

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2024

N° 96

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention D.E.S. Médecine générale

PAR

FEDI Alexandre

Né le 25/11/1993 à Besançon

La détermination de la sensibilité et de la spécificité de la détection olfactive canine du SARS-CoV-2 sur échantillons de sueur

Président de thèse : Pr HANSMANN Yves, PU-PH
Directeur de thèse : Dr BERNA Christophe, PH

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2024

N° 96

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention D.E.S. Médecine générale

PAR

FEDI Alexandre

Né le 25/11/1993 à Besançon

La détermination de la sensibilité et de la spécificité de la détection olfactive canine du SARS-CoV-2 sur échantillons de sueur

Président de thèse : Pr HANSMANN Yves, PU-PH
Directeur de thèse : Dr BERNA Christophe, PH



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition AVRIL 2024
Année universitaire 2023-2024

- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Première Vice Doyenne de la Faculté**
- **Doyens honoraires :** (1989-1994)
(1994-2001)
(2001-2011)
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. DENEKEN Michel
M. SIBILIA Jean
Mme CHARLOUX Anne
M. VINCENDON Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LUDES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
M. STEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général : M. HENNI Samir

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

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

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

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique
DOLLFUS Hélène Génétique clinique

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	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ADDEO Pietro	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
AKLADIOS Cherif	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPô	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPô 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 Seiamak	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle Hépatologie-digestif 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	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJELUX Rémy	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BERNA Fabrice	NRPô 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	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPô 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	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPô 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
BONNEMAINS Laurent	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CEBULA Hélène	NRPô NCS	• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CHAKFE Nabil	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Méd. d'urgence (opt. Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
FOUCHER Jack	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
GALLIX Benoit	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPô 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	NRPô 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

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANSMANN Yves	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / DTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie	NRPô 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 JESEL-MOREL Laurence	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RPô 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
Mme KESSLER Laurence	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARTIN Thierry	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPô 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

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MUTTER Didier	RPô NCS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation 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
Mme PERRETTA Silvana	NRPô NCS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPô 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	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Haute-pierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
RAUL Jean-Sébastien	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
RICCI Roméo	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPô 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	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TALON Isabelle	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme TRANCHANT Christine	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPô 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)
VIDAILHET Pierre	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - 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

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BAHOUGNE Thibault		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine interne
BECKER Guillaume		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BENOTMANE Ilies		• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
Mme BOICHARD Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme BRU Valérie		• 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		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• 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		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• 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		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECONTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• 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		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	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		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PFÄFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme ROLLING Julie		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• 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)
SAVIANO Antonio		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie /HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
---------------------------	---	-----	---

B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
M. DILLESEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr Ass. DUMAS Claire
Pr Ass. GROB-BERTHOU Anne
Pr Ass. GUILLOU Philippe
Pr Ass. HILD Philippe
Pr Ass. ROUGERIE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette
Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé
Dr GIACOMINI Antoine
Dr HERZOG Florent
Dr HOLLANDER David
Dre SANSELME Anne-Elisabeth
Dr SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Mme la Dre DARIUS Sophie	- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) / Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dre GUILBERT Anne-Sophie	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr LEPAGE Tristan	- USN1 (UF9317) - Unité Médicale de la Maison d'arrêt de Strasbourg
Mme la Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Laboratoire de Biologie de la Reproduction
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle de 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 Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'Assistance Médicale à la Procréation / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Dr WAECHTER Cédric	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - 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 cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
 - MULLER André (Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)**
 - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 - GRUCKER Daniel (Physique biologique)
 - HANNEDOUCHE Thierry (Néphrologie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - MOULIN Bruno (Néphrologie)
 - PINGET Michel (Endocrinologie)
 - ROGUE Patrick (Biochimie et Biologie moléculaire)
 - ROUL Gérard (Cardiologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr DETAPPE Alexandre	47-02
Pre LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine	46-05
Pr LECOQ Jehan	49-05
Pr MASTELLI Antoine	49-03
Pr MATSUSHITA Kensuke	51-02
Pr REIS Jacques	49-01
Pre RONGIERES Catherine	54-03
Pre SEELIGER Barbara	52-02

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BECMEUR François (Chirurgie Pédiatrique) / 01.09.23	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Manuel (Génomique fonctionnelle et cancer-IGBMC) / 01.07.23
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHELLY Jameledine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	Mme PAULI gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUFOUR Patrick (Centre Paul Straus) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	STEIB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VEILLON Francis (Imagerie viscérale, ORL et mammaire) / 01.09.23
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Denis (Méd. interne, Diabète et mal. métabolique) / 01.01.23
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	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 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

ICANS - Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 68 76 67 67

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

IURC - 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 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**



SERMENT D'HIPPOCRATE

(version proposée en 2012 par le Conseil National de l'Ordre des Médecins)

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Remerciements

Monsieur le Professeur Yves HANSMANN, je vous exprime ma profonde gratitude pour avoir présidé ce jury et pour l'attention que vous avez accordée à ce travail. Je vous remercie également pour votre gentillesse et vos précieux conseils prodigués lors d'avis médicaux téléphoniques.

Madame la Professeur Samira FAFI-KREMER, je vous adresse mes sincères remerciements d'avoir accepté de faire partie de ce jury et pour votre contribution à ce travail. Je vous suis reconnaissant pour le temps que vous avez consacré à dispenser des formations aux médecins généralistes.

Madame la Docteur CORNET Céline, je te remercie chaleureusement pour ton soutien tout au long de mon parcours et pour m'avoir accompagné jusqu'à la fin de mon internat. Ta gentillesse m'a marqué et je suis très heureux de t'avoir eu comme tutrice. À présent, je suis honoré de pouvoir t'appeler "ma chère consœur".

Monsieur le Docteur BERNA Christophe, je vous adresse mes plus sincères remerciements pour avoir trouvé le sujet de ma thèse et pour m'avoir accompagné jusqu'à ce jour. Je vous suis reconnaissant pour la formation que vous m'avez prodiguée au CHDB, où vous avez su incarner les qualités d'un chef d'équipe exemplaire. C'était un réel plaisir de travailler avec vous et d'avoir pu aussi partager des moments de joie. Maintenant que ma thèse est terminée, je me permets de te tutoyer. Merci également à Laurence pour ton aide dans la correction de la rédaction.

Aux équipes médicales et paramédicales et aux médecins généralistes que j'ai côtoyés pendant mon internat et que j'ai remplacés, plus particulièrement aux urgences adultes et au service de gynécologie de Saverne, à la pédiatrie de l'hôpital d'Haguenau, au CHDB et à ses infirmières et personnels paramédicales, au Dr Vogt de Mulhouse, au Dr Rittner de Schiltigheim, je vous remercie pour la formation et les conseils que vous m'avez apportés dans mes connaissances théoriques et à ma pratique.

Au Dr LEFEBVRE François, statisticien, pour son analyse statistique approfondie et ses réponses précieuses à mes nombreuses questions.

Aux maitres-chiens et à leurs chiens, notamment Mr DUBOY Yannick et Mme DUBOY Lili, ainsi qu'à leur association Cynotechnique 67 dont les membres qui ont pris part à l'étude et aux prélèvements, je souhaite exprimer ma profonde gratitude. Un merci à Lauriana pour son dévouement au cours de cette aventure. Je tiens également à remercier chaleureusement chacun d'entre vous pour avoir donné le meilleur de vous-même malgré les défis rencontrés.

Au Dr KAHN Philippe et au personnel du laboratoire de Schweighouse-sur-Moder qui ont aidé à la mise en place et la réussite de cette étude.

A Madame SCHROETER Edith, ainsi qu'à son équipe pour leur volontariat et le temps généreusement donné pour les prélèvements. Votre soutien a été indispensable et hautement apprécié !

À Léo, ma deuxième femme, mon complice dans les études, les jeux, le travail et le sport, je crois qu'on passe le plus clair de notre temps ensemble. J'espère que cela continuera jusqu'à la fin !

À Théo Protin, mon témoin, celui qui décuple mon exubérance, malgré la distance, tu es toujours là et je sais que je peux toujours compter sur toi. À ta future femme Marie, surnommée "la charge mentale", toujours de bonne humeur, c'est un plaisir de vous retrouver et de partir en vacances ensemble.

Aux copains d'avant, mes amis de toujours, Nicolas, Sabrina, mon filleul Mika, Gavin et Marie, Théo Pradeau, Guillaume et Coralie, Claire merci d'être toujours présents et de maintenir notre amitié intacte malgré les années. À Florian et ses parents, sans doute mon plus vieil ami d'enfance, la maternelle semble loin derrière nous.

Aux amis du lycée, Jean-Charles, Bertrand, ainsi qu'à Clarisse et Jeanne, Besançon me manque à cause de vous. Vivement que l'on recommence les soirées tarots et jeux.

Aux amis de fac, Léonie, Laura et Antonin, Julien et Clémentine, Thibaut, David et Agnès, Max, Hélène et Corentin, Maximin et Quentin, vous avez rendu mes années étudiantes mouvementées et amusantes que ce soit grâce à nos moments de convivialité avec la faluche, nos vacances et voyages, les crit et les soirées !

À Anas et Camille, de Besançon à Strasbourg, merci pour votre gentillesse et votre accueil. Vous avez aussi été de supers nounous ! Même si nos quotidiens sont différents, ce sera toujours un plaisir de passer du temps ensemble.

Aux amis strasbourgeois, Romain, Marie, Benjamin, Jules et Lucie, merci d'avoir été là dès le début et d'avoir rendu ces années si agréables. Et on se retrouvera tous ensemble en zone rurale bientôt !

Aux amis de l'internat, Bernard et Clémence, Marion T. et Romain, Marie Laurence et Flo, Timothée, Chloé, Marion D, Thérèse, Caro, Antonin O, Emile, Benoit, nos liens tissés autour du tennis, de l'escalade, des soirées, des stages et du tutorat font de vous des amis précieux.

