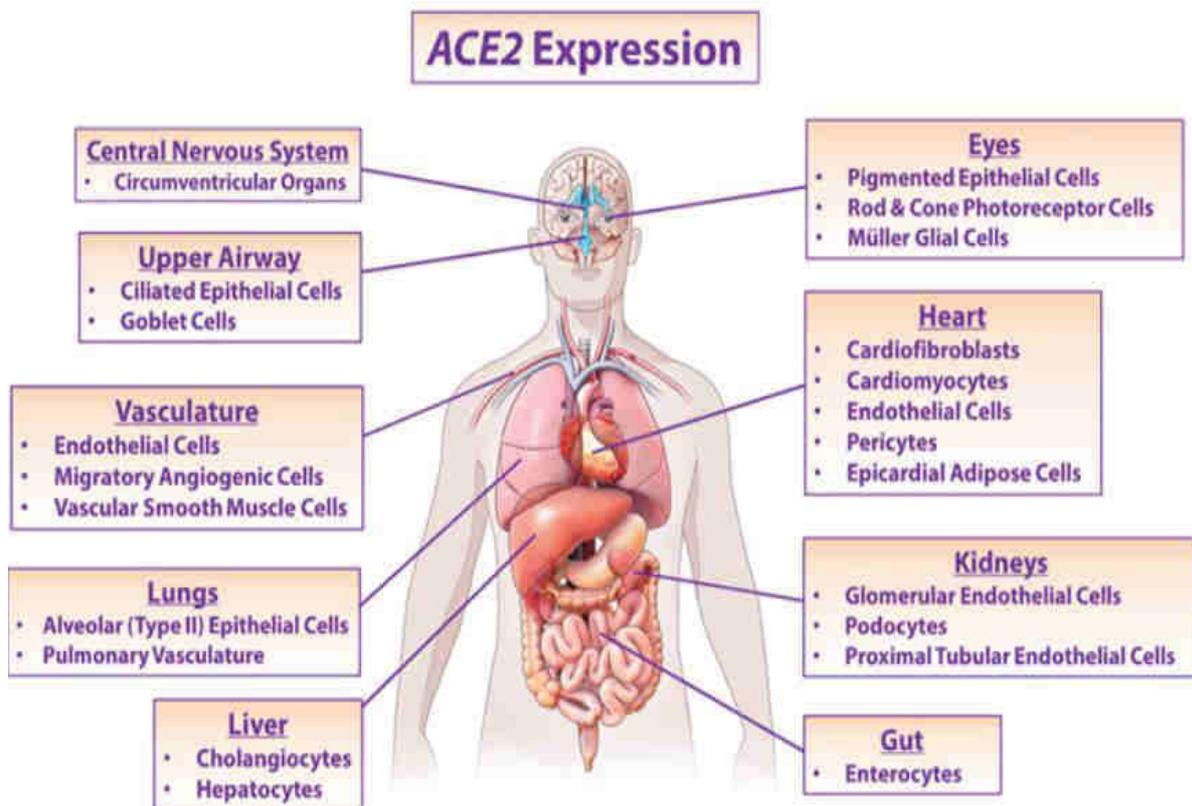


FIGURE 2 : expression du récepteur membranaire ACE2 au sein de l'organisme humain

(source Gheblawi et al. 2020)

Ce récepteur cellulaire est ubiquitaire et retrouvé dans tous les systèmes du corps humain en différentes proportions, expliquant la grande hétérogénéité de présentations cliniques.

l'ACE2 et la sous-unité S2 qui permet la fusion de l'enveloppe virale avec celle de la cellule cible. Son contenu peut donc y pénétrer et par l'action de plusieurs enzymes virales, notamment la RNA-Dependant RNA Polymerase (RdRp) et la Main protease (Mpro), son matériel génétique est répliqué en de nombreux exemplaires par la machinerie cellulaire de la cellule hôte et sont ainsi générés de nouveaux virus.(5),(6)

Etudier la structure moléculaire du virus et son mécanisme de répllication est primordial afin de comprendre le tableau clinico-biologique qui en découle et surtout afin d'axer les recherches de développement de techniques de dépistage ou de diagnostic, voire de traitement.

C. DIAGNOSTIC CLINIQUE

Comme nous l'avons décrit précédemment, le virus use de son affinité pour les récepteurs à l'ACE2 via sa protéine S afin de se lier aux cellules. Certains tissus expriment ce récepteur de manière plus importante : il est davantage retrouvé au niveau des cellules épithéliales, des cellules ciliées et au niveau des cellules sécrétant du surfactant telles qu'au niveau des épithéliums broncho-alvéolaire, intestinal et vasculaire. Cette notion est primordiale, puisqu'en découlent les différents symptômes pouvant être retrouvés au cours de cette infection, avec une sévérité qui sera proportionnelle à la réaction cytokinique accompagnant l'excrétion virale au décours de son cycle de répllication.

Nous allons seulement citer brièvement les symptômes dits « mineurs » qui sont effectivement les plus fréquemment observés mais dépourvus de valeur diagnostique du fait de leur absence de spécificité. Ainsi, la fièvre et l'asthénie seraient les deux symptômes les plus fréquents, dans la majorité des cas isolés voire prodromiques et retrouvés chez plus de

80% des patients symptomatiques. Une toux sèche inhabituelle est aussi souvent observée, chez un peu plus de la moitié des patients.(7)

Dans ce travail, nous n'allons pas décrire le tableau clinique le plus largement décrit actuellement, à savoir le syndrome de détresse respiratoire aiguë lié au SARS-CoV2. En effet, dans cette situation et au vu du contexte épidémique actuel, le diagnostic de la pathologie est très rapidement évoqué. Nous préférons ainsi développer les manifestations cliniques les moins usuelles, parfois présentes avant les symptômes sus-cités et qui pourraient aiguiller le diagnostic vers une infection à SARS-CoV2.

1) Manifestations ORL

Ont été décrits de nombreux symptômes touchant la sphère ORL des patients atteints de COVID, tous très variés et retrouvés fréquemment au cours des viroses saisonnières (rhinopharyngite, obstruction nasale, douleurs pharyngées, bouche sèche...), mais deux d'entre eux ont été associés de manière significative à une infection active au SARS-CoV2 : il s'agit des troubles olfactifs et gustatifs, essentiellement des hyposmies et des dysgueusies. En effet, selon les séries de patients ces troubles ont pu être relevés jusqu'à 86 et 88% des patients, respectivement. Ces symptômes sont d'ailleurs reconnus par les autorités de santé américaine et du Royaume-Uni comme étant des symptômes officiels de la COVID 19. Ceux-ci peuvent constituer les seules manifestations cliniques de cette pathologie. Une étude comparative retrouve une prévalence plus importante de ces troubles chez les patients atteints de COVID en comparaison avec des patients atteints de syndromes grippaux non-COVID. L'apparition de tels symptômes chez un patient devrait mener à la réalisation d'un test de dépistage et à son isolement dans l'attente du résultat. (8),(9),(10),(11).

2) Manifestations gastro-intestinales

Elles seraient présentes chez 39,6 à 50% des patients symptomatiques. Il s'agit de symptômes retrouvés fréquemment au cours d'infections virales saisonnières : nausée (17,3%), diarrhée (12,9%), anorexie (12,2%), douleurs abdominales (5,8%), vomissements (5%). Il est en revanche intéressant de rapporter que la recherche d'ARN virale au niveau des selles peut demeurer positive chez plus de 20% des patients malgré une négativation des prélèvements respiratoires. Ceci pourrait contribuer à la transmission de l'infection par voie oro-fécale si une levée des mesures d'isolement a été effectuée sur le seul résultat des prélèvements respiratoires. On ne peut qu'encourager à respecter les gestes « barrières », d'autant plus en présence de tels symptômes, et ce quel que soit le statut virologique du patient. (10)

3) Manifestations dermatologiques

Celles-ci peuvent précéder les autres symptômes voire constituer les seuls symptômes chez les patients. Leur détection précoce pourrait donc amener au diagnostic de la pathologie. Selon les études, elles seraient présentes dans 0,2 à 29% des cas. De nombreuses lésions ont été décrites : l'exanthème maculopapuleux est la plus fréquente d'entre-elles, prédominant au tronc et apparaissant généralement lors de la phase précoce ; une urticaire prédominant aux membres et au tronc ; un syndrome acro-cyanique (plus fréquent chez les enfants et chez les femmes jeunes) et des manifestations d'ordre vasculo-cutané avec des atteintes type engelure et livedo qui seraient plus fréquentes en cas de formes graves. Certaines lésions ont été associées à une mortalité plus importante : livedo réticulaire et purpura. A noter que les prélèvements histologiques ne retrouvent que des lésions élémentaires aspécifiques retrouvées classiquement dans les autres viroses et que le virus n'y a pas été identifié. Chez

l'enfant, une éruption maculo-papuleuse généralisée associée à un syndrome inflammatoire clinico-biologique peuvent s'inscrire voire constituer les prémices d'une forme clinique particulièrement sévère et grevée d'une lourde morbi-mortalité : le Syndrome Inflammatoire Multi-Systémique de l'Enfant (ou SIME), qui représente la forme clinique la plus grave au sein de la population pédiatrique. Ce syndrome s'apparente au syndrome de Kawasaki et est lié à un état hyper-inflammatoire pouvant aboutir à une défaillance multi-organes. (12),(13)

4) Manifestations neurologiques

Ces troubles sont principalement observés chez les patients les plus graves (de 6 à 36% des patients hospitalisés), et leur survenue aggrave le pronostic de leur maladie. La manifestation la plus fréquemment retrouvée est un tableau clinique d'encéphalopathie, pouvant concerner jusqu'à 55% des patients admis en soins critiques. Ce symptôme peut par ailleurs être le seul présent, ou bien précéder les autres symptômes notamment chez les personnes âgées. Selon les études, 0,2 à 6% des patients hospitalisés présentent un ou plusieurs accidents vasculaires cérébraux (AVC) en contexte d'infection au SARS-CoV2, essentiellement de mécanisme thrombotique. La physiopathologie est encore incertaine mais pourrait être en lien avec un état d'hypercoagulabilité, être consécutif à une vascularite ou bien s'inscrire dans un syndrome des anti-phospholipides. Les AVC surviennent généralement plus tardivement dans l'histoire de la maladie, 1 à 3 semaines après les premiers symptômes. Plus rarement, ont été décrits des tableaux cliniques de pathologies neuromusculaires type syndrome de Guillain-Barré et de méningo-encéphalites. Les différents examens réalisés (IRM, TDM, EEG) ne retrouvent que des lésions aspécifiques. En revanche, le virus a pu être identifié par PCR dans le LCR de patients ayant présenté une méningite. (9),(14)

5) Manifestations thrombo-emboliques

Outre les complications neurovasculaires précédemment citées, ont été rapportés de nombreux cas de maladie thrombo-embolique chez les patients infectés par le SARS-CoV2. La prévalence de ces évènements est d'autant plus importante que l'infection est sévère. Ainsi un infarctus du myocarde a été observé chez 7 à 17% des patients hospitalisés contre plus de 20% des patients admis en soins critiques. De la même manière, une méta-analyse relève une prévalence de 31,3% de maladie thrombo-embolique, avec une majorité de thrombose veineuse profonde sauf chez les patients de soins critiques où l'embolie pulmonaire a été plus fréquemment observée (avec une prévalence avoisinant les 20% selon les études). Il est intéressant de noter que ces manifestations surviennent parfois malgré une thromboprophylaxie médicamenteuse efficace, et qu'il existe par ailleurs plusieurs cas découverts fortuitement au cours des analyses post-mortem, suggérant que ce type de complications est donc sous-diagnostiqué. (15)

6) Manifestations cardiaques

Dans certaines séries de patients, environ 10% d'entre eux auraient présenté des complications cardiaques au cours de l'évolution de leur pathologie. Ces complications sont à redouter car elles assombrissent le pronostic de la maladie, et l'intérêt de les dépister le plus précocement possible est donc majeur. Ces complications sont de plusieurs ordres : les atteintes cardiaques directes (ischémie myocardique ou myocardite) ; les troubles du rythme ; les insuffisances cardiaques aiguës de novo ou compliquant une défaillance chronique ; les complications thrombo-emboliques et leur retentissement cardiaque et enfin les effets indésirables cardiaques de certains traitements. Ces manifestations sont plus fréquemment retrouvées chez les patients les plus sévèrement atteints, avec à titre d'exemple 5,9% des

patients hospitalisés ayant présenté un ou plusieurs épisodes d'arythmies sévères (Fibrillation ou Tachycardie Ventriculaire). Par sa disponibilité, son faible coût et sa facilité de réalisation, l'ECG occupe une place non négligeable au sein de cette stratégie. Mais les signes retrouvés sont aspécifiques : tachycardie sinusale ; aspect de S1Q3 en cas d'embolie pulmonaire ou consécutivement à l'hypoxémie ; modifications du segment ST ; troubles conductifs de novo... Cependant ces signes doivent faire évoquer le diagnostic d'infection à SARS-CoV2 s'ils s'inscrivent dans un tableau clinique évocateur, notamment en cas de syndrome inflammatoire clinico-biologique, ou chez un patient sans antécédent cardiovasculaire connu. (16)

7) Manifestations ophtalmologiques

Ces manifestations seraient présentes chez environ 5% des patients (0,8 à 7,9% selon les études). Elles surviendraient essentiellement au cours de la phase précoce. Le principal symptôme retrouvé est un œdème conjonctival, parfois associé à d'autres signes de conjonctivite. A noter que la recherche du virus par PCR sur frottis conjonctival est négative. Ces signes pourraient être en lien avec une auto contamination par frottement des yeux avec des mains non désinfectées, constituant ainsi une porte d'entrée infectieuse. (17)

8) Présentation clinique du sujet âgé

Il a bien été démontré que l'âge est un facteur de risque de développer une forme plus sévère de la COVID 19. La présentation clinique initiale chez les personnes âgées peut être atypique et il est important de savoir en reconnaître les signes prodromiques. D'une part, la survenue d'une fièvre semble moins fréquente et ne concernerait que 2/3 des patients. Certains présentent une hypothermie dans environ 1/3 des cas. Plus de la moitié sont

hypoxémiques, ce qui mènera au décès dans plus de 50% des cas. Chez près de 40% des patients, les signes gastro-intestinaux sont au premier plan. Si des prélèvements de selles sont effectués, la PCR est dans la grande majorité des cas positive et ce parfois même bien après que les prélèvements au niveau des voies aériennes se soient négativés, ceci pouvant ainsi contribuer à la dissémination du virus si les précautions d'isolement avaient été levées. Parmi les symptômes prodromiques, les plus fréquents en dehors d'une diarrhée sont la survenue de chutes, parfois à répétition, et de syndromes confusionnels. En ce contexte épidémique, la constatation de tels symptômes devrait mener au dépistage d'une infection à SARS-CoV2.

(18)

Ainsi, comme nous venons de le voir il n'existe pas de tableau clinique « typique » d'une infection au SARS-CoV2 et les manifestations cliniques sont particulièrement hétérogène. Seuls certains symptômes sont assez évocateurs, notamment les troubles du goût et de l'odorat, ou bien le sont-ils quand ils sont confrontés à des critères épidémiologiques (AVC ou IDM chez un patient sans facteur de risque cardio-vasculaire par exemple). Il apparaît comme nécessaire de savoir rechercher ces différents signes, et en cas de doute d'approfondir les investigations afin d'aguiller le diagnostic, par exemple en prescrivant des examens complémentaires tels qu'une imagerie.

D. PLACE DE L'IMAGERIE ET DE LA BIOLOGIE STANDARD

1) La radiographie thoracique

Il semblerait que la sensibilité de la radiographie de thorax de face soit assez faible dans le cadre du diagnostic de la COVID19, avec des résultats variant de 33 à 60% selon les études. Il n'y a pas de donnée concernant la spécificité de cet examen. En effet, les signes

retrouvés sont aspécifiques : atteinte interstitielle avec des plages dites de « verre dépoli », et condensations alvéolaires bilatérales et multifocales aux stades les plus avancés. Par ailleurs, lors de la phase précoce l'imagerie peut être tout à fait normale, les anomalies apparaissant généralement au moins 12 heures après les symptômes. Elle peut en revanche permettre le diagnostic différentiel avec une pneumonie bactérienne par exemple. De plus, la radiographie peut être normale notamment chez les personnes asymptomatiques, faisant de cet examen un mauvais outil de dépistage de masse. (7), (19)

2) La tomodensitométrie (TDM) thoracique

La TDM à haute résolution représente le « gold standard » pour le diagnostic des pathologies pulmonaires interstitielles, définie par une très haute sensibilité et ce même aux stades précoces de la maladie. A titre de comparaison, certaines analyses de séries de patients lui auraient attribué une sensibilité de 86% contre au mieux 59% pour la radiographie thoracique. En revanche les signes retrouvés manquent de spécificité et sont retrouvés au cours d'autres pneumopathies, notamment virales (grippe A, CMV, coronavirus...). Certains case reports évoquent l'existence de faux-positifs et pointent du doigt un biais d'évaluation lié à la situation épidémique faisant rapidement poser le diagnostic de pneumopathie COVID 19 devant par exemple des plages dites en « verre dépoli » qui étaient finalement causées par d'autres souches de coronavirus. (20)

La comparaison des résultats à des banques de données et/ou l'utilisation d'intelligences artificielles dans l'interprétation des images obtenues pourrait aider à améliorer davantage la sensibilité et la spécificité de cet examen (respectivement de 79% à 88% et de 88% à 91% dans cette étude (7))(21). De nombreuses lésions ont été décrites, et l'un des intérêts de la TDM est l'évaluation de la gravité et du pronostic, avec une corrélation

bien établie entre le pourcentage de parenchyme pulmonaire atteint et la sévérité de la maladie. Cette évaluation peut aider à orienter le patient vers la structure de soins la plus adaptée. De plus elle permet de diagnostiquer plusieurs complications fréquemment retrouvées au cours des pneumopathies COVID 19 : embolie pulmonaire, surinfection bactérienne... L'intérêt de cette technique d'imagerie ne réside donc probablement pas tant en sa valeur pour le dépistage et le diagnostic de la pathologie, mais elle serait plutôt un outil permettant de guider la prise en charge des patients symptomatiques. (19). Des équipes se sont intéressées à l'utilisation combinée de la RT-PCR et de la TDM, avec une sensibilité de 97%. Cela pourrait s'inscrire dans une démarche de dépistage, notamment chez les patients avec une très forte probabilité d'être infectés mais avec une recherche par PCR négative. (7)

Cependant, les limites de cet examen rendent difficile son utilisation en routine dans une stratégie de dépistage de masse : irradiation, coût, précautions d'hygiène ; son utilisation devrait être réservée au diagnostic des complications ou à la recherche d'un diagnostic différentiel, ou bien pour sa valeur pronostique chez les patients les plus à risque de forme sévère.