Aux amis « par alliance », Juliette et Bastien, Sarah-Louisa, Victor Py, Clémence et Louis, vous êtes devenus de vrais amis. J'espère que nous continuerons à nous voir régulièrement, que ce soit pour jouer au tennis, au ping-pong, déguster des crêpes, courir, jouer à Smash Bros ou même pour sauver la démocratie !

Aux amis sportifs et joueurs, Astrid et Mathieu, Pierre-Yves et Manon, merci pour vos conseils avisés et votre talent lors de nos séances de grimpe, de course et de jeux de société.

À Manon, ma cousine, ma protégée, malgré mes moqueries, je suis vraiment content que tu sois venue à Strasbourg, et merci de t'occuper régulièrement de Céleste. J'adore nos discussions téléphoniques interminables. À Louis, pour ton sens de l'humour, mais surtout pour tes futurs avis rhumato.

À mon cousin Vincent et à tata Annick, merci de vous être occupé de moi, depuis ma plus tendre enfance jusqu'à aujourd'hui. Et j'espère que vous continuerez à me chouchouter encore longtemps !

À la famille FEDI & Co, mes oncles, tantes, cousins et cousines, merci pour tous ces Noëlés passés ensemble, pour votre générosité et pour avoir partagé vos valeurs avec moi. C'est toujours un plaisir de se retrouver pour manger ou se voir à Chazelot.

À la famille NGUYEN & Co, mes oncles, tantes, cousins et cousines, merci pour toutes les fêtes du Nouvel An lunaire et les réunions de famille, et pour m'avoir inculqué le sens du travail et la capacité à m'adapter à n'importe quelle situation.

Aux couz', Nam-Toan et Louise, Nhu-Thi, Guillaume et Elio, et David, merci pour votre folie et votre bienveillance. Vous faites en sorte que chaque cousinade soit mémorable.

À ma belle-famille, Franco, Sophie, Elise, Jeanne, ainsi qu'à la famille DE THOMASIS et DOUGOUD, merci de m'avoir accepté comme un membre de votre famille. J'attends toujours avec impatience nos repas et vacances ensemble.

À ma maman, merci d'avoir été exigeante pendant ma scolarité, d'avoir puni mes bêtises, mais surtout d'avoir toujours été inquiète pour moi, d'avoir peur quoi que je fasse, et de m'avoir toujours gâté avec les derniers jeux vidéo.

À mon papa, merci de t'être occupé de moi, de m'avoir aidé à réciter mes devoirs, d'être toujours aussi émotif, de bricoler pour moi, et d'avoir toujours été là quand j'ai eu besoin de toi. Sans vous deux, je ne serais pas là où je suis aujourd'hui, c'est grâce à vous que je suis si bien entouré et épanoui.

À Sarah, ma femme, qui m'a suivi depuis presque le début de mes années de médecine, qui m'a devancé dans tout ce qui concerne le travail, merci d'être présente dans mon quotidien et de me donner tes avis pédiatriques régulièrement. Tu me fais rire, pleurer, m'énerver, mais je t'aime plus que tout.

À Céleste, ma fille, du haut de tes 76 cm, tu es une petite boule de bonheur. Tu es ce qu'il m'est arrivé de meilleur dans ma vie, et je ne pourrais jamais me passer de toi. Tu me fais rire, pleurer, m'énerver, mais je t'aime infiniment.

Table des matières

1. Introduction	23
1.1 L'olfaction canine et odeur	25
1.1.1 Anatomie de l'appareil olfactif canin	25
1.1.2 Les odeurs humaines.....	27
1.2 Les composés organiques volatils (COV)	29
1.2.1 Identifier les COV du corps humain.....	29
1.2.2 Les COV comme marqueurs de pathologie	30
1.2.2.1 Les COV du SARS-CoV-2	32
1.2.3 Détection olfactive canine dans le domaine médical.....	33
1.2.4 Détection olfactive canine du SARS-CoV-2.....	36
2. Matériel et méthode	40
2.1 Collecte et gestion des échantillons	40
2.2 Les critères d'inclusion et d'exclusion	43
2.3 L'éducation des chiens pour l'étude	44
2.3.1 La salle d'entraînement et le matériel de détection	44
2.3.2 Protocole d'apprentissage des chiens	47
2.4 Le créancement au SARS-CoV-2	51
2.5 L'étude à proprement dite	53
2.6 Description des analyses statistiques	54
3. Résultat	55
3.1 Résultat du créancement	55
3.2 Résultats de l'étude	58
4. Discussion	67
5. Conclusion	77
Références bibliographiques	79
Annexes	89
Annexe 1.....	89
Annexe 2.....	91

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résultats d'études sur la détection olfactive canine de la COVID-19

Tableau 2 : Classification du résultat du prélèvement pour le test PCR selon le CT.

Tableau 3 : Analyse des résultats du créancement niveau 2 (3 cônes)

Tableau 4 : Analyse des résultats par chien pour le créancement niveau 2 (3 cônes)

Tableau 5 : Analyse des résultats du créancement niveau 3 (5 cônes)

Tableau 6 : Analyse des résultats par chien pour le créancement niveau 3 (5 cônes)

Tableau 7 : Analyse de progression des chiens entre le niveau 2 et 3 du créancement

Tableau 8 : Analyse comparative de performance entre les 4 chiens

Tableau 9 : Description analytique de l'échantillon

Tableau 10 : Prévalence des symptômes chez 537 individus symptomatiques

Tableau 11 : Répartition des comorbidités et des traitements ou interventions médicales dans l'échantillon

Tableau 12 : Analyse des résultats de l'étude en double aveugle pour les 3 chiens

Tableau 13 : Précision diagnostique par chien pour l'étude en double aveugle

Tableau 14 : Analyse des potentiels facteurs influençant l'odorat canin dans la détection du SARS-CoV-2

Tableau 15 : Analyse des potentiels facteurs influençant l'odorat canin dans la détection du SARS-CoV-2 (suite)

Tableau 16 : Analyse multivariée des potentiels facteurs influençant l'odorat canin dans la détection du SARS-CoV-2

Liste des figures

Figure 1 : Coupe sagittale des cavités nasales d'un chien d'après BARONE, 1997

Figure 2 : Distribution des cônes avec le chien travaillant avec son maître

Figure 3 : Préparation de l'échantillon et sa mise en place dans le cône de détection

Figure 4 : Chien indiquant une réponse en marquant l'échantillon en s'asseyant

Figure 5 : Chronologie des 3 niveaux du créancement au SARS-CoV-2

Figure 6 : Diagramme de flux de l'échantillon

Liste des abréviations

ADPC : association départementale de protection civile

ARN : acide ribonucléique

BPL : beta-propiolactone

COV : composés organiques volatils

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse

HCSP : Haut Conseil de la santé publique

IC : intervalle de confiance

NC : Non connu

NEG : négatif

PCR : Polymerase Chain Reaction

POS : positif

RT-PCR : Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction

SARS-CoV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

Se : sensibilité

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue

Sp : spécificité

TAG : test antigénique

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

1.Introduction

Le virus responsable de la maladie COVID-19 est le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), qui a été détecté pour la première fois en décembre 2019 chez l'homme à Wuhan, en Chine. Ce virus à ARN affecte principalement les êtres humains, son taux de morbi-mortalité varie en fonction des pays et des mesures de santé publique mises en place. L'Organisation Mondiale de la Santé a déclaré l'épidémie de COVID-19 comme une pandémie mondiale le 11 mars 2020, et depuis son apparition, plus de 760 millions de cas ont été confirmés dans le monde, entraînant près de 7 millions de décès en juin 2023 (1).

La réplication et l'excrétion virales dans les voies respiratoires supérieures chez l'homme débutent avant l'apparition des symptômes de la COVID-19, généralement 2 à 3 jours avant que les symptômes ne se manifestent (2).

La COVID-19 affecte principalement les voies respiratoires et se manifeste par des symptômes tels que la toux, la fièvre, une dyspnée, des céphalées, la perte de goût et d'odorat, ainsi que des symptômes digestifs comme la diarrhée et les vomissements. La gravité de la maladie varie, allant de cas bénins à des cas graves nécessitant une hospitalisation et une assistance respiratoire. Le dépistage précoce, les gestes « barrières », l'isolement, le confinement et la vaccination sont des stratégies essentielles pour réduire la propagation de la maladie (3).

Actuellement, la RT-PCR est considérée comme le test de référence pour le diagnostic de la COVID-19. Toutefois, son caractère invasif limite son acceptabilité par les patients surtout en cas de test répété (4). En avril 2021, un communiqué de l'Académie nationale de médecine mentionne les risques croissants liés à la pratique des

écouvillonnages nasopharyngés notamment un risque de brèche de l'étage antérieur de la base du crâne, augmentant le risque de méningite (5). Ils ont une sensibilité d'environ 91 % avec un taux de faux négatifs pouvant varier de 1,5 à 17 % en fonction des prélèvements (6). Le coût élevé de ces tests peut être un obstacle dans les pays à faibles ressources, ainsi que les délais d'exécution pouvant entraîner des retards dans l'identification des cas (7). Afin d'obtenir des résultats plus rapides, des tests antigéniques, y compris des autotests, ont été mis à disposition. Cependant, dans le dépistage des personnes asymptomatiques de la COVID-19, les résultats sont décevants avec une sensibilité pouvant descendre jusqu'à 35,8 % (8).

Au début de la pandémie, pour un dépistage de grande ampleur, la mesure de la température corporelle était utilisée dans certains lieux tels que les aéroports ou les musées, mais elle s'est révélée inefficace en tant que marqueur d'infection virale en raison de sa faible sensibilité, en ne détectant que les personnes symptomatiques (9). Ainsi, les chercheurs ont exploré de nouvelles approches de dépistage du SARS-CoV-2, faisant de l'olfaction canine un champ d'étude prometteur.

Les aptitudes olfactives des chiens leur confèrent la capacité de rechercher des personnes, des stupéfiants, des explosifs mais aussi de détecter certaines maladies. Il semble que chaque organisme émette des composés organiques volatils (COV), et que ces composés subissent des variations similaires à celles observées en cas de maladies (10). Des études antérieures ont conclu que les COV produits par des organismes infectés peuvent être détectés par l'olfaction canine (11).

La recherche indique que les chiens peuvent faire la distinction entre le SARS-CoV-2 et d'autres infections respiratoires virales (12), la détection olfactive canine pourrait être supérieure aux tests RT-PCR pour le dépistage du SARS-CoV-2 (13).

Dans ce contexte, les chiens dressés pour détecter le SARS-CoV-2 apparaissent comme une alternative très encourageante. Cependant, il est important de noter que les tests canins ne visent pas à remplacer la RT-PCR, mais plutôt à cibler les individus nécessitant un dépistage virologique, en particulier dans le cadre de dépistage de masse en raison de la rapidité de réponse des chiens.

Notre objectif principal est d'évaluer la capacité de détection olfactive canine du SARS-CoV-2 sur des échantillons de sueur axillaire. Dans un objectif secondaire, nous cherchons également à identifier des facteurs pouvant perturber l'odorat canin tels que la vaccination ou la prise de certains médicaments par les patients.

1.1 L'olfaction canine et odeur

1.1.1 Anatomie de l'appareil olfactif canin

La perception des odeurs constitue le sens principal de l'espèce canine. Selon les thèse de doctorat en médecine vétérinaire de 2011 (14) et de 2022 (15), le nez du chien est souvent appelé une "truffe" en raison de sa similitude avec le champignon du même nom. Il est composé de deux narines qui permettent à l'air et aux substances odorantes de pénétrer, puis de traverser les fosses nasales. Ces fosses nasales sont subdivisées en une partie supérieure appelée "antre olfactif" et un canal inférieur qui dirige l'air vers les voies respiratoires. À l'intérieur de chaque sinus olfactif, on trouve deux cornets, abritant la muqueuse olfactive. C'est dans la région postérieure de cette muqueuse que se trouvent les cellules nerveuses responsables de la perception olfactive. L'organe de Jacobson ou organe voméronasal, situé en arrière des incisives et au-dessus du palais, est un organe sensoriel permettant aussi d'améliorer l'acuité olfactive canine. Pour comparaison, celui de l'Homme mesure 3 cm² en moyenne contre plus de 130 cm² chez certains chiens. Dans la figure 1, il est présenté l'anatomie des cavités nasales d'un chien.

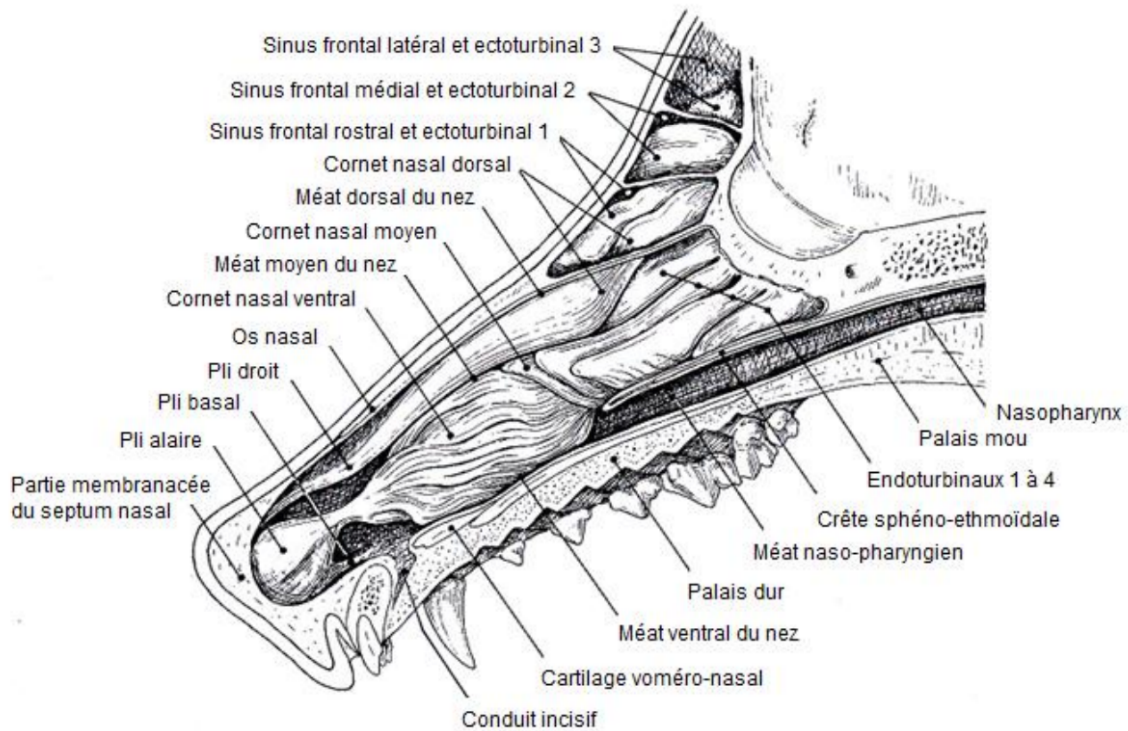


Figure 1 : Coupe sagittale des cavités nasales d'un chien d'après BARONE, 1997

Les chiens ont plus de 220 millions de récepteurs olfactifs, alors que les humains n'en ont que cinq millions. Ce qui leur permet d'avoir une acuité olfactive 100 000 fois plus forte que celle des humains, avec la capacité de détecter des odeurs infimes comme les COV (16).

L'organe voméronasal serait capable de percevoir diverses molécules, y compris des protéines, ce qui pourrait expliquer leur capacité à discriminer des virus spécifiques. D'après le Pr. Grandjean, vétérinaire et expert sur le sujet, le virus lui-même ou une composante protéique du virus du SARS-CoV-2 pourrait se fixer sur l'organe de Jacobson du chien, ce qui aiderait à sa détection (17). Cette hypothèse non prouvée est aussi suggérée dans une étude de 2021 (16).

Au niveau phénotypique, des variations marquées existent en ce qui concerne la surface de l'épithélium olfactif. En effet, une surface plus grande permet généralement d'avoir un plus grand nombre de récepteurs olfactifs. C'est pourquoi, les chiens ayant des museaux plus longs sont préférentiellement privilégiés pour les tâches de détection d'odeurs. Il est important de noter que pour qu'une molécule soit traduite en odeur, elle doit d'abord se dissoudre dans le mucus nasal avant de pouvoir se lier aux récepteurs olfactifs. Par conséquent, certains facteurs tels que la composition de certaines molécules médicamenteuses, les conditions climatiques ou même le niveau d'hydratation de l'animal peuvent influencer la capacité olfactive de ce dernier (14).

En ce qui concerne les différences entre les sexes, la grande majorité des chiens de sauvetage en France sont des mâles. Cette préférence découle en partie du cycle de reproduction des femelles, notamment de leur période d'œstrus, communément appelée "chaleurs". En effet, pendant cette période, les femelles peuvent être moins concentrées sur leur tâche de détection et peuvent perturber le travail des mâles (18).

1.1.2 Les odeurs humaines

Dès 400 avant J-C, Hippocrate, déjà, avait émis l'hypothèse que les maladies modifiaient les odeurs corporelles « *Le médecin doit être l'homme aux narines bien mouchées* ». Ces altérations étaient responsables d'odeurs secondaires, qui pouvaient intensifier ou modifier l'odeur corporelle primaire. Cette observation ancienne ouvre la voie à l'utilisation des odeurs corporelles pour le diagnostic de certaines maladies (19).

Une odeur peut être décrite comme un fluide composé de particules volatiles. Les molécules responsables des odeurs incluent des composés organiques volatils (COV)

ainsi que d'autres molécules volatiles, telles que les composés inorganiques volatils et les phéromones, toutes capables de s'évaporer et de se diffuser dans l'air. Il est également important de noter que ces molécules ont leurs propres caractéristiques, y compris leur vitesse de diffusion. Et elles sont sensibles à des facteurs tels que la lumière et la chaleur. Par exemple, une exposition prolongée au soleil ou à des températures élevées peut entraîner la dégradation de ces molécules odorantes (14).

L'odeur caractéristique d'un être humain provient à la fois de l'intérieur de son corps et de sa surface externe (14). La sueur, produite par les glandes apocrines et exocrines présentes dans la peau, en est l'élément principal. D'autres sécrétions, telles que celles des voies respiratoires et de l'appareil urogénital, contribuent également à cette odeur corporelle, bien qu'elles jouent un rôle secondaire.

La formule chromosomique propre à chaque individu influence la composition des sécrétions et des cellules corporelles, conférant ainsi une certaine spécificité individuelle à l'odeur corporelle. Parallèlement, des différences ethniques peuvent entraîner des variations dans la taille, la distribution et la fonction des glandes sudoripares. D'autres facteurs, tels que l'état émotionnel, peuvent également altérer les odeurs corporelles. Sous l'effet de l'émotion, une personne peut transpirer davantage, ce qui modifie la qualité de son odeur. De même, les cycles menstruels et la grossesse chez les femmes peuvent entraîner des variations de l'odeur corporelle. L'état de santé affecte également la qualité des sécrétions corporelles, tout comme les habitudes alimentaires, l'hygiène corporelle, l'emploi de parfums et de produits de beauté, ainsi que les vêtements portés (14).

1.2 Les composés organiques volatils (COV)

Un composé organique volatil est une classe de composés chimiques connus pour leur capacité à s'évaporer facilement à température ambiante et à se transformer en gaz dans l'air. La plupart de ces composés dégagent des odeurs provenant d'un objet et sont soumis à des variations. Comme exemple de COV, le formaldéhyde a une odeur dite « piquante », l'acétone une odeur « suave » et l'acétate de méthyle une odeur « sucrée » (21). Cependant, certains COV sont incolores et inodores, ce qui les rend indétectables à l'odorat humain.

Une étude bibliographique détaillée sur la diversité des COV et leur application notamment leur détection par l'olfaction canine a été abordée dans une thèse de doctorat en médecine vétérinaire réalisée en France en 2022 (22).