3) L'échographie pleuropulmonaire (EPP)

Cet examen peu coûteux présente l'intérêt majeur de pouvoir être réalisé au lit du patient. Il a été démontré une bonne corrélation avec les images obtenues par TDM. La présence de lignes B bilatérales et plus ou moins diffuses et confluentes signe l'atteinte interstitielle ainsi que le degré de sévérité de la pneumopathie. L'EPP pourrait ainsi venir compléter l'examen clinique quotidien du patient afin d'évaluer l'évolution de la pathologie, et pourrait avoir une valeur pronostic au même titre que la TDM. En revanche ces signes sont aspécifiques et sont tout aussi bien retrouvés chez des patients porteurs de comorbidités cardiaques ou

respiratoires ; ces mêmes patients qui sont les plus à même de contracter une forme symptomatique de la COVID19. De plus, cet examen reste limité du fait qu'il ne permet l'exploration que de 70% de la plèvre, ce qui empêche d'apprécier pleinement le niveau d'atteinte pulmonaire par rapport à la TDM. (22)

4) L'échocardiographie transthoracique (ETT)

De faible coût, réalisable au lit du patient et non irradiante, l'ETT a une place de choix dans l'évaluation cardiologique des patients présentant une instabilité hémodynamique. En effet, plusieurs cas de cardiomyopathie aigue ont été décrits au cours de l'infection à SARS-CoV2, et un état de choc cardiogénique peut aussi être retrouvé en cas d'embolie pulmonaire massive. L'ETT est par ailleurs primordiale afin d'écarter une étiologie cardiologique face à un tableau de SDRA. Elle permet aussi d'évaluer le retentissement de la ventilation mécanique sur la fonction bi-ventriculaire. (23)

5) Les perturbations du bilan sanguin « standard »

Plusieurs équipes se sont intéressées aux différentes anomalies pouvant être observées au niveau des analyses sanguines effectuées en routine. Certaines sont fréquemment constatées, telle que la lymphopénie qui est la plus fréquente et peut être présente dans plus de 80% des cas et qui le serait davantage chez les patients les plus sévèrement atteints. Il en est de même pour une thrombopénie qui peut être observée dans environ 1/3 cas et jusqu'à plus de la moitié des patients en soins critiques. Plusieurs cas d'augmentation des LDH sériques ont aussi été observés, ainsi que des perturbations du bilan hépatique (augmentation des transaminases et de la bilirubinémie totale) dans 14,8 à 53% des cas. Certains auteurs ont décrit des perturbations qui sont associées de manière significative à la sévérité de la

pathologie, traduisant un état qualifié « d'hyperinflammatoire » ou « d'hypercoagulabilité » : hypoalbuminémie, temps de Quick allongé, augmentation des D-dimères, des taux d'interleukine-6 et de la ferritinémie. Dans une étude rétrospective, une polynucléose neutrophile, une thrombopénie ainsi qu'une élévation de la *C-related protein* (CRP) étaient des facteurs prédictifs indépendants de mauvais pronostic de la maladie. En revanche pour l'heure il n'existe pas d'étude s'étant intéressée à la valeur diagnostique de ces différents dosages. (10),(22),(24),(25)

Nous avons donc vu que les examens complémentaires utilisées de manière courante ne permettent pas de confirmer une infection au SARS-CoV2. Dans certains cas, ils peuvent apporter une aide supplémentaire au clinicien, notamment face à un tableau clinique atypique, en éliminant des diagnostics différentiels. Ces examens peuvent aussi servir à orienter les patients vers les structures de soin adaptées, par exemple face à plusieurs indicateurs de sévérité. Mais à l'heure actuelle seuls les examens recherchant de manière plus ou moins spécifique le virus ou plus fréquemment un de ses composants, peuvent mener au diagnostic de la COVID19.

E. LES TESTS DIAGNOSTIQUES

6) La détection moléculaire

Le 11 janvier 2020, la Chine rend publique le séquençage complet du génome du SARS-CoV2, évènement marquant ainsi un tournant dans la stratégie de dépistage et de diagnostic de cette infection. Le 23 janvier, le premier protocole de diagnostic de la COVID-19 par l'utilisation de la RT-PCR (*reverse transcriptase – polymerase chain reaction*) est publié. A partir d'un échantillon biologique (sang, salive, expectorations, urine, selles), cette réaction permet de détecter directement le matériel génétique du virus avec des sensibilité et spécificité inégalées, chez des patients symptomatiques ou non. Ces caractéristiques ont fait que la PCR est rapidement devenue la technique de référence pour le dépistage et le diagnostic de cette pathologie.

La procédure est composée de plusieurs étapes, que nous allons détailler (26),(27) (cf. figure 3) :

- La transcription inverse. La PCR ne pouvant être réalisée qu'à partir d'ADN simple brin, cette étape est donc essentielle pour la recherche du SARS-CoV2. Grâce à une enzyme, la transcriptase inverse, l'ARN viral est transformé en l'ADN monobrin correspondant, appelé ADN complémentaire ou ADNc. Cette synthèse est effectuée à partir d'une amorce spécifique d'un gène donné.

L'amplification de fragments d'ADN *in vitro* : la PCR

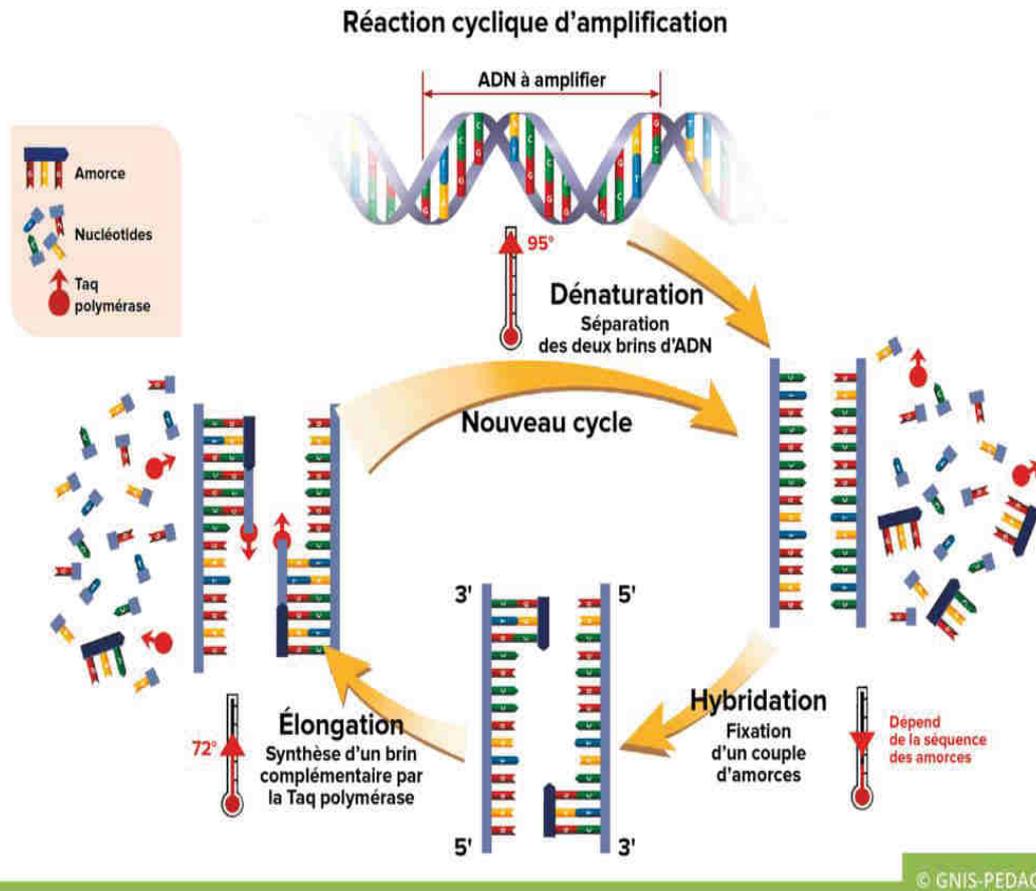


FIGURE 3 : les différentes étapes de la *polymerase chain reaction*

(source : <https://www.gnis-pedagogie.org/sujet/coeur-adn/>)

Au cours de la PCR, plusieurs réactions physico-chimiques faisant intervenir des variations de température et/ou l'action d'enzymes se succèdent. La première étape consiste à dénaturer l'ADN double-brin en deux ADN monobrins, ce qui permet aux amorces utilisées de se fixer aux zones cibles au cours de la phase d'hybridation. Vient ensuite la phase d'élongation au cours de laquelle chaque brin d'ADN complémentaire est constitué à partir des ADN monobrins selon la règle de complémentarité des bases grâce à la Taq polymérase. Ceci aboutit à deux molécules d'ADN double-brins identiques à la molécule initiale et qui seront à leur tour dénaturés pour démarrer un nouveau cycle.

- La réaction en chaîne. Cette étape met en jeu une deuxième enzyme appelée Taq polymérase. Trois phases vont se succéder en ce que nous nommons un Cycle d'amplification. Ces cycles vont se répéter jusqu'à obtenir suffisamment de matériel génétique pour dépasser le seuil de détection.

- Phase d'hybridation : les amorces, qui sont des séquences nucléotidiques hydroxylées spécifiques, vont s'apparier à la portion d'ADN correspondante au gène ciblé.
- Phase d'élongation : grâce à l'ADN polymérase, le deuxième brin d'ADN est synthétisé à partir des amorces (et qui sera donc similaire en tout point au fragment d'ARN initial à l'exception du nucléotide Uracile remplacé par la Thymine).
- Phase de dénaturation : en modifiant la température du milieu, les deux brins d'ADN vont se séparer. Ceci va permettre de recommencer une nouvelle phase d'hybridation des amorces et ainsi de suite, produisant ainsi de manière exponentielle une très grande quantité de matériel génétique.

- La détection quantitative. La mesure précise du matériel génétique ainsi produit est permise par l'utilisation de sondes, qui sont des séquences nucléotidiques similaires aux amorces et qui vont produire une réaction de fluorescence une fois appariées à leur cible. Le test est alors dit positif quand un certain taux de fluorescence est atteint.

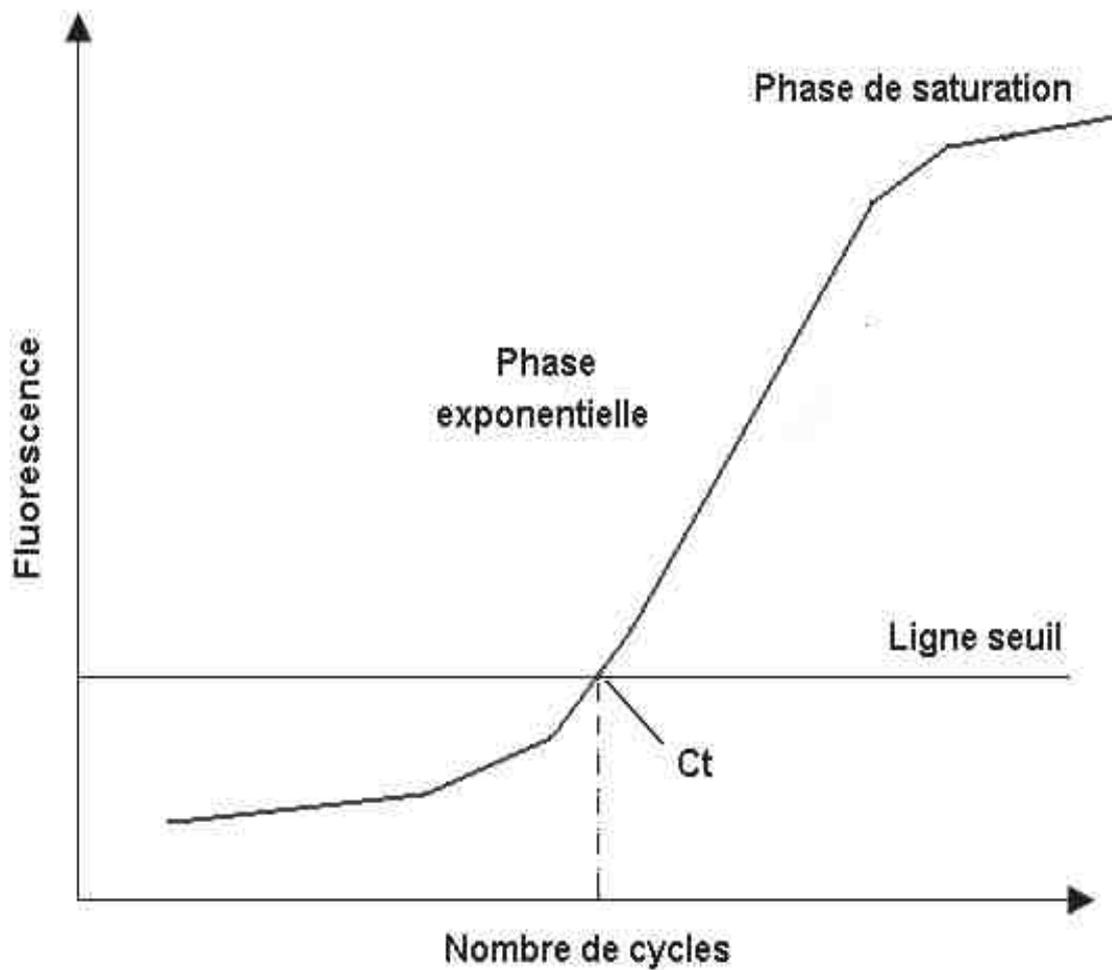


FIGURE 4 : graphique représentant le taux de fluorescence en fonction du nombre de cycles de PCR

(source : https://www.researchgate.net/figure/23a-Modele-graphique-damplification-de-la-qPCR-Lintensite-de-la-fluorescence-est_fig16_44319282)

A chaque cycle, la quantité de matériel génétique et donc le taux de fluorescence détecté croît de manière exponentielle jusqu'à atteindre une phase de plateau dite aussi de « saturation ». Le Cycle seuil ou Ct correspond au nombre de cycle nécessaire pour obtenir un taux de fluorescence statistiquement significatif.