1.2.1 Identifier les COV du corps humain

Un concept clé à comprendre est celui de l'espace de tête (ou *headspace* en anglais), correspondant au volume de gaz au-dessus d'un produit dans un contenant fermé. Pour analyser les COV, on place un échantillon dans un récipient scellé permettant aux composés volatils de se concentrer dans l'espace de tête, qui est ensuite analysé.

Il existe plusieurs méthodes d'identification des COV, la plus courante est la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) (23) : la chromatographie en phase gazeuse (GC) sépare les différents composants d'un mélange volatil contenu dans l'espace de tête, et la spectrométrie de masse (MS) identifie et quantifie ces composants en mesurant leur masse et en analysant leur structure moléculaire.

Les COV dans le corps humain sont nombreux et variés. On peut les détecter dans de nombreux types d'échantillons, tels que l'haleine, la salive, la sueur, l'urine, les

matières fécales et la transpiration. Une étude de 1997 a identifié plus de 1 200 COV par GC-MS, dont près de 500 provenaient de l'air expiré d'individus sains (24). Toujours par GC-MS, une étude de 2008 a observé près de 100 COV sur la peau. Certains de ces composés variaient en fonction de l'âge, tandis que la plupart étaient similaires entre le dos et les avant-bras (25). Une étude plus récente de 2014 a recensé 1840 COV émis par un individu en bonne santé, provenant de diverses sources telles que la respiration, la salive, le sang, le lait maternel, les selles et la sueur (26). En 2021, les mêmes auteurs signalent la découverte de 900 COV supplémentaires, de plus certaines différences sont observées, par exemple, une absence d'esters dans l'urine et une forte présence dans les matières fécales et l'air expiré (27).

1.2.2 Les COV comme marqueurs de pathologie

Dans le domaine de l'oncologie, la prolifération et la croissance des cellules cancéreuses entraînent la libération de COV dans différentes sécrétions corporelles, ceci ouvrant la voie à un potentiel de diagnostic précoce des cancers (28). Des études récentes ont validé la possibilité de détecter ces COV pour diagnostiquer divers types de cancers. Dans le cancer du poumon, la GC-MS identifie des COV spécifiques dans l'air expiré des personnes malade par rapport aux personnes saines avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 97 % (29). Dans le domaine de la neurologie, l'analyse des COV a permis de retrouver une empreinte présumée de COV dans la maladie d'Alzheimer (30) mais aussi de différencier les patients sains de ceux atteints de la maladie de Parkinson (31).

Les COV peuvent aussi servir de marqueurs pour la détection de maladies infectieuses chez l'homme. Il est supposé que les virus modifient le métabolisme des cellules hôtes infectées, ce qui se traduirait par une modification des COV produits par l'organisme (32).

En ce qui concerne les infections bactériennes, de nombreuses bactéries auraient leur propre métabolisme et produiraient donc leurs propres COV (33). Une étude menée en 2011 s'est intéressée à la détection d'*Helicobacter pylori* dans l'air expiré et a identifié 3 composés par GC-MS, à savoir l'isobutane, le 2-butanone et l'éthyle acétate, chez des patients malades mais pas chez des patients sains (34). Un autre COV, le méthacrylate de méthyle, aurait été observé dans l'espace de tête de culture du *Streptococcus pneumoniae* à des concentrations allant jusqu'à 1 420 parties par milliard (35).

Concernant les virus, une étude a montré que les patients atteints du Rhinovirus exhalaient des COV différents de ceux des patients sains (36). Ces COV seraient produits par les cellules épithéliales respiratoires.

Une étude de 2014, de type "preuve de concept", a analysé les COV émis par des cultures cellulaires de lymphocytes B infectées par différents sous-types de virus de la grippe A : H9N2, H6N2 et H1N1. Utilisant la GC-MS, cette étude a identifié des COV non spécifiques communs aux trois infections, possiblement liés à la réponse inflammatoire du virus. Parmi ces marqueurs, on retrouve notamment des alcanes et des composés oxygénés tels que les esters. De plus, des COV spécifiques à chaque sous-type de virus ont été détectés. Par exemple, le 3,7- diméthyl-octan-3-ol a été observé pour les souches aviaires (H9N2, H6N2), mais était absent pour la souche humaine (H1N1). À noter que les COV des cellules infectées ont montré des variations

au fil du temps, avec plusieurs pics détectés après 24 et 48 heures, certains composés étant présents à 24 heures mais absents à 48 heures (37).

En 2015, une étude a analysé les COV produits par différents virus (Influenza A, Influenza B, Adénovirus, Virus respiratoire syncytial et Virus parainfluenza 1), ainsi que par certaines bactéries (11). L'analyse des COV a montré que l'1-hexanol et l'1-heptadécène seraient de bons indicateurs pour distinguer les infections bactériennes des infections virales.

1.2.2.1 Les COV du SARS-CoV-2

Au cours de la première vague épidémique, du 16 mars au 15 mai 2020, il était difficile de se procurer un test par RT-PCR ou antigénique. L'identification des COV du SARS-CoV-2 a donc été envisagée comme nouvel outil de détection.

Dans une étude prospective de 2021, les chercheurs ont utilisé la GC-MS en temps réel pour analyser l'air expiré de patients adultes sous ventilation mécanique invasive en soins intensifs, souffrant soit de COVID-19 sévère, soit de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) non lié au COVID-19 (38). L'analyse multivariée a permis d'identifier une "empreinte respiratoire" caractéristique du COVID-19, permettant de différencier les cas de COVID-19 des autres SDRA avec sensibilité de 90 % et une spécificité de 94 %. Les quatre composés volatils les plus présents chez les patients atteints de la COVID-19 étaient le méthylpent-2-éanal, le 2,4-octadiène, le 1-chloroheptane et le nonanal.

Quelques mois plus tard, une autre étude partageant un objectif similaire a été réalisée mais cette fois à partir de l'air expiré par des enfants atteints de la COVID-19 et d'enfants sains, toujours identifié par GC-MS (39). Six composés organiques volatils

sont significativement augmentés dans le souffle des enfants infectés par le SARS-CoV-2. Trois aldéhydes (octanal, nonanal et heptanal) ont attiré une attention particulière, car les aldéhydes sont également élevés dans le souffle des adultes atteints de COVID-19.

Cependant, il y a encore des défis à surmonter avant que l'analyse des COV puisse être largement utilisée comme outil de diagnostic en médecine. Les profils de COV peuvent être complexes et influencés par de nombreux facteurs non contrôlables, tels que le régime alimentaire, l'environnement, les traitements ou l'interaction de plusieurs pathologies. Il est donc difficile de distinguer spécifiquement les COV liés à une maladie spécifique. De plus, l'origine de nombreux COV reste floue, limitant leur utilité diagnostique. Il convient aussi de noter que l'analyse des COV nécessite l'utilisation de techniques sophistiquées comme la GC-MS, qui peuvent être limitées par des facteurs environnementaux et des contraintes logistiques sur le terrain, notamment pour le dépistage de masse qui doit être rapide. Néanmoins, l'exploration des COV en tant que biomarqueurs apparaît comme une approche prometteuse pour améliorer les recherches futures sur la détection des maladies.

1.2.3 Détection olfactive canine dans le domaine médical

Les chiens sont intéressants pour détecter les COV en raison de leur capacité à détecter de très petites quantités de la molécule voire de combinaisons de molécules (40). Ils ont un seuil de détectabilité 10 000 à 100 000 fois inférieur à celui des humains (41). On peut alors supposer que les chiens sont capables de détecter des COV émis par l'organisme.

Depuis des décennies, les chiens ont prouvé leur efficacité grâce à leur odorat exceptionnel, que ce soit pour détecter des drogues ou des explosifs dans les aéroports, retrouver du gibier lors de la chasse ou rechercher des blessés. Récemment, plusieurs études mondiales se sont intéressées au potentiel des chiens en tant qu'outils de détection dans le secteur médical.

En 2014, dix chiens ont été entraînés à détecter le cancer de la prostate à partir d'échantillons d'urine (42). Seulement deux ont appris à discriminer les échantillons de cancer des témoins. Les autres chiens n'étaient pas assez concentrés. En outre, par manque de temps et de moyens, ils n'ont pas pu être formés correctement. Lors des tests en double aveugle avec de nouveaux échantillons, ces deux chiens ont montré une sensibilité de 13 % et 25 %, et une spécificité de 71 % et 75 %, respectivement. Dans cette étude, les chiens ont été entraînés avec un échantillon faible de donneurs et de manière répétée sur ces mêmes prélèvements. Les chiens ont donc retenu l'odeur des donneurs plutôt que celle du cancer. Idéalement, les chiens ne devraient pas travailler avec des échantillons du même donneur plus d'une fois. D'où l'importance d'avoir des protocoles de formation solides avec un grand nombre d'échantillons.

Dans une autre étude de 2015, deux chiens ont été entraînés à détecter des COV spécifiques du cancer de la prostate dans des échantillons d'urine. Les chiens ont été testés sur 362 patients atteints de cancer de la prostate et 540 témoins sains. Un chien a atteint une sensibilité de 100 % et une spécificité de 98,7 %, tandis que le deuxième a obtenu une sensibilité de 98,6 % et une spécificité de 97,6 % (43).

En 2017, dans le cadre d'une étude sur le dépistage non invasif du cancer colorectal, un chien a été évalué pour sa capacité à discriminer olfactivement des échantillons d'odeur corporelle provenant de 85 patients. Les résultats ont indiqué une sensibilité de 100 % et une spécificité de 88 % en la comparant à la colonoscopie (44).

Pour le cancer du poumon, une étude de 2021 a été menée sur la détection olfactive canine du cancer du poumon sur échantillon respiratoire et d'urines (45). En combinant ces échantillons, le chien a correctement prédit 40 échantillons sur 41, avec un taux de détection global de 97 %. Lorsqu'il utilise uniquement des échantillons d'urine, son taux de détection atteint 88 %, tandis qu'avec les échantillons respiratoires, le taux de détection est de 78 %.

Dans les domaines de l'infectiologie, une étude de 2012 a évalué les performances d'un chien dans la détection de la bactérie *Clostridiodes difficile*. La recherche s'est déroulée en deux phases : tout d'abord, le chien a été testé sur des échantillons de selles, où il a démontré une sensibilité et une spécificité de 100 %. Ensuite, les capacités de détection du chien ont été mises à l'épreuve au lit des patients dans un hôpital, avec une sensibilité de 83 % et une spécificité de 98 %. (46).

En 2014, les mêmes auteurs réalisent une seconde étude sur la détection canine du *Clostridiodes difficile* au chevet du patient, avec une sensibilité de 86 % et une spécificité proche de 97 %, à noter que parmi les 11 participants négatifs au *C. difficile* qui ont été « faussement » indiqués, par le chien, comme positifs, 2 l'ont développé plus tard (47).

Une étude de 2016 visait à déterminer la précision de la détection par olfaction canine d'une infection du tractus urinaire à partir d'échantillons d'urine. Cinq chiens ont détecté *Escherichia coli* avec une sensibilité de 99,6 % et une spécificité de 91,5 %.

La détection pour *Enterococcus*, *Klebsiella*, et *Staphylococcus aureus* a également montré une sensibilité de 100 % et une spécificité supérieure à 90 % (48).

Dans une étude de 2019, deux chiens ont été évalués pour leur capacité à détecter le paludisme en reniflant des chaussettes portées pendant une nuit par des enfants. Selon le chien, la sensibilité était de 70 % et 73 %, et la spécificité de 90 % et 91 % (49).

1.2.4 Détection olfactive canine du SARS-CoV-2

Le 28 août 2020, l'Académie nationale de médecine et l'Académie française de médecine vétérinaire ont conjointement rédigé un communiqué visant à développer la recherche autour de la détection olfactive canine de la COVID-19. « L'idée d'utiliser l'olfaction des chiens pour détecter les patients atteints de Covid-19 a été envisagée par des équipes pluridisciplinaires (vétérinaires, médecins, biologistes, maîtres-chiens) pour répondre à la demande mondiale d'un test de dépistage rapide, simple, non invasif, sensible et spécifique, pouvant diminuer la charge des laboratoires de biologie médicale. En effet, devant l'accroissement des demandes de tests de détection de la Covid-19, l'utilisation de « chiens renifleurs » permettrait de réduire les délais encore trop élevés pour l'obtention d'un dépistage par RT-PCR, en particulier chez les cas suspects et les contacts » (50). De plus, il est dit que « si certains animaux de compagnie ont pu être contaminés par leur propriétaire atteint de Covid-19, les chiens sont peu sensibles à l'infection. Ils développent parfois des formes mineures mais ne transmettent pas le SARS-CoV-2 à l'Homme ».

Revue de la littérature sur la détection olfactive canine du SARS-CoV-2

L'analyse des études révèle une tendance prometteuse dans l'utilisation de la détection olfactive canine pour la COVID-19, avec des études menées dans divers pays montrant des résultats encourageants en termes de sensibilité et de spécificité (15,22,51). Globalement, les valeurs de Se et Sp sont élevées, suggérant que les chiens formés sont capables de détecter de manière fiable la présence du virus dans différents types d'échantillons biologiques. Cependant, des différences peuvent être remarquées en raison des diverses méthodologies et des types d'échantillons testés, ainsi que des méthodes de conservation des échantillons qui varient d'une étude à l'autre. Certains utilisent des échantillons de virus inactivés avec du beta-propiolactone (BPL), tandis que d'autres exposent plusieurs fois le même échantillon aux chiens, ou encore prélèvent plusieurs échantillons sur un même volontaire.

Avant de se pencher sur les prélèvements directement issus de personnes malades, une étude de 2021 a examiné la détection olfactive canine sur des cultures cellulaires (12). Cette étude visait à évaluer la capacité des chiens détecteurs d'odeurs médicales à distinguer les infections par le SARS-CoV-2 des autres infections virales courantes des voies respiratoires, y compris d'autres coronavirus. Ils ont analysé la performance des chiens sur des échantillons de culture cellulaire positifs pour le SARS-CoV-2 par rapport à des échantillons positifs pour d'autres virus respiratoires, tels que le VRS, la grippe, le rhinovirus, l'adénovirus, et d'autres coronavirus. Toutefois, les échantillons de cultures cellulaires ne reflètent pas les changements complexes qui surviennent au cours d'une infection au sein d'un individu. Les résultats ont montré que les chiens avaient atteint des spécificités moyennes dépassant les 90 %, et des sensibilités diagnostiques plus faibles aux alentours de 61 %.

Une étude belge de 2023 (52) a évalué les performances des chiens pour détecter le SARS-CoV-2 dans la sueur axillaire et a simultanément effectué une analyse par GC-MS des échantillons. Les chiens formés ont atteint une sensibilité de 81 % et une spécificité de 98 %. L'analyse GC-MS a identifié des composés volatils spécifiques tels que le 1-octen-3-ol, l'acide DL-3,4-dihydroxymandélique, des composés liés à l'acide urocanique et l'acétate d'octadécyle, présents en plus grande concentration dans les échantillons positifs. Ces composés contribueraient à l'odeur spécifique retrouvée dans la sueur des individus atteints de la COVID-19 que les chiens de détection peuvent identifier.

Le Tableau 1 récapitule les diverses études menées au cours des dernières années sur la détection olfactive canine de la COVID-19.

Tableau 1 : Résultats d'études sur la détection olfactive canine de la COVID-19

Auteurs	Nombre de chiens	Nombre de sujets testés (+/-)	Type de prélèvements	Se %	Sp%
Vesga et al.(53)	6	12+/100-	Sécrétions respiratoires et salives	89	97
Vesga et al.(54)	5	92+/753-	En direct patient et personnel à l'hôpital	95,9	95,1
	3	550 (NC)	En direct dans le métro	68,6	94,4
Jendrny et al.(55)	8	7+/7-	Salive et sécrétions bronchiques	83	96
Jendrny et al.(56)	10	46+/47-	Sueur	91	94
			Urines	95	98
			Salive	82	96
Grandjean et al.(57)	NC	109+/226	Sueur axillaire	97	91
Grandjean et al.(58)	7	62+/156-	Sueur axillaire	87	85
Wurtz et al.(59)	1	150 (NC)	Temps réel en EHPAD	91,6	97,8
Devillier et al.(60)	7	109+/132-	Sueur axillaire	89,6	83,9
	4	28+/70-	Masques faciaux	83,1	88,6
Guest et al. (61)	6	200+/200-	Chaussette	82-94	76-92
Maurer et al. (62)	4	141+/443-	Sueur	98	92
Eskandari et al.(63)	3	26+/54-	Salive et prélèvements pharyngés	65	89
		50+/70-	Vêtements et masques	86	92,9
Hag-Ali et al. (13)	4	234+/144-	Sueur	83,3	99,2
Sarkis et al.(64)	2	256+/203-	Sueur axillaire	100	97,1
Guyot et al.(65)	6	NC	Sueur axillaire	81	98
Vlachova et al.(66)	2	156+/72-	Sueur torse et haleine	95	94
Maia et al.(67)	2	44+/56-	Sueur axillaire	97,4	NC
Chaber et al. (68)	15	100+/414-	Sueur axillaire	95,3	97,1
Callewaert et al.(69)	6	51+/276-	Sueur axillaire	81	98
Mancilla-Tapia et al. (70)	4	69+/69-	Compresse frottée cou, visage, avant-bras	58-80	64-88
	3	54+/74-	Salive	70-78	53-69

2. Matériel et méthode

2.1 Collecte et gestion des échantillons

La sueur axillaire a été sélectionnée comme matériel d'échantillon en raison des résultats prometteurs des études antérieures. De plus, ce matériel de détection est supposé ne contaminer ni le personnel manipulant les échantillons ni le chien (71).

Comme support d'échantillons, nous avons opté pour l'utilisation de compresses stériles. Ces compresses sont largement disponibles, faciles à manipuler, et le prélèvement est à la fois rapide et non invasif. De plus, elles permettent au volontaire de s'auto-prélever.

Les prélèvements d'échantillons de sueurs axillaires ont débuté le 24 janvier 2022 et se sont poursuivis jusqu'au 10 juillet 2022, en fonction des disponibilités des préleveurs et du nombre de tests programmés par le laboratoire. La période correspondait à la 5^{ème} vague (novembre 2021 à février 2022) et principalement à la 6^{ème} (fin mars à mi-avril 2022) et 7^{ème} vagues (mi-juin à mi-juillet 2022) caractérisées principalement par la prédominance du variant B.1.1.529 « Omicron ».

Les échantillons utilisés dans cette étude ont été prélevés à partir de 3 lieux différents. La grande majorité proviennent du laboratoire Bio67, localisé à Schweighouse-sur-Moder, tandis que les autres prélèvements ont été recueillis auprès du personnel volontaire de l'hôpital de Bischwiller et de la Protection Civile du Bas-Rhin (ADPC.67).

Les personnes chargées de prélever les échantillons axillaires ont reçu une formation et ont été équipées de vêtements appropriés tels que des blouses chirurgicales, des

masques chirurgicaux et des gants à usage unique pour prévenir toute contamination des échantillons par leur propre odeur et de limiter les risques infectieux.

Les personnes arrivant au laboratoire ont reçu une explication détaillée du protocole de l'étude ainsi que de ses objectifs. Puis, les volontaires ont signé un formulaire de consentement éclairé et ont rempli un questionnaire médical standardisé, déclaratif et anonymisé accompagné d'un numéro d'anonymat spécifique (documents en annexe 1).

Enfin, les participants ont placé une compresse stérile de taille standard (7,5 × 7,5 cm) sous chaque aisselle, en contact direct avec la peau, pendant 5 minutes, soit la durée nécessaire pour effectuer le test PCR ou antigénique. Les compresses imbibées de sueurs ont été ensuite placées dans une pochette plastique hermétique.