Afin d'interpréter correctement le résultat de la PCR, il est nécessaire de prendre en compte un paramètre essentiel : le cycle de seuil (*Threshold-cycle*) ou Ct. Il correspond à un numéro n de cycle où la quantité de fluorescence (proportionnelle à la quantité d'ARN obtenue au bout de ce n -ième cycle) dépasse le seuil de détection fixé préalablement et devient statistiquement significatif. Schématiquement, moins il y a de matériel génétique présent dans l'échantillon initial, plus il faudra effectuer de cycles d'amplification pour le détecter, et donc plus le Ct sera élevé. Cette valeur peut donc servir de reflet de la charge virale initiale au sein du prélèvement, mais il peut aussi servir d'indicateur graphique de la qualité de la réaction d'amplification. En effet, plus le nombre de réactions effectuées est important, et plus le risque d'erreurs induites est grand. Ainsi, il est estimé qu'à partir d'un Ct supérieur ou égal à 28 il y a un risque de détecter du matériel non spécifique ou d'obtenir des résultats incertains par inactivation de la Taq polymérase ; et qu'au-delà d'un Ct à 40, le test doit être considéré comme négatif (d'après les recommandations du CDC). (28), (29), (cf. figure 4)

Actuellement, plusieurs dizaines de kits PCR ont été mis sur le marché, se différenciant par la cible génomique du virus (*target*), par les amorces (*primers*) ou encore par les sondes (*probes*) utilisées. Aucun n'a démontré sa supériorité vis-à-vis des autres. La plupart de ces tests recherchent généralement les gènes codant pour plusieurs protéines virales différentes, avec un test considéré comme positif uniquement en cas de détection de plusieurs de ces gènes. A titre d'exemple, le CDC recommande de rechercher les gènes pour les deux antigènes nucléocapsidiques N1 et N2.(30) Ceci permet d'améliorer leur spécificité en limitant le risque de réaction croisée avec d'autres souches de coronavirus. Selon les

différentes études, il n'existerait pas de faux positifs et les résultats ininterprétables seraient dus à des erreurs de manipulation ou de contaminations au cours de celles-ci. (7),(29)

Il existe cependant plusieurs limites à l'utilisation en routine de la PCR. La principale est l'existence de faux négatifs, avec le risque donc d'étiqueter comme non-porteurs du virus des patients qui continuent alors à contribuer à la propagation de l'épidémie. (31) Ces faux négatifs sont pour l'essentiel liés à la qualité du prélèvement de l'échantillon. Ce risque pourrait être limité par la formation des professionnels effectuant les prélèvements, avec par exemple la mise à disposition de vidéos tutoriels pour la bonne réalisation du geste ou bien l'enseignement de l'anatomie du nasopharynx. (32) Par ailleurs, les prélèvements doivent être acheminés de manière sécurisée et analysés au sein de laboratoires spécialisés afin de limiter le risque de contamination d'une part des échantillons, et d'autre part du personnel.(33) Les réactions pouvant prendre jusqu'à plusieurs heures, les résultats peuvent parfois n'être disponibles qu'après plusieurs jours du fait du nombre croissant d'échantillons à analyser. Ainsi, seul un nombre limité d'analyses peut être effectué par jour. Aujourd'hui, de nouvelles techniques et de nouveaux protocoles de PCR sont développés, permettant de raccourcir considérablement ce temps. Parmi celles-ci, nous pouvons citer l'analyse de *pool* de prélèvements, testant plusieurs échantillons différents simultanément et permettant ainsi d'augmenter le nombre d'e prélèvements testés chaque jour. Si le résultat est positif, dans ce cas seront analysés individuellement chacun des prélèvements afin de déterminer lequel est mis en cause. L'intérêt est donc essentiellement pour le dépistage de masse au sein duquel la prévalence de la maladie est faible, l'objectif étant de limiter le nombre d'analyses effectuées.(34) Le *pooling* pourrait aussi présenter un intérêt dans certaines populations où la positivité d'un seul de ces échantillons aboutirait à la mise en quarantaine du groupe entier (groupes de collègues, professionnels de santé...). (35)

Des kits d'auto-prélèvements ont été développés, permettant aux patients d'effectuer eux-mêmes le recueil de l'échantillon depuis chez eux et de l'envoyer via des boîtes sécurisées déjà affranchies. Ceci permettrait de limiter l'engorgement des structures de soins, d'augmenter le nombre de tests effectués chaque jour et limiterait l'exposition des professionnels de santé au pathogène.(36) En revanche, se pose la question de la qualité du recueil et du risque de contamination du prélèvement.

Une autre limite est d'ordre médico-économique. En effet, cette technique représente un certain coût et le nombre de kits produits est limité, rendant ainsi la PCR inaccessible à certaines parties du globe terrestre.

Il est important de noter que la sensibilité de ces tests est intimement liée à la quantité de matériel génétique contenu au sein de l'échantillon, et donc de la charge virale, ainsi que du seuil de détection déterminé par le laboratoire. Ainsi, un frottis réalisé trop tôt ou trop tard au cours de la maladie peut mener à un résultat négatif. En moyenne, les frottis restent positifs environ 2 semaines après le début des symptômes. Mais cette durée dépendrait du tableau clinique et serait prolongée chez les patients présentant une forme paucisymptomatique (parfois jusqu'à 51 jours). Ceci serait dû à une réponse immunitaire plus atténuée et aboutissant à une clairance virale moins performante.(37) Afin d'améliorer la sensibilité de la RT-PCR, certains auteurs suggèrent de répéter les examens en cas de résultat négatif, notamment chez les patients symptomatiques ou en cas de contagage infectieux avéré.
(38)

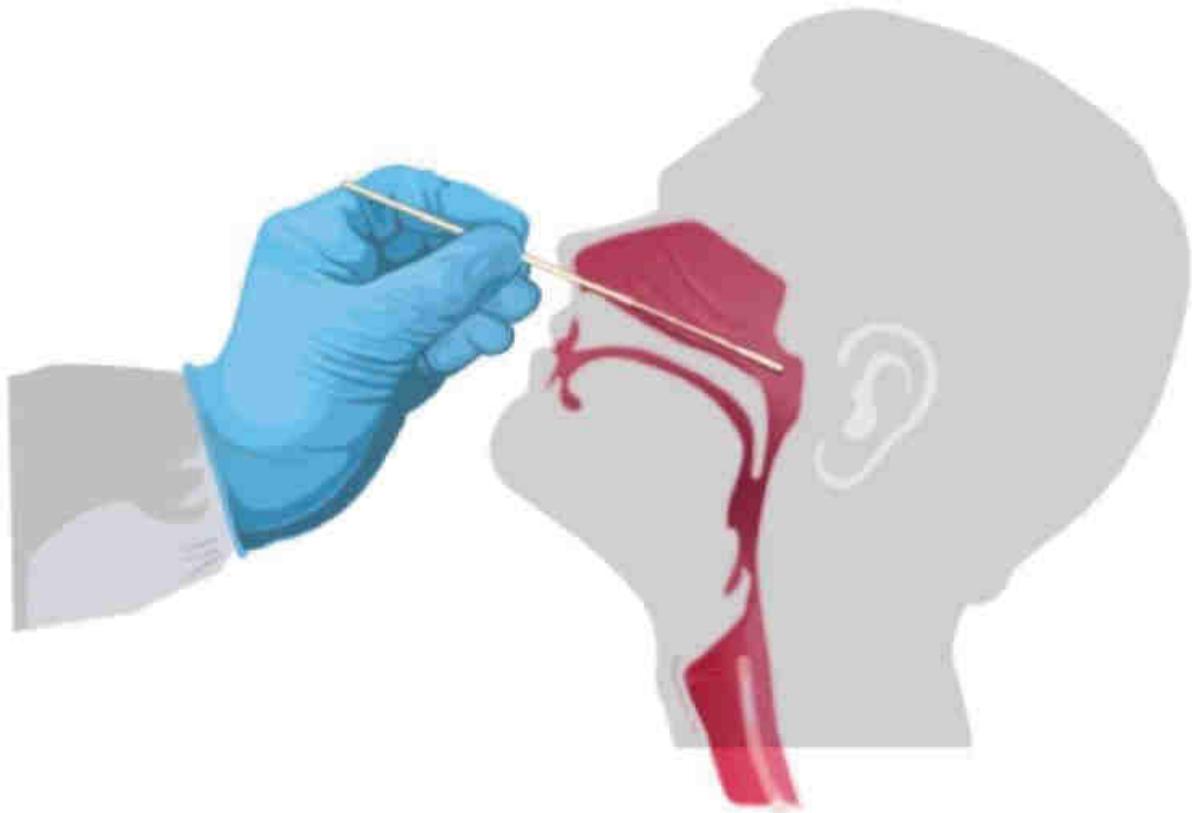


FIGURE 5 : technique de réalisation du frottis nasopharyngé

(source : <https://ville-montgiscard.fr/wp-content/uploads/2020/09/info.covidv3.pdf>)

Le prélèvement nasopharyngé est effectué par un personnel habilité et formé à la technique. Le patient exécute une légère extension de la tête afin de faciliter l'insertion d'un écouvillon de longueur adaptée à travers le conduit nasal et perpendiculairement au plan du visage, jusqu'à atteindre le nasopharynx situé généralement à 7-8cm de profondeur. Le bâtonnet est tourné plusieurs fois avant d'être retiré. L'extrémité de l'écouvillon est cassée dans un tube adapté en tachant de ne pas en toucher les bords, puis celui-ci est mis dans un sachet de transport pour l'acheminer au laboratoire où il sera analysé.

Concernant le type de prélèvement, ceux effectués au niveau des voies respiratoires basses seraient les plus performants du fait d'une charge virale plus importante et ce notamment chez les patients symptomatiques. Cependant, il est bien établi que la charge virale reste conséquente au niveau des voies aériennes supérieures, ainsi le prélèvement par écouvillonnage profond nasopharyngé reste de première intention dans la mesure où celui-ci est effectué par un personnel entraîné et selon la technique de prélèvement recommandée (cf. figure 5) (39) D'autres types de prélèvements ont été étudiés, tel que le frottis oro-pharyngé, le virus étant présent dans la salive puisque les récepteurs à l'ACE2 ont été retrouvés aussi au niveau des glandes salivaires. Il semblerait qu'en comparaison avec le prélèvement nasopharyngé, la sensibilité soit plus faible (de 32 à 91.7%), en lien selon les auteurs avec une charge virale intra salivaire qui serait moindre. L'intérêt de ce type de prélèvement, en sus d'une forte spécificité (97-100% en comparaison avec le frottis nasopharyngé), est l'acceptabilité par le patient du fait du caractère moins invasif, qui pourrait par ailleurs s'auto-prélever et limitant ainsi l'exposition du personnel soignant. Ces caractéristiques sont non négligeables dans le cadre d'une stratégie de dépistage de masse .(40)

Par la suite, d'autres techniques basées sur la détection moléculaire du matériel génétique du virus ont été développées. Nous pouvons par exemple citer la RT-LAMP (*Loop Mediated Isothermal Amplification*) ou encore des techniques basées sur les CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) telles que la DETECTR (*DNA Endonuclease Targeted CRISPR Trans Reporter*). Il semblerait que ces techniques soient plus rapides d'utilisation, coûteraient moins cher et auraient des sensibilités similaires à celle de la RT-PCR. Ces différents tests ne sont pas encore utilisés à grande échelle et doivent faire leur

preuve dans la stratégie de lutte contre le virus. Mais les quelques études s'y étant intéressées sont prometteuses. (41)

De nouvelles questions se posent, avec l'émergence de nouvelles souches mutantes, dont les structures moléculaires ou génétiques peuvent ne pas être reconnues par les kits actuellement sur le marché. Le risque est que les amorces ne reconnaissent plus leur cible, ce qui pourrait induire une forte baisse de leur sensibilité. Certaines amorces seraient plus concernées que d'autres et donc identifier précisément la nature de ces mutations pourrait permettre de choisir préférentiellement certains kits. (42)

7) Les tests sérologiques

Les anticorps, ou immunoglobulines sont des protéines synthétisées et sécrétées dans le sang par le système immunitaire en réponse à la présence d'un antigène dans l'organisme, comme au cours d'une infection virale. Ces protéines reconnaissent et se fixent de manière spécifique à un antigène donné, dans le but de le neutraliser. Il s'agit de la réponse immunitaire dite humorale. Il existe cinq types d'immunoglobulines : les IgA, IgD, IgE, IgM et IgG. Les immunoglobulines de type M sont les premières synthétisées au cours d'une réaction immunitaire, et donc les premières détectables. Les IgG quant à elles sont celles présentes en plus grande quantité au sein de l'organisme et sont sécrétées un peu plus tardivement. Les tests sérologiques utilisés couramment permettent de diagnostiquer une pathologie infectieuse de manière indirecte en mesurant de manière qualitative et/ou quantitative la présence d'IgM et/ou d'IgG à partir du sérum ou du sang du patient.

Concernant le SARS-CoV2, il semblerait que les IgM soient détectables après une durée médiane de 5 jours après les premiers symptômes, et après 14 jours pour les IgG. Le taux de séroconversion approcherait les 100% au 39^{ème} jour (33). Il existe aujourd'hui de nombreux tests détectant de manière indirecte une infection actuelle ou passée. Plusieurs techniques existent, définies selon le type d'immunoglobulines recherchées, leur cible antigénique et le type de réaction employée. Nous allons citer les deux techniques qui sont majoritairement utilisées en routine, dont le principal intérêt est leur rapidité de réalisation, permettant parfois d'analyser jusqu'à 100 échantillons à l'heure. (17).

- L'ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) est une réaction immuno-chromatique exécutée en laboratoire à partir d'un échantillon sanguin veineux permettant d'obtenir un résultat à la fois qualitatif et quantitatif. Nous allons décrire les différentes étapes de l'ELISA indirecte, qui est le test sérologique le plus fréquemment utilisé dans le cadre du diagnostic de l'infection à SARS-CoV2 (cf. figure 6) :

- Le dispositif de base est une plaque où sont creusés de nombreux puits au sein desquels est fixé l'antigène A viral, généralement de synthèse et dont la nature varie selon le kit employé (tel que la protéine S, ou la RdRp ...). Quand le sérum du patient est mis en contact avec ces puits, s'ils sont présents les anticorps dirigés spécifiquement contre l'antigène, que nous nommerons anticorps anti-A, se lient à lui.

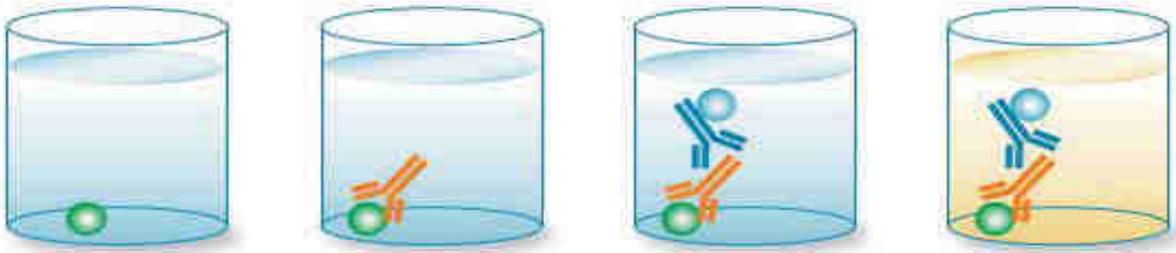


FIGURE 6 : la methode immuno-enzymatique ELISA ou *enzyme-linked immunosorbent assay*

(source : <https://www.bio-rad-antibodies.com/elisa-types-direct-indirect-sandwich-competition-elisa-formats.html>)

LEGENDE :

-  Antigène A fixé au fond du puits
-  Anticorps anti-A
-  Anticorps anti-anticorps conjugué à une enzyme

- Après une phase de rinçage ou *wash-out*, seuls les anticorps anti-A demeurent dans les puits (car rappelons-le, l'antigène y est fixé).
 - Est ensuite ajoutée une solution contenant des anticorps de synthèse anti-anticorps (reconnaissant spécifiquement leur partie constante) qui sont conjugués à une enzyme.
 - Une deuxième phase de rinçage est effectuée, éliminant le surplus de protéines non fixées.
 - Enfin, une solution contenant le substrat de l'enzyme est ajoutée, et qui est transformée par celle-ci en signal fluorescent proportionnel à la quantité d'anticorps anti-A présents. Le test est alors interprété comme positif, et il est possible à partir de la concentration de fluorescence détectée d'en déduire une titration en anticorps.
- Les tests dits « *point-of-care* » ou POC, réalisables directement auprès du patient. Ils reposent essentiellement sur la LFA (*lateral flow assay*) et permettent d'obtenir un résultat qualitatif ou semi-quantitatif à partir d'un échantillon de sang capillaire recueilli avec une piqûre au bout du doigt. Le résultat est obtenu rapidement (10 à 20 minutes) à partir d'une languette colorée, et ne nécessite donc pas d'équipement particulier ni de personnel spécialisé. (43) En revanche, il semblerait que leur sensibilité soit moindre par rapport à l'ELISA, notamment au cours des phases précoces de la maladie. (34) Nous préciserons en détails cette technique dans le chapitre suivant.

Il est important de noter que ces tests n'évaluent pas la fonction des anticorps, c'est-à-dire leur pouvoir neutralisant et donc on ne peut conclure à une immunisation vis-à-vis du virus sur la simple base d'un test sérologique positif. Seul l'examen de séroneutralisation, qui est par ailleurs le test sérologique de référence, permet d'analyser la partie fonctionnelle des anticorps.(34)

De nombreux kits ont été mis sur le marché via des procédures urgentes. Ainsi il manque encore de recul concernant leur fiabilité en comparaison avec la RT-PCR qui reste le gold-standard. Les rares études établies sur des petites populations relevant de leur efficacité diagnostique sont prometteuses et leur auraient attribué, en comparaison au test de référence, une sensibilité pour les IgM et pour les IgG de 87 à 100% et une spécificité de 82 à 100% à partir du 20^{ème} jour après les premiers symptômes. (7)

Ces valeurs sont très variables, et dépendraient notamment du timing du prélèvement. A titre d'exemple, concernant le kit commercialisé par DiaSorin®, sa sensibilité approcherait les 100% si le test est réalisé après 14 jours, en revanche elle serait inférieure à 25% si réalisée au cours de la première semaine, et les chiffres sont similaires entre les différents kits utilisés.(36)

Cela constituerait donc une des limites inhérentes à ce type d'analyse. Puisque l'organisme produit les anticorps au cours de l'infection, le test peut aboutir à un faux-négatif si le prélèvement est effectué trop précocement. De plus, du fait d'une similarité de structure entre leurs antigènes, il existerait des faux-positifs en lien avec des réactions dites croisées avec les quatre autres souches de coronavirus circulant de manière endémique au sein de la population (7). Ainsi, la spécificité de ces tests dépendrait de la technique et du kit utilisés, avec des valeurs pouvant varier de 83,3 à 96,2%, et serait moins intéressante avec la LFA. (44) Ces valeurs dépendent en partie de la cible antigénique recherchée : l'antigène E serait le

plus sensible mais le moins spécifique car présent chez les autres types de coronavirus ; a contrario, l'antigène S1 est le plus spécifique du fait de son importante glycosylation, ce qui en fait une cible de choix pour les différents kits sur le marché. (29) Ainsi un kit ELISA détectant les anticorps anti-S1 a fait preuve d'une grande sensibilité et d'une grande spécificité au cours d'une étude, respectivement 97,1% et 97,5%, et avec parfois un résultat positif à la phase très précoce de la maladie. Dans cette étude, le test s'est aussi révélé intéressant pour le dépistage du personnel soignant asymptomatique, avec 10,1% de sérologies positives. (45)

Certaines études laissent suggérer que l'utilisation combinée des tests sérologiques avec la PCR permettrait d'améliorer significativement le taux de détection des patients, comparativement aux performances de chaque test pris séparément. (46) En revanche, ce type de prise en charge ne peut être recommandé en routine vu le surcoût engendré, le caractère plus invasif lié au double prélèvement sanguin et nasopharyngé, ainsi que chacune des contraintes précédemment citées qui se surajoutent.