Afin de les différencier, des étiquettes comportant le numéro d'anonymat et la localisation du prélèvement (aisselle gauche ou droite) étaient apposées sur chaque pochette. Ces échantillons étaient ensuite appariés et conservés ensemble. Ils étaient directement congelés au laboratoire Bio67, puis transférés dans des glacières jusqu'au local de l'ADPC.67, situé dans le quartier de la Meinau à Strasbourg. Ultérieurement, nous avons séparé les compresses des aisselles de gauche et de droite pour les conserver dans un local différent, dans le but de protéger les échantillons en cas d'incident, tel qu'une décongélation due à une coupure électrique. Chaque prélèvement était à nouveau stocké dans un congélateur à -20 °C jusqu'à leur utilisation pour notre étude.

Le test de détection biologique

Au laboratoire de Schweighouse-sur-Moder, les tests PCR et antigéniques soit nasopharyngé, soit salivaire, réalisés par le personnel du laboratoire ont été effectués dans le véhicule des participants, avec ou sans prise de rendez-vous préalable.

Recueil de données

Les informations de consentement (nom, prénom, date de naissance et numéro d'anonymat) ont été transmises exclusivement au laboratoire. Le directeur du laboratoire a utilisé ces données pour remplir un tableur informatique comprenant les caractéristiques de chaque prélèvement, notamment le type de test, le statut (positif ou négatif), le taux de CT (cycle threshold) pour les tests par RT-PCR, et le type de variant. Le laboratoire a garanti l'anonymat des résultats. Les tests antigéniques étaient uniquement classés en « Positif » ou « Négatif ». Pour la PCR, la valeur de cycle seuil (Ct : cycle threshold), c'est-à-dire le nombre de cycles nécessaires pour que la PCR détecte le virus, a été utilisée pour estimer la quantité de virus présente dans l'échantillon. Nous présentons dans le tableau 2 la classification du laboratoire des résultats selon le CT.

Tableau 2 : Classification du résultat du prélèvement pour le test PCR selon le CT.

Seuil de CT	Classification
CT ≤ 19	Positif fort
20 ≤ CT ≤ 30	Positif
31 ≤ CT ≤ 37	Positif faible
CT > 37	Négatif

Les informations du questionnaire médical (contenant uniquement le numéro d'anonymat, sans nom ni prénom pour garantir l'anonymat) ont été consignées dans un tableur informatique et comprenaient les éléments suivants : le code d'anonymat, la date du prélèvement, l'âge, le sexe, la date des dernières règles, l'allaitement, le motif du dépistage (symptomatique « SYMP », cas contact « CasC » ou administratif « ADM »), la nature des symptômes, le statut vaccinal, le nombre total de doses reçues, la date de la dernière injection et le nom du vaccin, le nombre d'infections antérieures et la date de la dernière infection à la COVID-19, les antécédents médicaux, le tabagisme, ainsi que les traitements en cours.

Dans notre questionnaire, nous avons sélectionné une liste non exhaustive de médicaments et d'exams médicaux car susceptibles de causer des troubles de l'odorat chez l'homme et les mêmes effets ont été supposés chez le chien (72).

Les données du questionnaire médical et les résultats du laboratoire anonymisés ont été associés dans un même tableur informatique.

2.2 Les critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion dans l'étude comprenaient : toutes personnes volontaires, âgées d'au moins 18 ans, ayant consenti par écrit et accepté de se conformer aux instructions de collecte. Et ayant subi un test de détection du SARS-CoV-2 par RT-PCR ou antigénique.

Les critères d'exclusion comprenaient les individus ayant renseigné de manière erronée ou incomplète le questionnaire ou le consentement, des problèmes liés au laboratoire (perte de prélèvement, ou individu non retrouvé) ainsi que les personnes mineures.

2.3 L'éducation des chiens pour l'étude

Les chiens sélectionnés présentaient les caractéristiques suivantes :

- L'âge du chien est compris entre 6 mois à 5 ans.
- Le tempérament doit être joueur, sociable envers les congénères et les humains.
- Au préalable, les chiens doivent déjà être engagés dans une relation de travail avec leur maître.

Quant au maître-chien, il doit être disponible, à l'écoute, ayant une bonne relation avec son chien et une bonne connaissance en psychologie canine. Il doit s'investir dans un travail d'équipe.

Initialement 7 chiens avaient été recrutés, dont 3 n'avaient aucune expérience préalable en détection, tandis que 4 avaient une expérience dans la détection de composés explosifs et dans la recherche de corps, grâce à leur affiliation à l'ADPC.⁶⁷. Finalement, 4 chiens ont été retenus pour le créancement mais seuls 3 chiens ont été retenus pour participer à l'étude. Le principal motif d'exclusion des chiens était lié aux difficultés rencontrées par leur maître pour participer aux sessions d'entraînement en raison de contraintes de temps disponible.

L'annexe 2 détaille le curriculum vitae des 3 chiens retenus pour l'étude.

2.3.1 La salle d'entraînement et le matériel de détection

La salle d'entraînement était exclusivement dédiée à la détection olfactive canine et était divisée en deux sections, l'une pour le travail des chiens et l'autre pour la partie informatique. La salle était équipée de rangées de cônes de détection en acier inoxydable situés à environ 50 cm du sol.



Figure 2 : Salle d'entraînement avec le chien travaillant avec son maître

Ces cônes contenaient des échantillons de sueur placés dans des bocaux en verre anti-UV, eux-mêmes insérés dans des bocaux en verre directement vissés dans les cônes de détection. Le dispositif avait pour objectif de permettre une diffusion efficace des odeurs tout en limitant le contact direct du nez des chiens avec les échantillons de sueur. Les échantillons de sueur étaient retirés du congélateur au moins une heure avant leur utilisation.



Figure 3 : Préparation de l'échantillon et sa mise en place dans le cône de détection

Après chaque passage du chien, le préparateur nettoyait les cônes pour éliminer toute odeur résiduelle à l'aide de chiffons à usage unique et d'un spray à eau.

A chaque changement de ligne, le préparateur utilisait une centrale à vapeur pour nettoyer chaque cône de détection ainsi que les murs et le sol.

A la fin de chaque journée de travail, les différents bocaliers étaient passés au lave-vaisselle, un premier passage avec pastille nettoyante, et un deuxième passage à vide pour un rinçage complet. Le produit utilisé était le même tout au long de l'étude. Les interférences olfactives et les sources de distraction pour le chien ont été minimisées autant que possible.

2.3.2 Protocole d'apprentissage des chiens

Les maitres-chiens entraînaient les chiens à prendre contact avec le cône de détection, puis à reconnaître une odeur dans un des cônes de détection. Cette formation à la reconnaissance d'une odeur est appelée le « créancement ».

Un système de récompense basé sur le son d'un "click" a été mis en place : lorsque le chien donnait une réponse correcte, il entendait le "click" et recevait une récompense. C'est un système basé sur le renforcement positif et non sur la punition.

En cas d'erreur, les maîtres-chiens n'interagissaient pas avec leurs chiens.

Afin de signaler à son conducteur la détection d'un échantillon positif, le chien devait émettre une réponse conditionnée et donc standardisée. Pendant la phase de formation, une récompense immédiate et systématique était offerte au chien, ce qui lui permettait d'associer une réaction à une odeur particulière.

Progressivement, on peut augmenter le délai entre le contact du chien avec le cône et la récompense pour encourager le chien à garder son nez dans le cône plus longtemps.

Pour les sessions d'entraînement, elles doivent être régulières mais courtes, d'environ 20 minutes, pour éviter que le chien ne se lasse ou se fatigue.

Protocole d'entraînement par l'équipe cynophile de l'ADPC de Strasbourg

(Mr et Mme DUBOY)

PHASE 1

Pendant une semaine, le chien est familiarisé avec le son du "click" pour signaler qu'il recevra une récompense encourageant l'animal dans le comportement souhaité.

PHASE 2

Un cône de détection est au milieu de la zone de travail, avec une odeur que le chien connaît, dans notre cas une balle en caoutchouc. Le chien est autorisé à explorer librement la zone, sans intervention verbale ni physique de son maître.

À chaque fois que le chien manifeste un intérêt pour le matériel de détection, le "click" est utilisé suivi d'une récompense immédiate et de la commande verbale « ton nez ». Ces séances sont répétées autant de fois que nécessaire jusqu'à ce que le chien comprenne et se rende naturellement au matériel de détection avec son nez.

PHASE 3

IDEM que la phase 2 en mettant plusieurs cônes de détection. Un seul des cônes contient l'odeur connue du chien (appelé matériel de détection positif), les autres seront vides. Le « click », la récompense et le commandement « ton nez » sont donnés immédiatement après que le chien a reniflé le cône contenant l'odeur positive.

PHASE 4

IDEM que la phase 3.

Lors de cette phase, on ne click plus à la prise d'odeur, tout en laissant du temps au chien afin que ce dernier nous fasse une proposition de marquage de manière naturelle sur le matériel positif. Le conducteur peut aider si besoin le chien en indiquant la position souhaitée. Lors de cette étape, il est important de récompenser le chien lorsqu'il exécute précisément l'action convenue avec le marquage voulu.

PHASE 5

Cinq matériels de détection (1 positif et 4 négatifs) sont placés dans un ordre aléatoire, le chien doit au commandement « ton nez » se déplacer sur les différents matériels de détection et marquer le matériel positif avec la position choisie. Le chien sera récompensé en cas de bonne réponse. En cas d'hésitation, le maître-chien peut demander au chien de renifler à nouveau un cône.

Les exercices devront se réaliser rapidement en aveugle pour que le conducteur ne puisse influencer le chien dans son marquage. Seul le préparateur de la ligne de détection connaîtra l'emplacement du matériel de détection positif et aura la mission de « clicker » à la place du conducteur afin que ce dernier puisse récompenser le chien au bon moment.

PHASE 6

IDEM que la phase 5.

Les quatre matériels négatifs seront chargés de différentes odeurs pour permettre au chien de discriminer les différents matériels de détection et de retrouver le positif.

Pour rendre la détection du matériel positif plus difficile, la concentration de l'odeur de la balle sera réduite en coupant la balle ou en utilisant une compresse frottée contre la balle.



Figure 4 : Chien indiquant une réponse en marquant l'échantillon en s'asseyant

Nous avons considéré la phase comme acquise, lorsque le chien effectue 20 passages de suite, sans erreur.

Une fois cette phase de formation terminée, le chien peut commencer à travailler avec une nouvelle odeur motivante. Pour notre étude, cela implique de reprendre les phases précédentes en utilisant une compresse imprégnée de sueur axillaire de personnes testées positives au SARS-CoV-2, au lieu de la balle initialement utilisée.

2.4 Le créancement au SARS-CoV-2

Cette phase de formation avait pour objectif de "créancer" les chiens sur l'odeur marquant la présence du SARS-CoV-2. Le créancement s'est étendu sur 8 semaines, du 16 août 2022 au 20 octobre 2022.

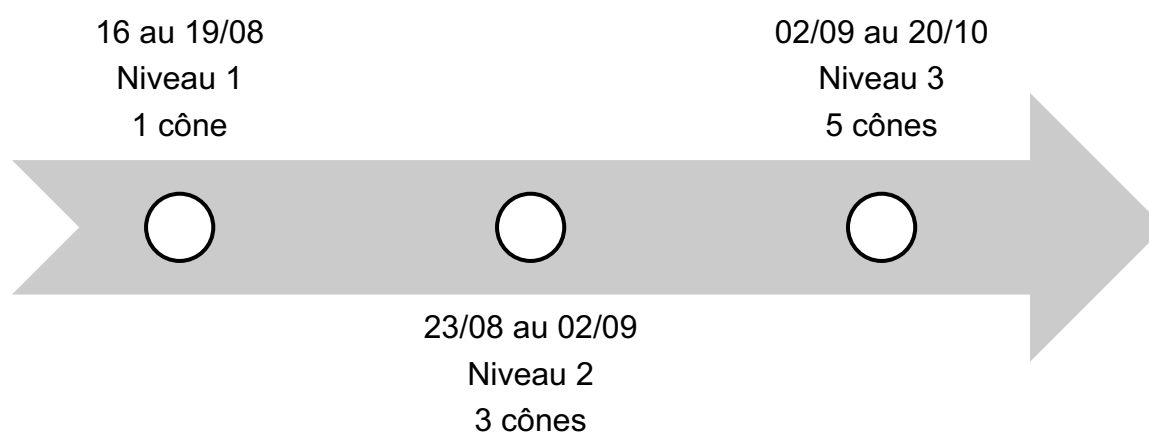


Figure 5 : Chronologie des 3 niveaux du créancement au SARS-CoV-2

Le niveau 1 s'est déroulé du 16 août au 19 août, la formation a consisté à travailler uniquement avec un cône positif. Le statut virologique est connu par le préparateur de ligne et le conducteur du chien. Pendant cette phase de 3 jours, le préparateur a utilisé 2 compresses (2 « positives fort » au SARS-CoV-2) pour former les 4 chiens, effectuant ainsi un total de 80 passages de détection canine.

Rapidement, des compresses contenant de la sueur axillaire de personnes testées négatives ont été introduites pour intégrer des odeurs dites "parasites". Le niveau 2, s'étendant du 23 août au 2 septembre sur une durée de 7 jours de travail. Il consistait à la mise en place de lignes de 3 cônes contenant un échantillon positif et deux

échantillons négatifs. Le statut virologique était connu par le préparateur de ligne et le conducteur du chien. Un total de 26 compresses (7 positives, 19 négatives au SARS-CoV-2) a été utilisé pour 190 passages de détection canine. Le conducteur du chien connaissait le statut virologique des compresses et peut donc orienter le chien à marquer le prélèvement positif.

Quant au niveau 3, se déroulant du 2 septembre au 20 octobre sur une période de 15 jours de travail, il a été défini par l'alignement de 5 cônes avec un échantillon positif et quatre échantillons négatifs. Les chiens ont ensuite été confrontés à des configurations plus complexes, travaillant sur des lignes contenant deux échantillons positifs, en changeant régulièrement la position des échantillons positifs.

Cette phase implique l'utilisation de 138 compresses (32 positives, 106 négatives au SARS-CoV-2) pour 516 passages de chiens.

Le conducteur du chien est en aveugle, seul le préparateur de ligne qui enregistre les données de passage du chien connaît le statut virologique des compresses. Le chien n'était récompensé qu'à la fin de la phase de détection des cinq cônes. Si le chien marquait le cône négatif, il ne recevait pas de récompense, et le conducteur devait enquêter sur ce qui avait pu le perturber. Pendant cette phase, il était également important d'apprendre aux chiens à reprendre la recherche après avoir marqué un cône contenant l'odeur cible.

À la fin de chaque parcours, le préparateur de ligne/enregistreur de données inscrit les résultats : « marquage du chien à [quelle position de cône] » et « non marquage du chien à [quelle position de cône] » sur un tableur informatique. Les réponses des chiens ont été comparées aux résultats du laboratoire pour évaluer leur précision.

Pour qu'un chien soit admissible à l'étude, nous avons déterminé qu'il devait réaliser avec succès 20 passages de prise d'odeur, ce qui équivaut à détecter correctement 4 lignes de 5 cônes sans erreur. Au total, les chiens ont bénéficié d'un entraînement de 25 jours de travail avant de passer à l'étude.

A la fin du créancement, trois chiens, deux bergers australiens (Leader et Madyson) et un berger belge malinois (Malou), ont été retenus pour participer à l'étude. Le chien Balto a été retiré de l'étude du fait des contraintes d'organisation liées à son propriétaire.

2.5 L'étude à proprement dite

L'étude a débuté le 09/01/2023 et s'est terminée le 30/06/2023, soit environ 20 semaines.

Les chiens, une fois créancés, ont reniflé des séries de 5 cônes de détection chargés de prélèvements positifs et négatifs répartis de façon aléatoire. La principale différence par rapport au créancement était que ni le préparateur de ligne ni le maître-chien n'avaient connaissance du statut virologique des échantillons (double aveugle).

Le chien ne recevait donc pas de récompense au moment du marquage ; il n'était récompensé qu'à la fin de la séance, sans savoir si le marquage était correct ou non.

Chaque chien participait à l'étude 3 jours par semaine et effectuait 4 rangées de 5 cônes de détection par jour. Les 900 échantillons ont été reniflés par chacun des 3 chiens, ce qui a donné un total de 2700 présentations d'échantillons.

Afin d'évaluer les capacités de détection canine, l'analyse a examiné la concordance entre le marquage canin et le statut virologique de l'échantillon.

2.6 Description des analyses statistiques

L'analyse statistique a comporté une partie descriptive et une partie inférentielle.

L'analyse statistique descriptive des variables quantitatives s'est faite en donnant pour chaque variable, les paramètres de position (moyenne, médiane, minimum, maximum, premier et troisième quartiles) ainsi que les paramètres de dispersion (variance, écart-type, étendue, écart interquartile). Le caractère gaussien des données a été testé par le test de Shapiro-Wilk et par des diagrammes quantiles-quantiles.

Le descriptif des variables qualitatives s'est fait en donnant les effectifs et les proportions de chaque modalité dans l'échantillon. Chaque fois que cela a été utile, des tableaux croisés ont été donnés avec les effectifs, les proportions par ligne, les proportions par colonne et les proportions par rapport au total, pour chaque case du tableau.

Les sensibilités, les spécificités et les valeurs prédictives positives et négatives sont estimées avec leurs intervalles de confiance à 95 % selon la méthode binomiale exacte.

Des modèles logistiques mixtes ont été utilisés afin d'étudier la réponse des chiens sur le diagnostic de COVID-19 en fonction de différents paramètres.

Les analyses ont été réalisées par un statisticien du CHU de Strasbourg avec le logiciel R dans sa version 4.3.1 ainsi qu'avec tous les logiciels requis pour mener à bien les analyses.

3. Résultat

3.1 Résultat du créancement

Pour le créancement, un total de 166 échantillons de sueurs a été utilisé, 41 provenant de personnes testées positives et 125 issues de personnes testées négatives pour le SARS-CoV-2.

L'analyse statistique du niveau 1 n'a pas été faite car chaque chien a marqué justement le cône unique.

Pour le niveau 2, les résultats ont été reportés pour l'ensemble des 4 chiens dans le tableau 3. La sensibilité (Se), mesurant la capacité du chien à détecter les cas positifs, est évaluée à 0,88 [IC 0,82 ; 0,92]. La spécificité (Sp), qui mesure la capacité du chien à exclure les cas négatifs correctement, est estimée à 0,70 [IC 0,65 ; 0,75].

Tableau 3 : Analyse des résultats du créancement niveau 2 (3 cônes)

Indicateurs de performance	Valeur [IC 95 %]
Sensibilité	0,88 [0,82 ; 0,92]
Spécificité	0,70 [0,65 ; 0,75]
VPP	0,63 [0,57 ; 0,69]
VPN	0,91 [0,87 ; 0,94]
Exactitude	0,77 [0,73 ; 0,80]
Taux d'erreur	0,23 [0,20 ; 0,27]

Dans le tableau 4, sont présentés les résultats pour le niveau 2 pour chaque chien individuellement.

Tableau 4 : Analyse des résultats par chien pour le créancement niveau 2 (3 cônes)

	Se	Sp	VPP	VPN
Balto	0,92	0,64	0,60	0,93
Leader	0,98	0,66	0,61	0,98
Madyson	0,80	0,73	0,63	0,86
Malou	0,83	0,79	0,69	0,89

Concernant le niveau 3 du créancement, les résultats sont présentés dans le tableau 5 pour l'ensemble des 4 chiens.

La Se est évaluée à 0,93 [IC 0,91 ;0,95] et la Sp atteint 0,84 [IC 0,82 ;0,86], la VPP est de 0,74 [IC 0,71-0,77] et la VPN de 0,96 [IC 0,95 ;0,97].

Tableau 5 : Analyse des résultats du créancement niveau 3 (5 cônes)

Indicateurs de performance	Valeur [IC 95 %]
Sensibilité	0,93 [0,91 ;0,95]
Spécificité	0,84 [0,82 ;0,86]
VPP	0,74 [0,71 ;0,77]
VPN	0,96 [0,95 ;0,97]
Exactitude	0,87 [0,85 ;0,88]
Taux d'erreur	0,13 [0,12 ;0,15]

Dans le tableau 6, sont présentés les résultats pour le niveau 3 pour chaque chien séparément.