Des auteurs ont développé le concept de « passeport immunitaire » : un patient avec une sérologie positive 3 à 4 semaines après le début des symptômes ou après une PCR positive pourrait retourner au travail ou voyager par exemple avec probablement moins de risques de se faire ré infecter ou de contaminer d'autres individus. (47) Mais cela pose des problèmes d'ordre éthique et logistique. D'autant plus qu'il demeure plusieurs questions quant au statut sérologique des patients : une sérologie positive confère-t-elle une réelle protection immunitaire ? Et si c'est le cas, à partir de quel titre d'anticorps, et pour quelle durée ? Les études à venir sur la réalisation de ces tests devraient chercher à répondre à ces questions.

Par ailleurs, les tests sérologiques ne permettent pas de distinguer de manière fiable les patients présentant une infection active et donc possiblement contagieux de ceux en phase de récupération. Enfin, il est important de noter que la majorité des études sur la valeur diagnostique de ces tests ont été effectuées chez des patients hospitalisés. De rares études se sont intéressées aux patients ayant présenté les formes cliniques les moins sévères : il semblerait que chez ceux-ci, les tests sérologiques pourraient ne revenir positifs qu'après plusieurs semaines après les premiers symptômes (parfois jusqu'à 6 semaines).(44) De même, il est estimé que 5 à 10% des patients ne génèrent pas de réponse immunitaire humorale détectable. Ceci limiterait donc leur utilisation au sein d'une stratégie de dépistage de masse avec pour objectif de ralentir la progression de la pandémie. Pour ces raisons-là, à l'heure actuelle il n'est pas recommandé de recourir aux tests sérologiques pour dépister une infection active à SARS-CoV2 et leur place dans la stratégie de lutte contre la pandémie reste à définir.

Actuellement, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande leur utilisation dans certaines situations :

- Pour le diagnostic initial des patients symptomatiques, hospitalisés ou non, et chez qui la RT-PCR est négative
- Pour le diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques, hospitalisés ou non, et chez qui une RT-PCR n'a pas été réalisée dans le délai des sept premiers jours où cet examen est le plus sensible
- Pour le diagnostic à distance de patients symptomatiques non graves n'ayant pas eu de test virologique

- Dans le cadre du dépistage des personnels soignants ou de lieux d'hébergement, asymptomatiques et en cas de dépistage d'un cas contact et chez qui la RT-PCR est négative. (48)

8) Les tests antigéniques

Plus récemment, des tests de détection antigénique ont été développés. Ces tests mettent en évidence de manière directe la présence d'antigènes du virus, sans phase d'amplification. Ainsi théoriquement, ils permettraient de dépister plus précocement et de manière plus fiable la présence d'une infection active à SARS-CoV2. Il existe plusieurs exemples de tests utilisés en routine, tels que les tests de grossesse ou les tests de dépistage de drogue. Des kits d'auto-prélèvements ont été développés, permettant ainsi d'améliorer la facilité d'accès aux procédures de dépistage ainsi que leur acceptabilité auprès des patients.

La grande majorité de ces tests utilisent la technique de LFA. Et contrairement aux tests sérologiques utilisant cette technique uniquement à partir d'un échantillon sanguin, les tests antigéniques peuvent-être effectués à partir de prélèvements divers, les mêmes que pour la RT-PCR.

Nous allons décrire le fonctionnement de la LFA. Il s'agit d'une réaction d'immuno-chromatographie se déroulant sur une bandelette microporeuse qui est généralement faite de cellulose ou de fibre de verre. (49), (50) Cette bandelette est ponctuée de quatre zones d'intérêt au travers desquelles migre l'échantillon par capillarité (cf. figure 7) :

- Le *sample pad*, où est déposé l'échantillon solubilisé.

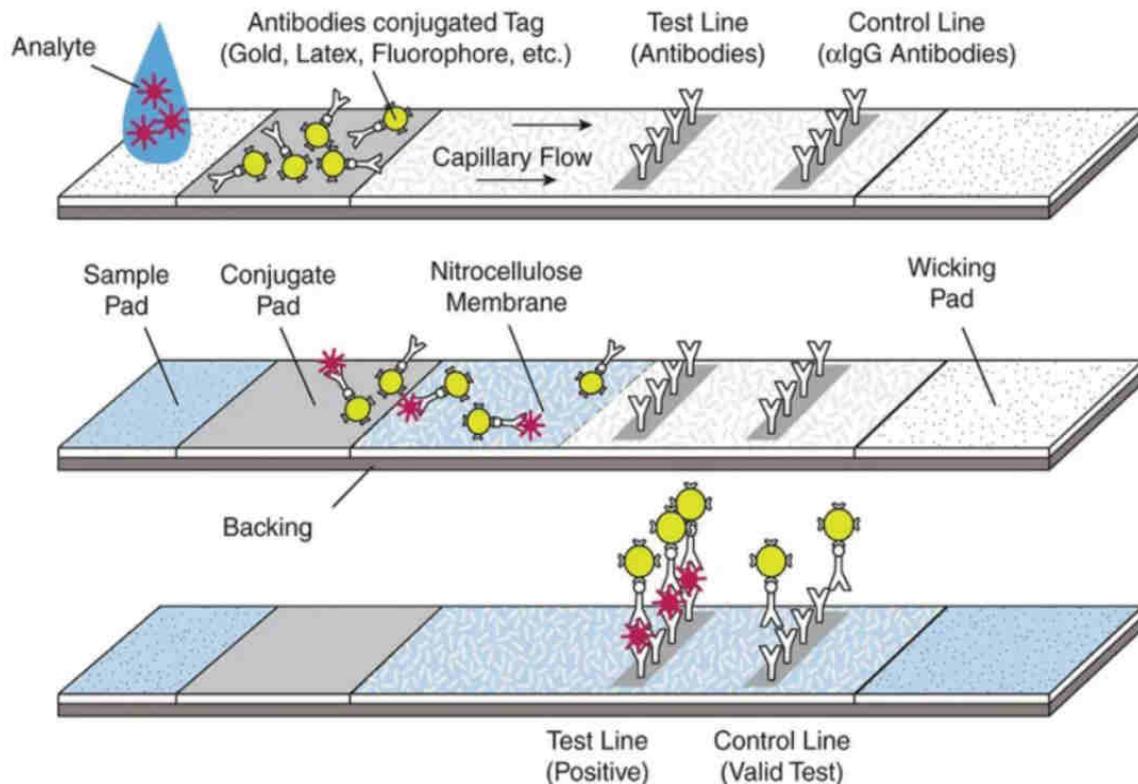


FIGURE 7 : l'immuno-chromatographie sur bandelette ou *lateral flow assay*

(source : <https://microbeonline.com/immunochromatography-principle-application/>)

- 1) L'échantillon contenant l'antigène recherché ou analyte est déposé sur le *sample pad*, à gauche de l'image. Il migre sur la bandelette faite de cellulose ou de fibre de verre., vers la droite.
- 2) Au niveau du *conjugate pad*, les analytes sont reconnus spécifiquement par des anticorps marqués. Les complexes anticorps-antigènes ainsi formés poursuivent leur migration sur la bandelette de papier.
- 3) La zone de lecture du résultat est une membrane de nitrocellulose sur laquelle sont fixés deux bandes parallèles d'anticorps (ou plus selon le kit utilisé). La première reconnaît les complexes précédemment formés et interrompt leur migration. Les marqueurs réactifs génèrent une bande colorée apparaissant progressivement à l'œil nu. Le test est alors dit positif. La deuxième bande est une bande « contrôle », où sont fixés des anticorps dirigés contre les anticorps marqués. L'apparition d'une bande à ce niveau permet d'affirmer la validité du test, qu'il soit positif ou négatif.
- 4) Le *wicking pad* est une zone d'évacuation du surplus d'échantillon ou de réactif, ce qui permet d'éviter un reflux vers les zones précédentes, ce qui pourrait fausser le résultat (en diluant le signal colorimétrique par exemple, rendant difficile son interprétation).

- Le *conjugate pad*, où sont présents les anticorps de synthèse dirigés contre l'antigène recherché. Ces anticorps sont marqués par un agent, par exemple de l'or colloïdal ou des particules de latex, qui réagit pour générer une couleur.
- La membrane, constituée de nitrocellulose où sont fixés des anticorps se liant spécifiquement au complexe anticorps-antigènes. Il s'agit de la zone de lecture du résultat du test. Si l'échantillon contient l'antigène recherché, les complexes anticorps-antigènes sont captés par les anticorps de la membrane ce qui interrompt leur migration. La couleur générée par les marqueurs s'intensifie et apparaît à l'œil nu sous la forme d'une bande colorée, qui s'interprète comme un test positif. Il existe une deuxième bande colorée servant de témoin, nécessaire pour la validité du test.
- *L'absorption pad* ou *wicking pad*, qui permet d'évacuer le reste de l'échantillon, ou la totalité si celui-ci était dépourvu de l'antigène recherché.

Dans une étude évaluant un test antigénique de détection rapide ciblant la protéine N, les auteurs ont relevé une sensibilité comparable à celle de la RT-PCR mais une spécificité légèrement moindre : 98.33% et 98.73% respectivement. Sur les 60 prélèvements nasopharyngés avec une PCR positive, un seul a un test antigénique négatif. Le frottis avait été effectué à J7 du début des symptômes, et la PCR était positive pour le gène N avec un seuil de cycle à 35,5. Ainsi les auteurs suggèrent que la sensibilité de ces tests dépendrait du timing du prélèvement et qu'ils seraient plus sensibles si réalisés précocement, moment où la charge virale est la plus importante. 5 faux positifs ont été observés dans cette étude, qui pourraient être dus à une réaction croisée avec d'autres pathogènes par analogie de structure, notamment les autres souches de coronavirus. (51)

Dans une autre étude comparant 4 de ces tests, la sensibilité de ceux-ci semble influencée par plusieurs facteurs :

- Le kit utilisé, probablement en lien avec les différents matériaux entrant dans sa composition.
- La charge virale présente dans l'échantillon, estimé à partir du Ct déterminé avec la RT-PCR. Si le Ct est supérieur à 25, le nombre de faux-négatifs augmentent et ce pour chacun des kits étudiés.
- Le type d'échantillon analysé. Ceux présentant le moins de faux-négatifs sont les prélèvements nasopharyngés, la salive et les prélèvements nasaux en comparaison avec les expectorations, les prélèvements oro-pharyngés et les gargarismes.

Dans tous les cas et pour chacun des kits étudiés, des faux-négatifs ont été identifiés, ce qui laisse suggérer une sensibilité moindre que le gold-standard. (52)

Il semble licite de préciser qu'un des intérêts de ce type de test est d'ordre médico-économique. En effet, le coût global de la réalisation d'un test antigénique est d'environ 22 euros, soit près de 50% moins cher qu'une analyse par PCR. (53)

Fin avril 2021 a été publiée une méta-analyse concernant l'utilisation des tests antigéniques de détection rapide sur prélèvement nasal en comparaison à la RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé. Il semblerait que la sensibilité de ces tests soit particulièrement intéressante au sein des populations symptomatiques (de 62 à 88%) avec une spécificité à 100%. En revanche, cette sensibilité est d'environ 50% (22-80%) chez les patients asymptomatiques. (54).

Cette analyse a mené à une révision des recommandations de la HAS concernant leur utilisation en pratique courante :

- Chez les patients symptomatiques uniquement lorsqu'une RT-PCR ne peut être obtenue rapidement et seulement si le prélèvement est effectué dans les quatre jours après le début des symptômes. Du fait de leur sensibilité moindre, un test négatif doit mener à la réalisation d'une confirmation par RT-PCR chez les individus présentant des facteurs de risque de développer des formes cliniques sévères.
- Chez les personnes asymptomatiques, en première intention dans le cadre d'un dépistage itératif ciblé à large échelle ou en alternative aux tests antigéniques sur prélèvement nasopharyngé lors de dépistage ciblé à large échelle lorsque ce prélèvement est difficile ou impossible.

En effet, Dans le cadre du dépistage de masse, la HAS est favorable à l'utilisation des tests antigéniques du fait des nombreux avantages cité précédemment. (55)

Nous avons vu que chacun de ces examens présente de nombreux avantages mais aussi des limites, qui sont inhérentes aux technologies employées. Dans le contexte du dépistage de la population générale, le test « idéal » utiliserait une technique facile d'utilisation, peu coûteuse et réalisable immédiatement auprès du sujet, à partir d'un échantillon récupéré de la manière la moins invasive possible et sans exposer du personnel à une éventuelle contamination. Le résultat du test serait obtenu très rapidement (en moins d'une heure) et il permettrait de détecter 100% des patients porteurs du virus, et ce sans faux-positifs. Evidemment, un tel test n'existe pas. Mais il est licite de continuer les recherches afin de trouver le meilleur compromis entre tous ces paramètres. C'est dans ce cadre que nous allons à présent étudier le nouveau test antigénique de Dräger.

PARTIE II.

PROTOCOLE DE RECHERCHE VISANT A EVALUER LE TEST DE DETECTION ANTIGENIQUE DE DRÄGER

A. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET BENEFICES ATTENDUS

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe actuellement sur le marché plusieurs tests rapides de recherche antigénique. Cependant, ceux-ci nécessitent la réalisation d'un frottis nasopharyngé, qui est un prélèvement profond parfois qualifié d'invasif et dont l'inconfort généré peut parfois rendre difficile sa réalisation. Comme la valeur diagnostique de ces tests dépend en grande partie de la qualité du prélèvement, il serait intéressant de rechercher un test dont l'acceptabilité soit considérée comme satisfaisante. Enfin, ce type de prélèvement implique l'emploi de personnel formé, des mesures d'hygiène strictes afin de limiter au maximum l'exposition de ce personnel, ce qui peut engendrer un certain coût et constituer une limite dans une démarche de dépistage de masse.

L'objet de ce travail est donc d'étudier les performances du nouveau test antigénique Dräger SARS-CoV2, en comparaison avec le test de référence (RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé) pour la détection du virus. L'objectif de ce test antigénique est de faciliter la réalisation et d'accélérer le rendu des résultats. Cela a pour but d'optimiser la politique de dépistage et par là de rompre les chaînes de transmission.

Il s'agit d'un test réalisé sur prélèvements nasaux antérieurs, facile à mettre en œuvre et à interpréter et dont le résultat est obtenu en moins de trente minutes. Il offre une grande souplesse d'utilisation notamment hors les murs du laboratoire de biologie médicale.

Pour le patient/participant, il s'agit d'un test moins invasif que le test de référence RT-PCR, moins traumatisant et potentiellement mieux acceptable surtout en cas de réalisations itératives.

B. DESCRIPTION DU TEST ANTIGENIQUE DRÄGER ET DE SON UTILISATION

Le produit s'appuie sur la technique LFA, précédemment décrite. Il permet la détection de protéines virales de la nucléocapside (protéines N) à l'aide d'anticorps monoclonaux conjugué à l'or colloïdal, apparaissant à l'œil nu de couleur rouge. La technologie utilisée est la même que celle du test de dépistage de drogue DrugCheck® 3000 de Dräger. (56)

Le dispositif est composé de deux parties indépendantes :

- L'échantillonneur, dont une des extrémités est un bâtonnet mousse permettant le prélèvement par frottement nasal.
- La cassette du test, qui contient les différents réactifs et au sein de laquelle s'effectuent les réactions immunologiques une fois que l'échantillonneur y est inséré. Le résultat du test apparaît au niveau de la fenêtre de visualisation localisée sur le côté de la cassette.

Le dispositif, accompagné d'une notice d'utilisation (cf. annexe 4), est simple d'utilisation. La procédure d'examen est composée de plusieurs étapes :

- Après mouchage par le patient, le prélèvement est effectué à l'aide de l'échantillonneur. Son extrémité mousse est introduite dans chaque narine

jusqu'au rétrécissement nasal, et l'échantillon est collecté en frottant avec un mouvement circulaire la paroi nasale interne pendant 30 secondes par narine.

- L'échantillonneur est inséré dans l'ouverture en forme d'entonnoir de la cassette de test, en s'assurant d'appuyer suffisamment fort pour casser l'ampoule qui permettra de solubiliser l'échantillon.
- La cassette est ensuite insérée dans une pochette plastique (afin de respecter les mesures d'hygiène) et est secouée vigoureusement pendant 30 secondes jusqu'à ce que l'anneau indicateur rouge disparaisse.
- Le kit est posé sur une surface plane pendant 1 minute. Passé ce délai, la languette de sécurité garantissant l'intégrité du dispositif est cassée et retirée, puis l'échantillonneur est poussé vers le bas jusqu'en butée. La solution peut à présent couler le long de la bandelette réactive.
- Le résultat est lisible après 15 minutes. La fenêtre de lecture est marquée de deux lettres. La lettre C, pour ligne de contrôle, et en face de laquelle est censée apparaître une ligne rouge afin de garantir la validité de l'examen. Et la lettre T, pour ligne de test, qui signe la présence de protéines virales au-dessus du seuil de détection si une ligne rouge apparaît à côté d'elle. Le test est donc considéré comme positif et valide si deux lignes rouges sont visibles.

C. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

1) Objectifs principaux

- Déterminer la sensibilité et la spécificité du test antigénique Dräger SARS-CoV-2 pour le diagnostic positif de la maladie, le test de référence étant le test RT-PCR.
 - Corroborer la facilité d'utilisation du dispositif d'étude pour l'opérateur.
 - Confirmer l'acceptabilité de la technique par le patient.
-

2) Objectif secondaire

Établir la relation entre le résultat du test Dräger et la charge virale relative théorique dans le prélèvement (sur la base du Ct de la PCR), les 2 méthodes diagnostiques étant réalisées en succession immédiate et dans cet ordre, chez le même sujet. Pour chaque résultat de RT-PCR, le Ct est collecté afin de mieux comprendre la relation entre la charge virale relative indiquée par la PCR et les performances du test antigénique Dräger SARS-CoV-2.

D. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

1) Critères d'évaluation principaux

- Taux des vrais positifs (VP), faux positifs (FP), vrais négatifs (VN), faux négatifs (FN) obtenus par le dispositif testé en prenant comme référence les résultats du test RT-PCR. L'expression du critère 1 est également proposée sous les formes de Sensibilité, Spécificité, Valeur Prédictive Positive, et Valeur Prédictive Négative.
- Valeur retenue par l'opérateur sur une échelle de 1 à 10 pour la facilité d'utilisation (1 nulle à 10 parfaite)

- Valeur retenue par le sujet testé, sur une échelle de 1 à 10 pour l'acceptabilité (1 = nulle à 10 = parfaite).

2) Critères d'évaluation secondaires

- r de Pearson et rho de Spearman entre la valeur du Ct fournie par le laboratoire et la positivité du résultat du test Dräger.
- Valeur seuil du Ct associée à la positivité du test Dräger.

3) Plan expérimental de la recherche

Environ 100 tests Dräger positifs et 200 tests Dräger négatifs seront comparés aux données correspondantes du RT-PCR. En supposant un taux de positivité de 15 à 25 % dans la population de l'étude et en prévoyant une marge de recrutement pour sujets non évaluables et non éligibles, cette population est évaluée à 1000 sujets.

Les échantillons sont prélevés lors de campagnes de dépistage systématique comme par exemple chez les étudiants de la Faculté de Médecine.

Sont éligibles les sujets majeurs, symptomatiques ou non, cas contact ou non, ayant déjà été positifs avérés précédemment ou non.

Pour les sujets symptomatiques, on notera la présence (oui ou non) et la durée des symptômes (toux, dyspnée, céphalées, raideur musculaire, fièvre avec température vespérale supérieure à 38°C, anosmie, agueusie), en jours avant le jour du test ainsi que le traitement éventuellement en cours et l'existence d'un suivi médical actuel.

Les cas contacts sont les sujets asymptomatiques qui ont été en contact avec une personne confirmée comme étant positive au SARS-CoV-2 au cours des 7 jours précédant le test.

Ces distinctions sont colligées sur la feuille individuelle de recueil des données (feuille d'observation, cf. Annexe 2). Les autres données recueillies seront le nom, l'âge, le poids et la taille, le sexe.

Pour chaque sujet de l'étude, le prélèvement nasal bilatéral avec le dispositif Dräger est effectué en premier, par un investigateur entraîné, puis le prélèvement nasopharyngé pour test RT-PCR est réalisé dans une narine par un autre opérateur par écouvillonnage selon la procédure classique. (Cette séquence est destinée à éviter la contamination du prélèvement recueilli par le dispositif d'étude, par l'écouvillon qui aura permis le frottis pour le test PCR et aura passé par une des narines).

Le résultat du test Dräger est lu après 15 à 20 minutes. Le respect de la chronologie des étapes est assuré par un investigateur dont la tâche comporte également le traitement technique du dispositif (voir plus loin).

Seuls les résultats comportant à la fois un test Dräger valide et des résultats de test RT-PCR validés par le laboratoire de virologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Strasbourg sont inclus pour la comparaison faisant l'objet de l'étude.

Un résultat du test Dräger est valide lorsque :

- La pochette du dispositif est intacte à l'examen visuel avant son utilisation,
- Présence d'un sachet déshydratant,
- Kit non périmé,
- Tous les composants (collecteur d'échantillons, cassette test) sont présents,
- Le kit semble intact et l'ampoule est intacte (aucune fuite apparente),
- L'anneau indicateur est coloré avant le test,
- Les résultats ont été lus selon ce protocole fourni par le fabricant,

Lors de la lecture des résultats, une ligne de contrôle est présente

E. POPULATION ETUDIEE

1) Critères d'inclusion

Tout sujet majeur ayant signé une fiche de consentement et se présentant pour un dépistage COVID dans le cadre d'une campagne conduite par l'Agence Régionale de Santé.

2) Critères de non-inclusion

Les critères de non inclusion sont les critères usuels communs à tout protocole de recherche clinique :

- impossibilité de donner au sujet des informations éclairées (sujet en situation d'urgence, difficultés de compréhension du sujet, ...)
- Sujet sous sauvegarde de justice
- Sujet sous tutelle ou sous curatelle
- Mineur

3) Arrêt prématuré de la recherche ou arrêt prématuré de participation d'une personne dans la recherche

La survenue d'un événement indésirable grave en rapport avec le dispositif testé entrainera une évaluation de la situation afin de déterminer la pertinence de poursuivre l'étude.

4) Critères et procédures d'arrêt prématuré de la participation d'un patient à la recherche

Les sujets peuvent retirer leur non opposition et demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment quelle qu'en soit la raison. Il incombe à l'investigateur de documenter de façon aussi complète que possible les raisons de l'arrêt prématuré.

De son côté, l'investigateur est en droit d'interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un sujet à l'étude, pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts de ce dernier.

5) Critères d'arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

Sur décision du Comité de Protection des Personnes, du Promoteur ou de l'Investigateur, il est possible d'interrompre l'étude (en cas de difficultés de recrutement, ou de tout autre motif le justifiant).

F. DEROULEMENT PRATIQUE DE LA RECHERCHE

1) Modalités d'information et obtention de la non-opposition du patient pour l'utilisation de ses données cliniques à des fins de recherche

L'information des sujets et le recueil de leur consentement sont réalisés lors de l'enregistrement de leur inscription pour la réalisation du test de référence RT-PCR.

La date à laquelle le sujet a accepté de participer à la recherche est notée dans son dossier médical, de même, que la date éventuelle d'opposition à sa participation, le cas échéant.

2) Description de la recherche non interventionnelle

- Quand ?

Lors des journées ARS de dépistage COVID-19, avec une positivité attendue de l'ordre de 15 à 25%

- Comment ?

Le prélèvement pour le test antigénique Dräger est effectué en premier et le test RT-PCR dans un second temps : ainsi, la partie du dépistage relative à la validation du dispositif d'étude est effectuée de manière indépendante de celle correspondant à la méthode de référence, réalisée dans un second temps par une équipe distincte selon une méthodologie classique qui n'est pas développée ici.

Après enregistrement du sujet, le protocole lui est expliqué de façon intelligible et loyale et son consentement est librement recueilli par signature de la feuille idoine. Les sujets ayant donné leur accord écrit, seront invités à effectuer une manœuvre de mouchage dans un mouchoir jetable, sans toutefois essuyer leurs narines en fin de mouchage.

Le dispositif de prélèvement des sécrétions nasales dont le diamètre est comparable à celui d'une pile AA et qui est mousse et non vulnérant est délicatement introduit dans la partie toute externe de la narine droite et y est tourné de 360 degrés. La même manœuvre est ensuite réalisée dans la narine adelphe et cela termine le prélèvement avec le dispositif Drager. L'ordre de prélèvement n'importe pas (narine droite ou gauche en premier). Une fois ce prélèvement réalisé, les manipulations du dispositif ayant servi au recueil des sécrétions nasales suivent la notice technique fournie par le fabricant et le résultat du test antigénique est obtenu en 15 à 20 minutes. Il n'est pas communiqué au sujet puisque le dispositif n'est pas

encore validé. En revanche le sujet est invité à noter de 1 à 10 l'acceptabilité de ce test. Ce chiffre est colligé sur la feuille d'observation

- Par qui ?

Les tâches seront réparties de manière précise entre les investigateurs :

- Un investigateur est exclusivement attaché à l'information des sujets, au recueil de leur consentement écrit et à la tenue de la feuille d'observation. Il collecte les feuilles de consentement et leur attribue un numéro par ordre d'inclusion. Il remplit la feuille d'observation en y cochant les cases adaptées et en y renseignant les champs libres. Il y fait figurer en particulier le numéro d'inclusion et le nom du sujet.
- Un autre investigateur est exclusivement en charge de la réalisation du prélèvement avec le mandrin du dispositif Dräger. Il marque ce mandrin du numéro d'inclusion dans le protocole, avant de passer au prélèvement proprement dit.
- Un troisième investigateur est exclusivement en charge de techniquer le prélèvement ainsi obtenu et identifié. Il dispose de chronomètres de laboratoire afin de respecter précisément les temps de lecture, de manière homogène durant tout le protocole. Il indique de manière binaire la réponse au test Dräger sur la feuille d'observation et n'en parle à personne. Une possibilité de réponse alternative figure sous la forme d'une zone à réponse libre destinée aux situations ambiguës ou à des échecs techniques ou encore à d'autres situations inattendues venant obérer la lecture du test. Le même investigateur place le dispositif usagé dans une pochette plastique sur laquelle figure le numéro d'inclusion. Ces pochettes sont collectées pour conservation. C'est ce troisième investigateur qui sera également chargé de recueillir la note d'acceptabilité de la

technique étudiée puis de la technique de référence et de les faire figurer sur la feuille d'observation

- Comment l'anonymat est-il assuré ?

L'anonymat des participants sera assuré par un transcodage effectué par l'investigateur principal de chaque centre associé selon les recommandations habituelles de tout projet de recherche (première lettre du nom de famille – première lettre du prénom - numéro d'ordre du sujet dans la recherche, suivi du numéro du centre si la recherche est multicentrique).

- Calendrier provisionnel

Durée de période d'inclusion : 3 mois.

Durée de participation de chaque sujet : 25 minutes.

G. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

Le promoteur et les personnes qui dirigent et surveillent la recherche s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, à son décret d'application n°2016-1537 du 16 novembre 2016 ainsi qu'aux autres textes réglementaires pris pour son application. La présente recherche est également conforme à la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site internet <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>).

1) Comité de protection des personnes et autorité compétente

Conformément à la réglementation en vigueur, le promoteur procédera à la demande d'avis contraignant auprès du Comité de protection des personnes (CPP) et informera l'Autorité Compétente (AC).

Conformément à l'article L1123-9, toute modification substantielle de la recherche fera l'objet d'une demande d'avis contraignant auprès du Comité de Protection des Personnes.

Aucune pré-inclusion ou inclusion n'aura lieu avant :

- L'avis favorable du Comité de Protection des Personnes,
- L'information de l'Autorité compétente,
- L'information du Directeur Général de l'établissement de santé dans lequel se déroulera la recherche en cas d'étude multicentrique
- La réunion de mise en place de l'étude par le promoteur.

2) Information et recueil de la non opposition

Avant son inclusion dans l'étude, chaque sujet potentiellement éligible (ou son représentant légal) recevra des explications très complètes sur l'étude. Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont la non opposition sera sollicitée. Une fois que cette information aura été donnée et que l'investigateur sera convaincu que le sujet (ou son représentant légal) comprend les implications de sa participation à la recherche, il lui demandera (ou à son représentant légal) s'il s'oppose à sa participation, de façon libre et éclairé. Le sujet est libre de refuser de participer à l'étude, et il peut retirer à tout moment son accord et ce, qu'elle qu'en soit la raison, et sans encourir aucune responsabilité, ni aucun préjudice.

3) Protection des données à caractère personnel

Le traitement des données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre de la recherche sera réalisé dans les conditions définies par la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et des textes réglementaires pris pour son application et par le règlement UE 2016/679 du 27 avril 2016, relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel.

CONCLUSION

Depuis près de 18 mois maintenant, l'épidémie de la COVID 19 continue sa propagation dans le monde entier, et ce malgré des mesures parfois drastiques mises en place par les autorités locales. En France, le bilan est encore sombre avec un nombre encore conséquent de nouveaux cas diagnostiqués quotidiennement, avec un accès aux soins encore limité au sein de certains départements. Si bien qu'encore récemment, au mois d'avril 2021 le gouvernement français annonçait le début d'un nouveau confinement national dans l'objectif d'enrayer les chaînes de contamination. Dans l'attente d'un traitement antiviral spécifique et d'une couverture vaccinale territoriale satisfaisante, seules ces mesures préventives permettent de ralentir efficacement la progression de l'épidémie. Ainsi, les principaux axes de recherche sont dirigés vers la reconnaissance et le diagnostic de cette infection virale.

De par son mécanisme de réplication virale, le SARS-coronavirus 2 est responsable d'une remarquable hétérogénéité de formes cliniques, allant du simple portage asymptomatique, qui est le cas le plus fréquent, jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë qui est associé à une sévère morbi-mortalité. Comme nous l'avons vu, les différents symptômes pouvant être observés au cours de l'infection sont très peu spécifiques et ne peuvent constituer que des pistes permettant d'orienter le clinicien vers le diagnostic de la COVID-19. De la même manière, les examens complémentaires d'imagerie et de biologie couramment utilisés peuvent aider au diagnostic différentiel et à rechercher d'éventuelles complications, mais ne peuvent à eux-seuls confirmer le diagnostic. Ceci a mené au développement des différents tests spécifiques que nous avons décrits.

La HAS recommande actuellement l'utilisation en première intention de la RT-PCR pour le diagnostic de la SARS-CoV2, du fait de ses hautes sensibilité et spécificité pour la détection du virus. Il existe cependant des limites à son utilisation de routine, telles que la nécessité d'employer du personnel formé au recueil de l'échantillon et de devoir les analyser au sein de laboratoires spécialisés, induisant un coût en ressources et parfois des délais non négligeables. De la même manière, les tests sérologiques ont des performances diagnostiques qui varient énormément selon le moment où a été effectué le prélèvement par rapport au début des symptômes. Ont été ensuite développés les tests antigéniques, détectant de manière directe les protéines virales notamment par le biais de dispositifs permettant d'obtenir un résultat rapidement et directement auprès du patient, avec une performance diagnostique proche de celle de la RT-PCR. Cependant, leur place reste encore à définir, notamment du fait du risque de faux-positifs par réaction croisée avec les autres souches de coronavirus circulant de manière endémique. Notre travail porte sur l'un de ces tests.

Le test antigénique développé par Dräger présente plusieurs caractéristiques qui semblent être intéressantes dans le cadre du dépistage de masse de la COVID-19. Développé à partir d'une technologie qui a déjà fait ses preuves (DrugCheck® 3000), simple d'utilisation, réalisable auprès du patient à partir d'un prélèvement peu invasif, il permet l'obtention d'un résultat en moins de trente minutes. L'évaluation clinique du test antigénique Dräger est indispensable, selon un protocole rigoureux que nous avons présenté, et qui serait à même de valider ce dispositif dans l'importance de son rôle contributif au contrôle de la pandémie COVID-19.

Enfin il est important de relever que tous ces outils diagnostiques actuellement à notre disposition risquent d'être mis à défaut devant l'émergence de nombreux variants mutants du SARS-CoV2, par modification structurale des différentes cibles recherchées.

VU

Strasbourg, le

30/06/2021

Le président du Jury de Thèse

Professeur Pierre DIEMUNSCH
PU-Ph - Consultant
Service Anesthésie-Réanimation et Médecine
Fonction Opérateur
HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Hôpital de Hautepierre
67098 STRASBOURG CEDEX



Professeur Pierre DIEMUNSCH

VU et approuvé
Strasbourg, le 23 JUIN 2021
Administrateur provisoire de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILLA



BIBLIOGRAPHIE

1. Coronavirus SARS-CoV-2 : retour sur trois mois de mobilisation contre une maladie émergente (Covid-19) [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 9 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/coronavirus-sars-cov-2-retour-trois-mois-mobilisation-contre-maladie-emergente-covid-19>
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
3. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection*. 1 avr 2021;49(2):233-9.
4. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System | Circulation Research [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>
5. Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 25 nov 2020 [cité 19 mars 2021];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7723891/>
6. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol*. nov 2020;85:104502.
7. Carpenter CR, Mudd PA, West CP, Wilber E, Wilber ST. Diagnosing COVID-19 in the Emergency Department: A Scoping Review of Clinical Examinations, Laboratory Tests, Imaging Accuracy, and Biases. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. août 2020;27(8):653-70.
8. Zahra SA, Iddawela S, Pillai K, Choudhury RY, Harky A. Can symptoms of anosmia and dysgeusia be diagnostic for COVID-19? *Brain Behav*. 2020;10(11):e01839.
9. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. juill 2020;38(7):1549.e3-1549.e7.
10. Dahiya DS, Kichloo A, Albosta M, Pagad S, Wani F. Gastrointestinal implications in COVID-19. *J Investig Med*. 1 déc 2020;68(8):1397-401.
11. Chen L, Zhao J, Peng J, Li X, Deng X, Geng Z, et al. Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. *Cell Prolif*. déc 2020;53(12):e12923.
12. Gisondi P, Piaserico S, Bordin C, Alaibac M, Girolomoni G, Naldi L. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):2499-504.
13. Gül Ü. COVID-19 and dermatology. *Turk J Med Sci*. 17 déc 2020;50(8):1751-9.

14. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Neurologic complications and management of neurologic conditions - UpToDate [Internet]. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-neurologic-complications-and-management-of-neurologic-conditions>
15. Thrombotic complications of COVID-19 [Internet]. [cité 5 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7528743/>
16. Haseeb S, Gul EE, Çinier G, Bazoukis G, Alvarez-Garcia J, Garcia-Zamora S, et al. Value of electrocardiography in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Electrocardiol.* oct 2020;62:39-45.
17. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol (Copenh).* déc 2020;98(8):e951-9.
18. Blain H, Rolland Y, Benetos A, Giacosa N, Albrand M, Miot S, et al. Atypical clinical presentation of COVID-19 infection in residents of a long-term care facility. *Eur Geriatr Med.* déc 2020;11(6):1085-8.
19. D'Andrea A, Giannuario GD, Marrazzo G, Riegler L, Mele D, Rizzo M, et al. L'imaging integrato nel percorso del paziente con COVID-19: dalla diagnosi, al monitoraggio clinico, alla prognosi [Internet]. Vol. 21, *Giornale Italiano di Cardiologia.* 2020 [cité 30 janv 2021]. p. 345-53. Disponible sur: /
20. Tran TA, Cezar R, Frandon J, Kabani S, Corbeau P. CT scan does not make a diagnosis of Covid-19: A cautionary case report. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* nov 2020;100:182-3.
21. Eghtioui A, Zouch W, Ghorbel M, Mhiri C, Hamam H. Detection Methods of COVID-19. *SLAS Technol Transl Life Sci Innov.* 1 déc 2020;25(6):566-72.
22. Quarato CMI, Venuti M, Sperandeo M. Diagnosis of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: Is Lung Ultrasound the Better Choice? *AJR Am J Roentgenol.* janv 2021;216(1):W5.
23. Cameli M, Pastore MC, Soliman Aboumarie H, Mandoli GE, D'Ascenzi F, Cameli P, et al. Usefulness of echocardiography to detect cardiac involvement in COVID-19 patients. *Echocardiogr Mt Kisco N.* août 2020;37(8):1278-86.
24. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 19 nov 2020;71(16):2174-9.
25. Mina A, Besien K van, Plataniias LC. Hematological manifestations of COVID-19. *Leuk Lymphoma.* 14 oct 2020;61(12):2790-8.
26. Fonctionnement et fiabilité des tests RT-PCR pour la détection du SARS-CoV-2 [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 9 mars 2021]. Disponible sur:

<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/fonctionnement-fiabilite-tests-rt-pcr-detection-du-sars-cov-2>

27. Principe de l'amplification par PCR. :4.
28. Sule WF, Oluwayelu DO. Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects. *Pan Afr Med J* [Internet]. 21 juill 2020 [cité 9 mars 2021];35(Suppl 2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7687508/>
29. Sidiq Z, Hanif M, Dwivedi KK, Chopra KK. Laboratory diagnosis of novel corona virus (2019-nCoV)-present and the future. *Indian J Tuberc.* déc 2020;67(4):S128-31.
30. McFee DRB. COVID-19 Laboratory Testing/CDC Guidelines. *Dis--Mon DM.* sept 2020;66(9):101067.
31. Gopaul R, Davis J, Gangai L, Goetz L. Practical Diagnostic Accuracy of Nasopharyngeal Swab Testing for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *West J Emerg Med.* nov 2020;21(6):1-4.
32. Li L, Shim T, Zapanta PE. Optimization of COVID-19 testing accuracy with nasal anatomy education. *Am J Otolaryngol.* févr 2021;42(1):102777.
33. Tan AS, Nerurkar SN, Tan WCC, Goh D, Lai CPT, Poh Sheng Yeong J. The Virological, Immunological, and Imaging Approaches for COVID-19 Diagnosis and Research. *SLAS Technol.* déc 2020;25(6):522-44.
34. Gulholm T, Basile K, Kok J, Chen SC-A, Rawlinson W. Laboratory diagnosis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Pathology (Phila).* déc 2020;52(7):745-53.
35. Yelin I, Aharony N, Tamar ES, Argoetti A, Messer E, Berenbaum D, et al. Evaluation of COVID-19 RT-qPCR Test in Multi sample Pools. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 19 nov 2020;71(16):2073-8.
36. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron.* 15 janv 2021;172:112752.
37. Carmo A, Pereira-Vaz J, Mota V, Mendes A, Morais C, da Silva AC, et al. Clearance and persistence of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID-19. *J Med Virol.* oct 2020;92(10):2227-31.
38. Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, Zambrano-Achig P, Del Campo R, Ciapponi A, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(12):e0242958.
39. Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects - PubMed [Internet]. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33282076/>
40. Fernandes LL, Pacheco VB, Borges L, Athwal HK, de Paula Eduardo F, Bezinelli L, et al. Saliva in the Diagnosis of COVID-19: A Review and New Research Directions. *J Dent Res.* déc 2020;99(13):1435-43.

41. Islam KU, Iqbal J. An Update on Molecular Diagnostics for COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:560616.
42. Wang R, Hozumi Y, Yin C, Wei G-W. Mutations on COVID-19 diagnostic targets. *Genomics.* nov 2020;112(6):5204-13.
43. Muraille E. Covid-19 : comment fonctionnent les tests et quelles sont leurs utilités ? [Internet]. *The Conversation.* [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: <http://theconversation.com/covid-19-comment-fonctionnent-les-tests-et-quelles-sont-leurs-utilites-135398>
44. Kohmer N, Westhaus S, Rühl C, Ciesek S, Rabenau HF. Clinical performance of different SARS-CoV-2 IgG antibody tests. *J Med Virol* [Internet]. 8 juin 2020 [cité 8 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300776/>
45. Rongqing Z, Li M, Song H, Chen J, Ren W, Feng Y, et al. Early Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibodies as a Serologic Marker of Infection in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 19 nov 2020;71(16):2066-72.
46. Sidiq Z, Hanif M, Dwivedi KK, Chopra KK. Benefits and limitations of serological assays in COVID-19 infection. *Indian J Tuberc.* déc 2020;67(4):S163-6.
47. Grassly NC, Pons-Salort M, Parker EPK, White PJ, Ferguson NM, Imperial College COVID-19 Response Team. Comparison of molecular testing strategies for COVID-19 control: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* déc 2020;20(12):1381-9.
48. La HAS est favorable au remboursement des tests sérologiques à la fiabilité validée et dans les indications définies [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186099/fr/la-has-est-favorable-au-remboursement-des-tests-serologiques-a-la-fiabilite-validee-et-dans-les-indications-definies
49. Sajid M, Kawde A-N, Daud M. Designs, formats and applications of lateral flow assay: A literature review. *J Saudi Chem Soc.* 1 nov 2015;19(6):689-705.
50. Koczula KM, Gallotta A. Lateral flow assays. *Essays Biochem.* 30 juin 2016;60(1):111-20.
51. Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, Athipanyasilp N, Sirijatuphat R, Chayakulkeeree M, et al. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virol J.* 13 nov 2020;17(1):177.
52. Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Koga M, Akasaka O, Nakachi I, Koh H, et al. Comparison of Rapid Antigen Tests for COVID-19. *Viruses* [Internet]. 10 déc 2020 [cité 29 mars 2021];12(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7764512/>
53. Tests de dépistage Covid-19 : nouvelles règles de prise en charge pour les non assurés sociaux [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/laboratoire->

danalyses-medicales/actualites/tests-de-depistage-covid-19-nouvelles-regles-de-prise-en-charge-pour-les-non-assures-sociaux

54. Frédéric N. Évaluation de l'intérêt des tests antigéniques rapides (TDR/TROD) sur prélèvement nasal pour la détection du virus SARS-CoV-2 (Méta-analyse). 2021;84.

55. Avis n° 2020.0059/AC/SEAP du 8 octobre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'utilisation de la détection antigénique du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé en contexte ambulatoire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212101/fr/avis-n-2020-0059/ac/seap-du-8-octobre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-utilisation-de-la-detection-antigenique-du-virus-sars-cov-2-sur-prelevement-nasopharynge-en-contexte-ambulatoire

56. Dräger DrugCheck® 3000 [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.draeger.com/fr_fr/Products/DrugCheck-3000?ef_id=CjwKCAjw3pWDBhB3EiwAV1c5rMfUByc6volYf7kwDnfNC2-wObeEdLTJvr3i6ggumdSeH2dCMcZlixoCXfkQAvD_BwE:G:s&s_kwid=AL!775!3!446391080624!b!!g!!&cid=sm-std-fr-\[sea\]\[fr_fr\]\[nb\]\[mc\]\[dsa\]\[saf\]_safety|dsa&gclid=CjwKCAjw3pWDBhB3EiwAV1c5rMfUByc6volYf7kwDnfNC2-wObeEdLTJvr3i6ggumdSeH2dCMcZlixoCXfkQAvD_BwE](https://www.draeger.com/fr_fr/Products/DrugCheck-3000?ef_id=CjwKCAjw3pWDBhB3EiwAV1c5rMfUByc6volYf7kwDnfNC2-wObeEdLTJvr3i6ggumdSeH2dCMcZlixoCXfkQAvD_BwE:G:s&s_kwid=AL!775!3!446391080624!b!!g!!&cid=sm-std-fr-[sea][fr_fr][nb][mc][dsa][saf]_safety|dsa&gclid=CjwKCAjw3pWDBhB3EiwAV1c5rMfUByc6volYf7kwDnfNC2-wObeEdLTJvr3i6ggumdSeH2dCMcZlixoCXfkQAvD_BwE)

ANNEXE 1 : FIGURES

Figure 1 : les protéines structurales du SARS-COV2	- 82 -
Figure 2 : expression du récepteur membranaire ACE2 au sein de l'organisme humain	- 83 -
Figure 3 : les différentes étapes de la <i>polymerase chain reaction</i>	- 84 -
Figure 4 : graphique représentant le taux de fluorescence en fonction du nombre de cycles de PCR	- 85 -
Figure 5 : technique de réalisation du frottis nasopharyngé	- 86 -
Figure 6 : la methode immuno-enzymatique ELISA ou <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>	- 87 -
Figure 7 : l'immuno-chromatographie sur bandelette ou <i>lateral flow assay</i>	- 88 -

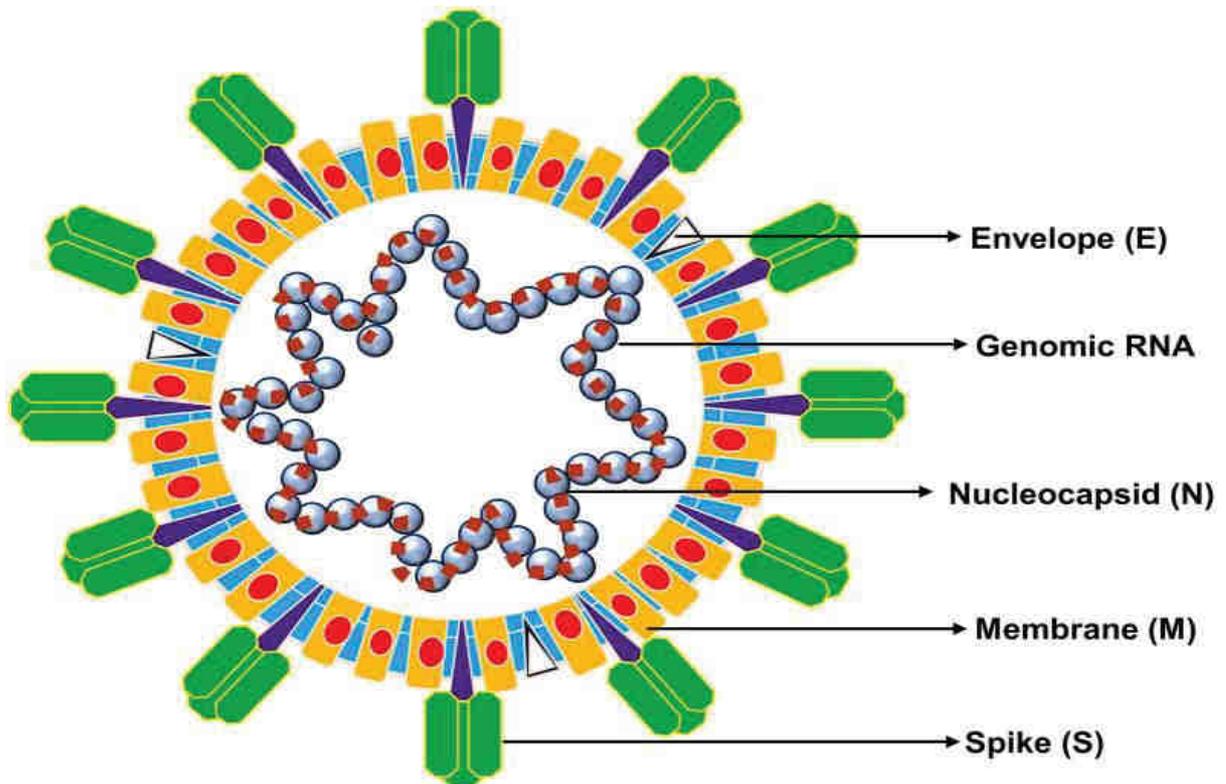


FIGURE 1 : les protéines structurales du SARS-COV2

(source : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7425554/>)

Le virus possède quatre protéines dites structurales : la protéine E (enveloppe) et la protéine M (membrane) constituent sa couche externe protégeant son matériel génétique composé d'un ARN monobrin et de protéines N (nucléocapsides). Sa surface est recouverte de protéines S (spike) permettant de reconnaître et de se fixer à ses cellules cibles.

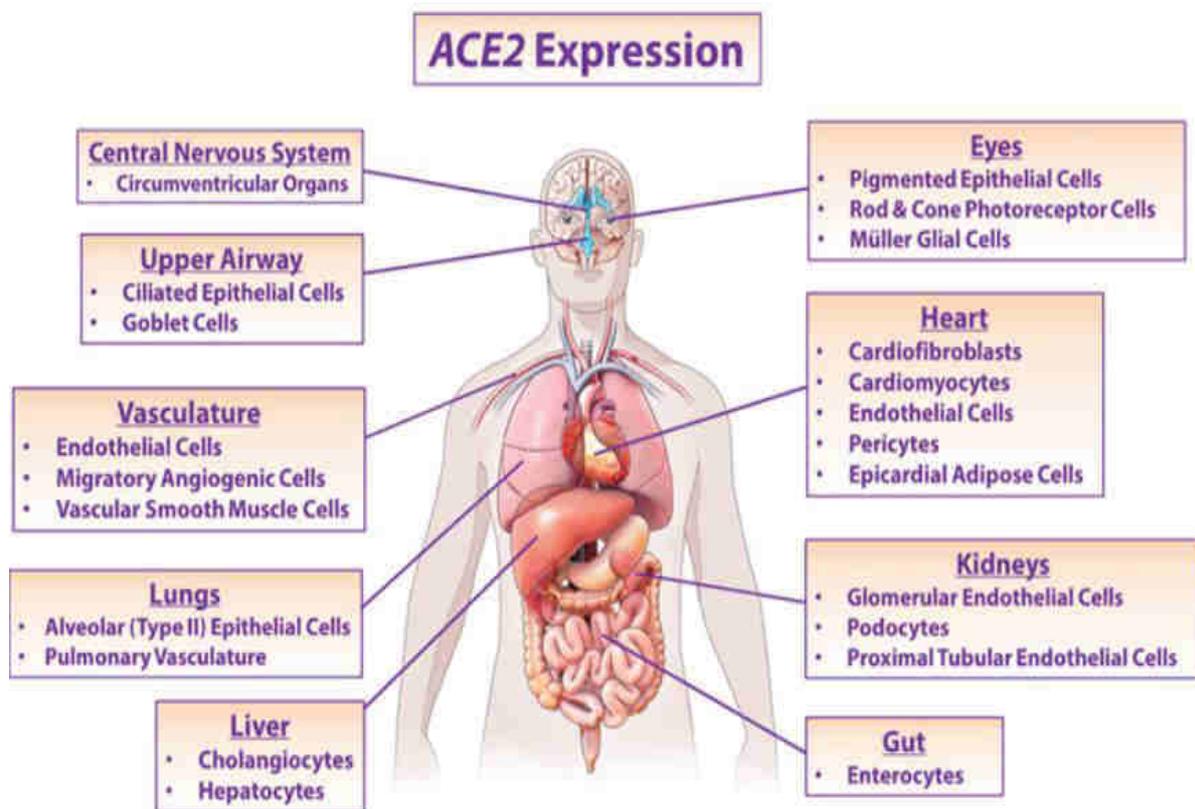


FIGURE 2 : expression du récepteur membranaire ace2 au sein de l'organisme humain

(source Gheblawi et al. 2020)

Ce récepteur cellulaire est ubiquitaire et retrouvé dans tous les systèmes du corps humain en différentes proportions, expliquant la grande hétérogénéité de présentations cliniques.

L'amplification de fragments d'ADN *in vitro* : la PCR

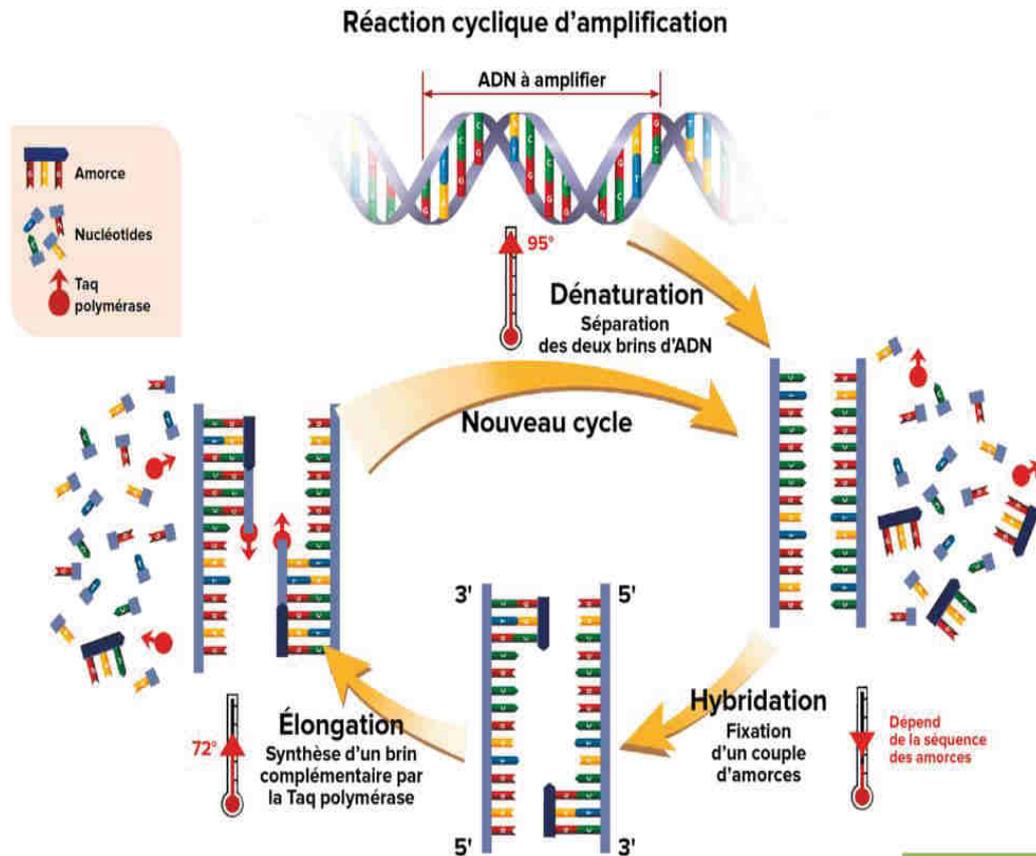


FIGURE 3 : les différentes étapes de la *polymerase chain reaction*

(source : <https://www.gnis-pedagogie.org/sujet/coeur-adn/>)

Au cours de la PCR, plusieurs réactions physico-chimiques faisant intervenir des variations de température et/ou l'action d'enzymes se succèdent. La première étape consiste à dénaturer l'ADN double-brin en deux ADN monobrin, ce qui permet aux amorces utilisées de se fixer aux zones cibles au cours de la phase d'hybridation. Vient ensuite la phase d'élongation au cours de laquelle chaque brin d'ADN complémentaire est constitué à partir des ADN monobrin selon la règle de complémentarité des bases grâce à la Taq polymérase. Ceci aboutit à deux molécules d'ADN double-brin identiques à la molécule initiale et qui seront à leur tour dénaturés pour démarrer un nouveau cycle.

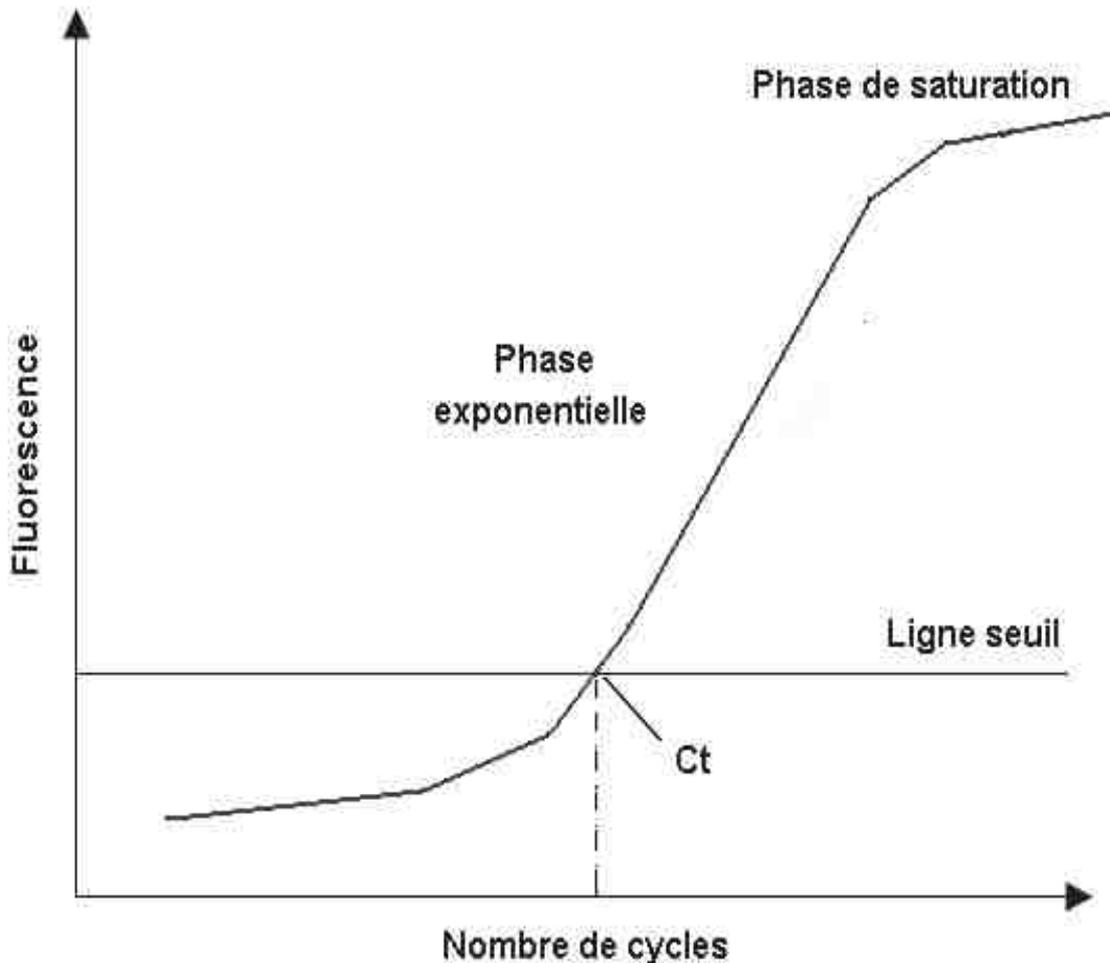


FIGURE 4 : graphique représentant le taux de fluorescence en fonction du nombre de cycles de PCR

(source : https://www.researchgate.net/figure/23a-Modele-graphique-damplification-de-la-qPCR-Lintensite-de-la-fluorescence-est_fig16_44319282)

A chaque cycle, la quantité de matériel génétique et donc le taux de fluorescence détecté croît de manière exponentielle jusqu'à atteindre une phase de plateau dite aussi de « saturation ». Le Cycle seuil ou Ct correspond au nombre de cycle nécessaire pour obtenir un taux de fluorescence statistiquement significatif.

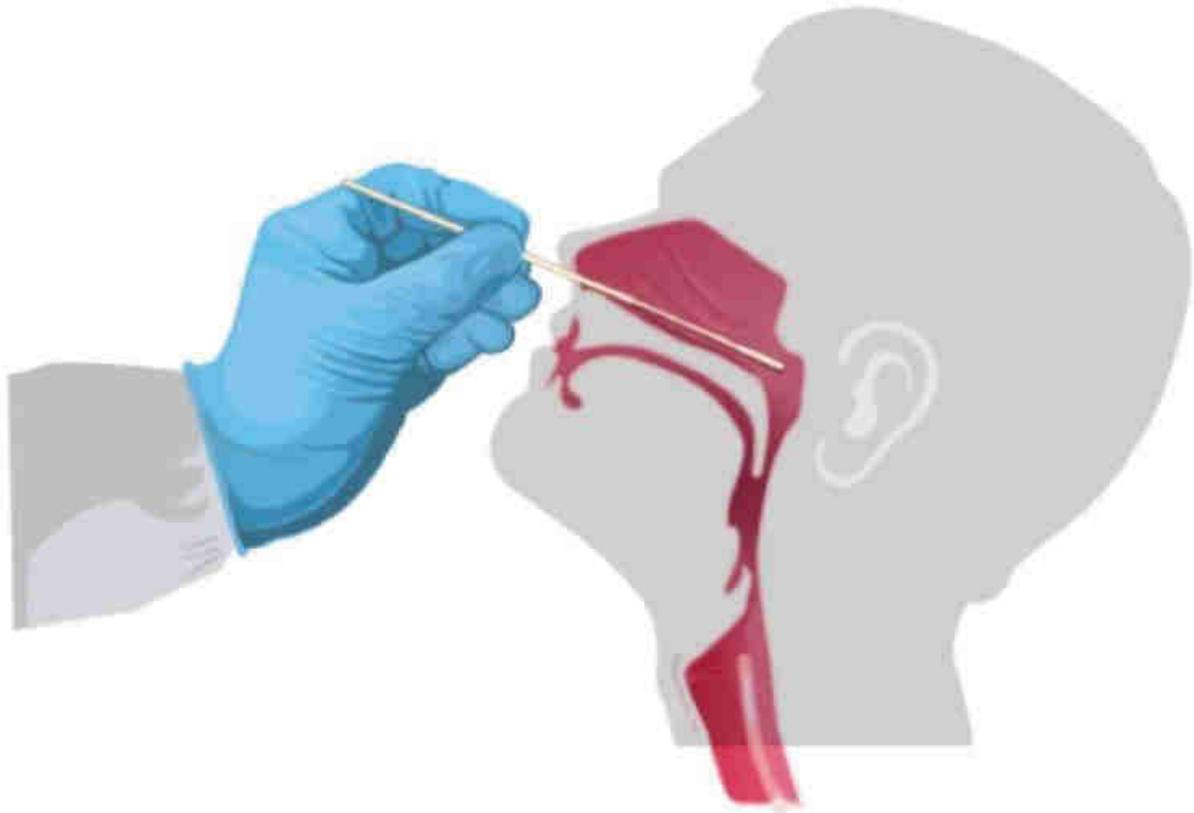


FIGURE 5 : technique de réalisation du frottis nasopharyngé

(source : <https://ville-montgiscard.fr/wp-content/uploads/2020/09/info.covidv3.pdf>)

Le prélèvement nasopharyngé est effectué par un personnel habilité et formé à la technique. Le patient exécute une légère extension de la tête afin de faciliter l'insertion d'un écouvillon de longueur adaptée à travers le conduit nasal et perpendiculairement au plan du visage, jusqu'à atteindre le nasopharynx situé généralement à 7-8cm de profondeur. Le bâtonnet est tourné plusieurs fois avant d'être retiré. L'extrémité de l'écouvillon est cassée dans un tube adapté en tachant de ne pas en toucher les bords, puis celui-ci est mis dans un sachet de transport pour l'acheminer au laboratoire où il sera analysé.



FIGURE 6 : la methode immuno-enzymatique ELISA ou *enzyme-linked immunosorbent assay*

(source : <https://www.bio-rad-antibodies.com/elisa-types-direct-indirect-sandwich-competition-elisa-formats.html>)

- 1) L'antigène A (en vert) est fixé au fond d'un « puits » dans lequel le sérum du patient testé est ajouté.
- 2) Après une phase de lavage, seuls les anticorps anti-A (en orange) du patient sont présents dans le puits.
- 3) Une solution contenant des anticorps de synthèse anti-anticorps (en bleu) est ajouté au mélange et se fixent à la partie constante des anticorps anti-A. Ces anticorps de synthèse ont la particularité d'être conjugués à une enzyme (rond bleu).
- 4) Le substrat de cette enzyme est ajouté, et qui est converti par celle-ci en signal fluorescent dont la puissance est proportionnelle à la quantité d'anticorps anti-A présents initialement. Le test est alors dit positif pour cet anticorps, et une titration du taux d'anticorps est réalisée.

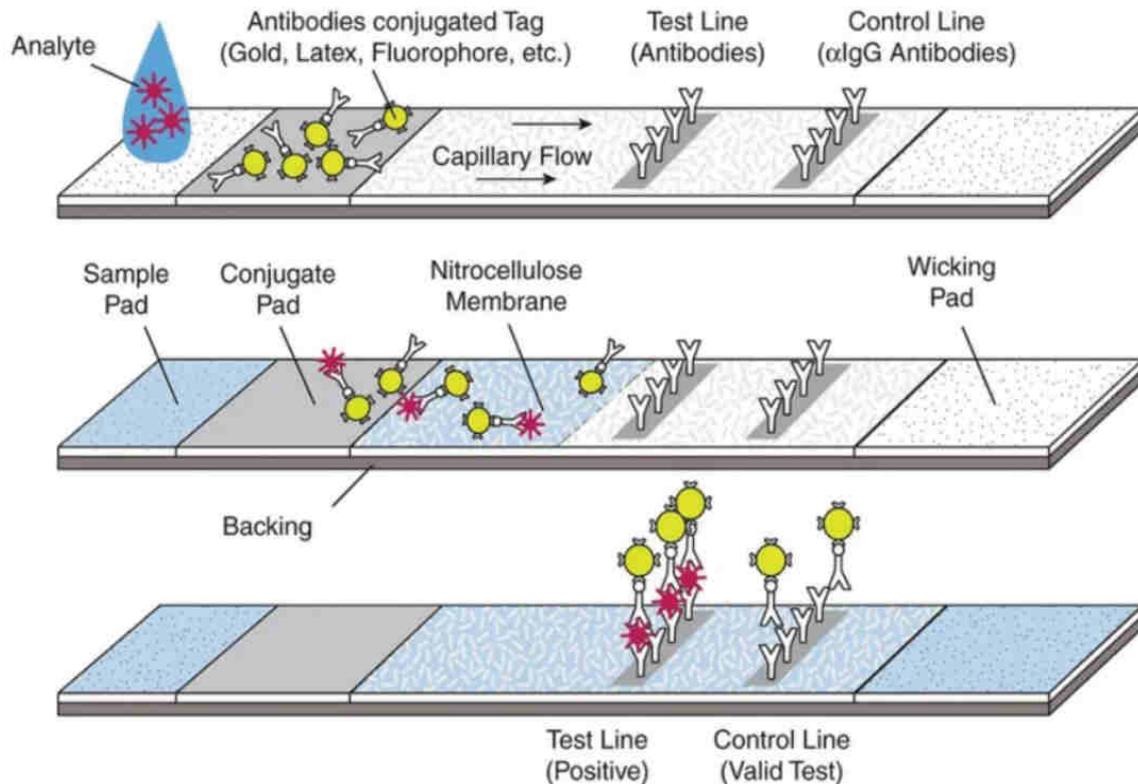


FIGURE 7 : l'immuno-chromatographie sur bandelette ou *lateral flow assay*

(source : <https://microbeonline.com/immuno-chromatography-principle-application/>)

- 1) L'échantillon contenant l'antigène recherché ou analyte est déposé sur le *sample pad*, à gauche de l'image. Il migre sur la bandelette faite de cellulose ou de fibre de verre., vers la droite.
- 2) Au niveau du *conjugate pad*, les analytes sont reconnus spécifiquement par des anticorps marqués. Les complexes anticorps-antigènes ainsi formés poursuivent leur migration sur la bandelette de papier.
- 3) La zone de lecture du résultat est une membrane de nitrocellulose sur laquelle sont fixés deux bandes parallèles d'anticorps (ou plus selon le kit utilisé). La première reconnaît les complexes précédemment formés et interrompt leur migration. Les marqueurs réactifs génèrent une bande colorée apparaissant progressivement à l'œil nu. Le test est alors dit positif. La deuxième bande est une bande « contrôle », où sont fixés des anticorps dirigés contre les anticorps marqués. L'apparition d'une bande à ce niveau permet d'affirmer la validité du test, qu'il soit positif ou négatif.
- 4) Le *wicking pad* est une zone d'évacuation du surplus d'échantillon ou de réactif, ce qui permet d'éviter un reflux vers les zones précédentes, ce qui pourrait fausser le résultat (en diluant le signal colorimétrique par exemple, rendant difficile son interprétation).

ANNEXE 2 : FEUILLE D'OBSERVATION DU PROTOCOLE COVID DRÄGER

**Etude Clinique comparant les performances du test rapide Dräger de détection
antigénique du SARS-CoV-2 au test de référence RT-PCR**

Nom :
Prénom : n° d'inclusion

Homme Femme Taille cm Poids Kg Age ans

Consentement OK

Symptomatique : non oui depuis j
fièvre °C ; Frissons oui non
Céphalées non
Toux : productive sèche non
Rigidité musculaire / myalgies non
Anosmie Agueusie non
TTT: Aspirine ... mg/j ; Paracétamol.....mg/j
Autre :

Cas contact : non oui depuis j

Antécédent de COVID : non oui quand ?

Ordre des prélèvements à respecter :
Se moucher sans s'essuyer le nez
Dispositif Dräger utilisé en premier ; prélèvement à partir des 2 narines
Ecouvillon pour RT-PCR réalisé en second à droite à gauche

Acceptabilité Dräger (de 0 = inacceptable à 10 = acceptable sans aucun problème) [...../10]

Acceptabilité RT-PCR (de 0 = inacceptable à 10 = acceptable sans aucun problème) [...../10]

Facilité d'utilisation Dräger (de 0 = impossible à utiliser à 10 = très facile à utiliser)

Prélèvement [...../10]

Technique [...../10]

Résultat Dräger après 15 min
Positif Négatif Non Interprétable
Commentaire :

Facilité d'utilisation RT-PCR (de 0 = impossible à utiliser à 10 = très facile à utiliser)

Prélèvement [...../10]

Technique [...../10]

ANNEXE 3 : NOTICE D'INFORMATION ET DE NON OPPOSITION DU PROTOCOLE COVID DRÄGER

NOTICE D'INFORMATION ET DE NON OPPOSITION POUR UNE PERSONNE MAJEURE

Nous vous proposons de participer à la recherche non interventionnelle intitulée : " **Etude Clinique comparant les performances du test rapide Dräger de détection antigénique du SARS-CoV-2 au test de référence RT-PCR** ".

Avant d'accepter d'y participer, il est important que vous preniez le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent. Le présent document vous renseigne sur les modalités de ce projet de recherche. S'il y a des mots que vous ne comprenez pas, n'hésitez pas à poser des questions.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes [redacted] le [redacted] et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a été informée le [redacted].

Elle est soumise aux dispositions des articles L 1111-7 et suivants, L1121-1 et suivants ainsi qu'aux dispositions des articles R 1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique.

Votre participation à cette recherche est volontaire. Afin d'éclairer votre décision concernant la recherche pour laquelle nous souhaitons votre participation libre, vous devez avoir reçu et bien compris les informations qui suivent.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

Cette étude a pour but de valider la pertinence clinique du test diagnostique antigénique Dräger SARS-CoV-2 par prélèvements nasaux dans le contexte de pandémie mondiale au COVID-19

Comment se déroulera la recherche ?

Afin d'évaluer la pertinence du test antigénique Dräger par prélèvements nasaux, ce test est comparé à la technique de référence : le test moléculaire RT-PCR par frottis nasopharyngé, fondé sur la détection du génome du coronavirus SARS-CoV-2.

Votre participation est strictement limitée à la procédure de dépistage et vous n'aurez rien d'autre à faire.

Aucun médicament ne vous sera administré

Nous vous demanderons votre avis sur l'acceptabilité de cette modalité de test, de votre point de vue; une fois les prélèvements au niveau externe des narines effectués.

En quoi consiste votre participation à cette recherche ?

Les échantillons sont prélevés lors de campagnes de dépistage systématique comme par exemple celles organisées par l'ARS chez les étudiants de la Faculté de Médecine.

Sont éligibles les sujets majeurs, symptomatiques ou non, cas contact ou non, ayant déjà été positifs avérés précédemment ou non.

Pour chaque sujet de l'étude, le prélèvement nasal bilatéral avec le dispositif Dräger est effectué en premier, par un investigateur entraîné, puis le prélèvement nasopharyngé pour test RT-PCR est réalisé dans une narine par un autre opérateur par écouvillonnage selon la procédure classique.

Quels sont les bénéfices attendus, les contraintes et les risques de participer à cette recherche ?

Cette recherche ne présente aucun risque ni contrainte particulière pour le participant puisque les procédures de dépistage sont celles du soin courant. Il n'y a en fait qu'un prélèvement de sécrétions nasales périphériques, non invasif et indolore qui vient précéder le prélèvement par écouvillon au fond du nez (nasopharynx) nécessaire pour le test de référence.

Quels sont vos droits ?

Objet du traitement

Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, situés au 1, place de l'Hôpital, BP 426, 67091 Strasbourg Cedex, sont promoteur de la recherche et responsables du traitement des données.

Un traitement informatisé de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présentée.

Les bases légales sur lesquelles repose le traitement de vos données sont :

- 1/ l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi le responsable du traitement.
- 2/ les intérêts légitimes poursuivis par le responsable du traitement.
- 3/ la recherche scientifique ou statistique.

Données enregistrées

- **Vie personnelle** : sexe, âge, poids, taille
- **Données sensibles** : état de santé lors du dépistage

Sources des données

Les données sont issues de votre déclaration lors de votre inclusion dans l'étude. Elles sont en fait recueillies pour le dépistage classique, indépendamment de l'étude.

Destinataires des données

Les données personnelles recueillies au cours de cette recherche pourront être transmises, dans le respect du secret médical, au représentant du promoteur de la recherche et des autorités de santé dans un but de contrôle de conformité.

Durée de conservation des données

Vos données à caractère personnel seront conservées, jusqu'à la publication des résultats de la recherche. Elles font ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée conforme à la réglementation en vigueur de 15 années.

Droits des personnes

Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous disposez d'un droit d'accès à vos données à caractère personnel ainsi que d'un droit de rectification de celles-ci. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret médical susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Enfin, vous disposez d'un droit à la limitation du traitement de vos données. Vos droits s'exercent auprès de l'investigateur qui vous suit dans le cadre de la recherche.

Pour toute information relative à la protection de vos données, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données en écrivant à dpd@chru-strasbourg.fr ou à l'adresse postale suivante :

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Direction de la Qualité, de la Gestion des Risques et des Relations avec les Usagers
Délégué à la protection des données
1 place de l'Hôpital
BP 426
67091 Strasbourg Cedex

Si vous estimez que vos droits ne sont pas respectés ou que le dispositif de contrôle d'accès n'est pas conforme aux règles de protection des données, vous pouvez adresser une réclamation à la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés depuis le site internet de la CNIL <https://www.cnil.fr/fr/plaintes>.

Vous pouvez accéder, à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique.

Comment exercer vos droits ?

Vos droits s'exercent auprès de l'investigateur qui vous suit dans le cadre de la recherche, qui connaît votre identité et dont les coordonnées sont précisées ci-dessous :

Pr Pierre Diemunsch: _____
Service : anesthésie réanimation Hautepierre _____
Hôpital : chu de Strasbourg _____
Adresse : avenue Molière, Strasbourg _____

N° de téléphone : 03 88 12 70 76 _____

Vous pouvez à tout moment demander des informations à l'investigateur au cours ou à l'issue de la recherche.

En fin de recherche, vous serez informé(e) des résultats globaux sur simple demande auprès de l'investigateur.

Que se passe-t-il si vous ne souhaitez pas ou plus participer à cette recherche ?

Votre participation à cette recherche est libre. Vous avez le droit de refuser d'y participer ou de vous en retirer en tout temps. Votre décision de cesser votre participation ne vous causera aucun préjudice, ne modifiera pas les relations avec votre médecin et vous continuerez à bénéficier du suivi médical approprié.

Lorsque vous aurez lu ce document d'information et obtenu les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant l'investigateur, ce dernier vous demandera votre accord pour participer à cette recherche.

Votre décision sera notée par l'investigateur en charge de la recherche dans votre dossier médical.

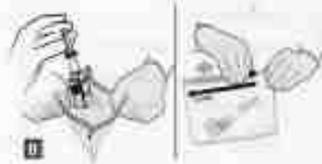
Patient donnant son accord :	
NOM, Prénom : _____	date : _____
Investigateur ayant recueilli l'accord du patient :	
NOM, Prénom : _____	date : _____
	Signature : _____

**Ce formulaire est établi en deux exemplaires :
le 1^{er} à conserver 15 ans par l'investigateur principal – le 2nd à transmettre au patient**

Dräger Antigen Test SARS-CoV-2



1. Placer le kit de test dans un sac en plastique, puis fermer le sacier (Figure 6)

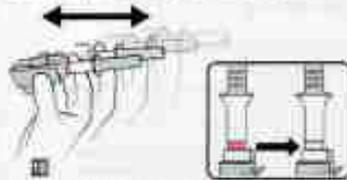


2. Trier les autres pièces de l'antigène et l'analyse peuvent être réalisées dans le sacier et placées (Figure 7)



5.3 Préparation de l'échantillon

1. Ouvrir vigoureusement le kit de test au moins 30 secondes jusqu'à ce que l'air s'échappe (Antigène rouge ou blanc) (Figure 10)



- Placer ensuite le kit de test sur une surface plane pendant 5 minutes
- Lorsque le temps d'attente est écoulé, insérer soigneusement le sérum du test (Figure 11.1)
- Placer avec précaution le sérum test dans le test de diagnostic (Figure 11.2). La solution de test sera alors versée le test à l'aide de la pipette stérile.
- Une fois le sérum de test versé dans le test, la pipette restera au fond d'une minute, insérer vigoureusement le test au air de test sur une surface plane (Figure 11.3)



9. Répéter le processus au 10, 11, 12, 13 et 14, et à la fin de chaque test, que le sérum de test commence à se sécher le long de la bandelette de test.

5.4 Résultat du test

Les résultats du test doivent être lus entre 10 et 15 minutes, au plus tard 20 minutes après le démarrage du test.

Résultat du test positif
Une bandelette de test rouge (T) apparaît dans la zone de lecture du test positif. Dans l'interprétation, la présence de deux bandes horizontales de la zone de lecture est toujours une preuve de la présence d'antigène. Une bandelette de test rouge (T) apparaît dans la zone de lecture, indiquant la présence d'antigène.

Résultat du test négatif
Les résultats négatifs indiquent l'absence de test (T) indiqués au 10 et 11, 12, 13, 14, 15 minutes après le début du test. Si aucune bandelette horizontale n'est visible dans la zone de lecture et si aucune bandelette horizontale n'est visible dans la zone de lecture, cela indique que l'échantillon n'est pas une preuve de présence d'antigène.

Test invalide
Si aucune bandelette de lecture de la zone de lecture n'est visible dans la zone de lecture, cela indique que le test n'est pas valide.

6 Caractéristiques de fonctionnement cliniques

Les caractéristiques de fonctionnement cliniques sur des personnes infectées ont été évaluées au Dräger Antigen Test SARS-CoV-2 avec des échantillons prélevés à l'aide d'un échantillonneur dans le cadre du protocole de validation des performances à l'aide du Dräger Antigen Test SARS-CoV-2.

6.1 Sensibilité et spécificité cliniques

Les substances liées à l'antigène ont été évaluées par rapport à leur sensibilité et à leur spécificité par rapport à la présence de la protéine de pointe (S) dans le sérum de 100 µL de personnes saines infectées par un échantillonneur de test.

Substance potentiellement interférente	Concentration	Résultat
Urine	100 µg/mL	Aucun effet
Sérum (humain) immunogène COVID-19	0-4 µg/mL	Aucun effet
Sérum humain immunogène	10 µg/mL	Aucun effet
Sérum humain immunogène	10 µg/mL	Aucun effet
Sérum humain immunogène	10 µg/mL	Aucun effet
Acide ascorbique	0,1 mg/mL	Aucun effet
Ascorbate	0,1 mg/mL	Aucun effet

6.2 Effet positif

1 000 ng de protéine de pointe de la protéine de pointe (S) dans le sérum à une concentration d'antigène de 10 µg/mL ont été évalués.

6.3 Réactivité croisée

Les réactions croisées ont été évaluées sur des échantillons de personnes saines infectées par un échantillonneur de test. Les concentrations de test des échantillons ont été évaluées par rapport à leur sensibilité.

Réactif croisé potentielle	Concentration de test
WNV	1 000 ng de protéine de pointe de la protéine de pointe
ChikV	1 000 ng de protéine de pointe de la protéine de pointe
ChikV	1 000 ng de protéine de pointe de la protéine de pointe
ChikV	1 000 ng de protéine de pointe de la protéine de pointe

6.4 Caractéristiques de fonctionnement analytiques

Pour les caractéristiques de fonctionnement analytiques, la limite de prévalence a été évaluée sur des échantillons de test de référence de 10 µL, tirés au sort de personnes saines infectées. Le protocole de test a été évalué conformément à la norme d'analyse.

Valeur de référence	Unité de mesure
Protéine de pointe	100 µg/mL

7 Alarme – Cause – Solution

Déclat	Causes	Solution
Aucune ligne de lecture d'appareil	Déplacement de la bandelette de test ou du test de diagnostic. Mauvais placement du test de diagnostic.	Mettre à jour le test de diagnostic et le test de diagnostic.
L'interprétation de résultats est incomplète ou non valide.	Le test de diagnostic n'est pas valide. Le test de diagnostic n'est pas valide. Le test de diagnostic n'est pas valide.	Répéter le test de diagnostic et le test de diagnostic.
Résultats de test négatifs	Les bandes horizontales de lecture de la zone de lecture ne sont pas visibles. Le test de diagnostic n'est pas valide. Le test de diagnostic n'est pas valide.	Insérer soigneusement le sérum de test dans le test de diagnostic et le test de diagnostic.
Multiple résultats de test	L'interprétation de résultats est incomplète.	Il est recommandé de répéter le test de diagnostic et le test de diagnostic.

Déclat	Causes	Solution
Aucune ligne de lecture d'appareil	La température est trop élevée.	Changer le test de diagnostic et le test de diagnostic.
Le test de diagnostic n'est pas valide	Le test de diagnostic n'est pas valide.	Mettre à jour le test de diagnostic et le test de diagnostic.

8 Stockage

Le kit de test doit être stocké à une température comprise entre +2°C et +8°C.

9 Élimination

Il est recommandé de suivre les instructions de l'étiquette de l'échantillonneur de test pour l'élimination des échantillons de test.

Dräger Antigen Test SARS-CoV-2
 Dräger Safety AG & Co. KG
 Breda 1
 52074 Breda
 Allemagne
 +49 47 8 82-1
 020306 - 4770 04 1
 © Dräger Safety AG & Co. KG
 Edition 01/2021
 Sous réserve de modifications
 www.drager.com



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : SINGARIE

Prénom : THIBAUD

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des
suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de
déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A STRASBOURG, le 20/6/2021

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

Résumé

Depuis décembre 2019, la pandémie à SARS-CoV2 met à l'épreuve le système de santé français et notamment ses capacités d'accueil au sein des différentes structures de santé. La lutte contre ce virus, dont il n'existe à ce jour aucun traitement spécifique, repose essentiellement sur la prévention de sa dissémination, et donc sur le diagnostic le plus précoce possible. Dans ce travail nous avons détaillé les différents outils diagnostiques que nous avons à notre disposition, de la clinique jusqu'aux examens complémentaires, mais qui restent cependant insuffisants par leur manque de spécificité. De nouveaux tests ont donc été développés dans ce cadre, reposant sur des technologies variées et ayant chacune ses avantages et ses limites que nous avons ainsi présentés. L'objet de ce travail consiste à établir un protocole de recherche visant à étudier les performances d'un nouveau type de test antigénique de détection rapide, développé par la société Dräger.

Rubrique de classement : Anesthésie-Réanimation

Mots-clefs : SARS-CoV2, COVID-19, symptômes, diagnostic, dépistage, test antigénique, test rapide, protocole de recherche, étude clinique

Président : Professeur DIEMUNSCH Pierre

Asseseurs : Professeur POTTECHER Julien, Professeur NOLL Éric, Docteure FAITOT
Valentina

Adresse de l'auteur : SINGERLE Thibaud, 32 rue de Lorraine, 67100 Strasbourg,
thibaud.singerle@gmail.com