Tableau 6 : Analyse des résultats par chien pour le créancement niveau 3 (5 cônes)

	Se	Sp	VPP	VPN
Balto	0,87	0,97	0,75	0,94
Leader	0,96	0,71	0,60	0,98
Madyson	0,93	0,86	0,78	0,96
Malou	0,93	0,94	0,88	0,96

Les résultats de l'analyse statistique indiquent une augmentation significative de la performance des chiens entre le niveau 2 et le niveau 3 sauf pour Leader (tableau 7).

Tableau 7 : Analyse de progression des chiens entre le niveau 2 et 3 du créancement

	Estimate Std	Erreur	Valeur Z	Pr(> Z)
Balto	0,99	0,34	2,88	0,01
Leader	0,18	0,26	0,70	0,84
Madyson	1,01	0,28	3,61	< 0,001
Malou	1,30	0,28	4,63	< 0,001

Statistiquement, Leader est un peu moins bon que Balto, Madyson et Malou. Les trois autres chiens ne sont pas significativement différents (tableau 8). Malgré des résultats encourageants pendant le créancement, le chien Balto a dû être exclu de l'étude à ce moment.

Tableau 8 : Analyse comparative de performance entre les 4 chiens

Comparatif	Estimate std	Erreur	Valeur Z	p
Balto vs Leader	-0,89	0,29	-3,02	0,01
Balto vs Madyson	0,02	0,31	0,07	0,99
Balto vs Madyson	0,38	0,30	1,24	0,59
Leader vs Madyson	0,91	0,20	4,58	<0,001
Leader vs Malou	1,26	0,20	6,26	<0,001
Madyson vs Malou	0,35	0,21	1,65	0,34

3.2 Résultats de l'étude

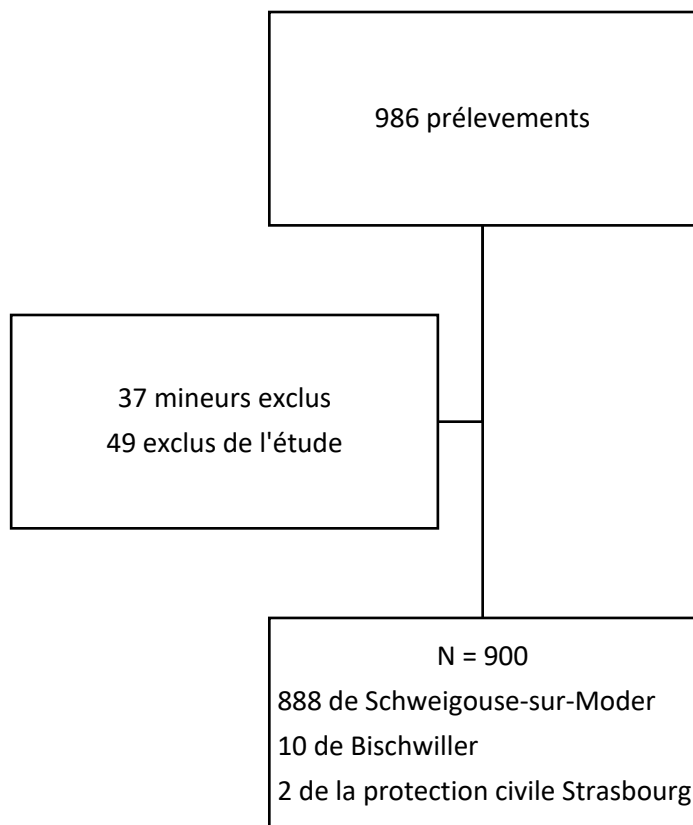


Figure 6 : Diagramme de flux de l'échantillon de janvier à juillet 2022

Pour cette dernière étape, nous avons utilisé 900 échantillons de sueurs axillaires, dont 888 provenaient du laboratoire de Schweigouse-sur-Moder, 10 du personnel volontaire du centre hospitalier départemental de Bischwiller et 2 de volontaires de la protection civile de Strasbourg. Parmi ces échantillons, 423 provenaient de personnes testées positives au SARS-CoV-2 et 477 de personnes testées négatives pour le SARS-CoV-2 par RT-PCR à l'aide d'échantillons d'écouvillon nasal (PCR-NP) ou salivaire (PCR-SA) et par test antigénique (TAG-NP).

L'échantillon se compose de 518 femmes, parmi lesquelles vingt-deux allaitent. L'âge moyen des patients est 44,3 ans, compris entre 18 et 93 ans.

Les caractéristiques de l'échantillon sont résumées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Description analytique de l'échantillon

Variables	Total N=900 (%)
Sexe	
Femme	518 (57,56)
Homme	382 (42,44)
Motif du dépistage	
Administratif	184 (20,44)
Cas contact	179 (19,89)
Symptomatique	537 (59,67)
Type de test réalisé	
PCR-NP	797 (88,56)
PCR-SA	1 (0,11)
TAG-NP	102 (11,33)
Résultat du test	
NEG	477 (53,00)
POS	247 (27,44)
POS faible	35 (3,89)
POS fort	141 (15,67)
Nombre total de doses de vaccination	
0	92 (10,22%)
1	59 (6,56%)
2	159 (17,67%)
3	587 (65,22%)
4	2 (0,22%)
≥ 5	1 (0,11%)
Nombre total d'infection antérieure au SARS-CoV-2	
0	571 (63,44%)
1	302 (33,56%)
2	23 (2,56%)
≥ 3	4 (0,44%)

L'analyse du variant lorsqu'il a été réalisé indique la détection exclusive du variant "Omicron" à 327 reprises. Chez les 537 individus symptomatiques, les signes les plus prévalents sont la toux (34,56 %), la fatigue (35 %), et la rhinite avec maux de gorge (38,56 %). La répartition des signes chez les personnes symptomatiques est détaillée dans le tableau 10.

Tableau 10 : Prévalence des symptômes chez 537 individus symptomatiques

Symptômes :	n (%)
Perte d'odorat	32 (3,56)
Perte du gout	27 (3,00)
Difficultés respiratoires	55 (6,11)
Toux	311 (34,56)
Fièvre	207 (23,00)
Diarrhées	39 (4,33)
Fatigue	315 (35,00)
Courbature, douleurs musculaires	256 (28,44)
Céphalées	173 (19,22)
Rhinite, maux de gorge	347 (38,56)
Autres symptômes	16 (1,78)

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et la réalisation du test est de 3,7 jours, variant de 0 à 90 jours avec un écart type de 5,44 jours.

Parmi les 808 personnes vaccinées contre la COVID-19, on compte 3 individus ayant reçu comme dernière dose le vaccin AstraZeneca, 1 personne ayant reçu le vaccin Johnson & Johnson, 241 personnes ayant reçu le vaccin Moderna, 531 personnes ayant reçu une dose de Pfizer, et 32 personnes n'ayant pas fourni de réponse.

Les comorbidités et les traitements ou interventions médicales des participants de l'étude sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Répartition des comorbidités et des traitements ou interventions médicales dans l'échantillon

	n (%)
Comorbidités	
HTA	121 (13,44)
Diabète	39 (4,33)
Surpoids	154 (17,11)
Fumeur	136 (15,11)
Prise de drogues	3 (0,33)
Maladie respiratoire chronique	32 (3,56)
Maladie cardiaque chronique	19 (2,11)
Dialyse rénale	1 (0,11)
Drépanocytose	1 (0,11)
Splénectomie	2 (0,22)
Cirrhose hépatique	0 (0,00)
Transplantation d'organe	0 (0,00)
Cancer en cours de traitement	16 (1,78)
Immunodépression	6 (0,67)
Maladie neurologique sévère	8 (0,89)
Trisomie, retard mental	1 (0,11)
Démence	0 (0,00)
Traitement ou interventions médicales	
Antibiotique	40 (4,44)
Spray nasal	80 (8,89)
Anti inflammatoire/Anti douleur	254 (28,22)
Anesthésie générale récente	0 (0,00)
Scintigraphie récente	2 (0,22)
Médicament pour le cœur	100 (11,11)
Médicament pour la thyroïde	39 (4,33)
Chimiothérapie en cours	4 (0,44)

Au total, les 3 chiens ont détecté des échantillons positifs au SARS-CoV-2 avec une Se de 0,87 [IC 0,85 ; 0,89] et une Sp de 0,90 [IC 0,88 ; 0,91]. Les VPP et VPN étaient respectivement de 0,88 [IC 0,86 ; 0,90] et 0,89 [IC 0,88 ; 0,91] (tableau 12)

Tableau 12 : Analyse des résultats de l'étude en double aveugle pour les 3 chiens

Indicateurs de performance	Valeur [IC 95 %]
Sensibilité	0,87 [0,85 ; 0,89]
Spécificité	0,90 [0,88 ; 0,91]
VPP	0,88 [0,86 ; 0,90]
VPN	0,89 [0,88 ; 0,91]
Exactitude	0,89 [0,87 ; 0,90]
Taux d'erreur	0,11 [0,10 ; 0,13]

Individuellement (tableau 13), la Se était comprise entre 0,85 à 0,89. La Sp quant à elle variait selon le chien de 0,88 à 0,91. De plus, les VPP se situaient entre 0,86 et 0,89, tandis que les VPN variaient de 0,88 à 0,90. A noter que les résultats de performance obtenus par les trois chiens ne sont pas significativement différents alors que Leader était moins précis que les autres pendant la phase de créancement.

Tableau 13 : Précision diagnostique par chien pour l'étude en double aveugle

	Se	Sp	VPP	VPN
Leader	0,89	0,88	0,86	0,90
Madyson	0,85	0,90	0,88	0,88
Malou	0,89	0,91	0,89	0,90

L'objectif secondaire de notre étude était d'identifier les facteurs pouvant influencer la détection canine de la COVID-19. Les variables influençant l'odorat canin dans la détection du SARS-CoV-2 sont présentées dans le tableau 14.

Tableau 14 : Analyse des potentiels facteurs influençant l'odorat canin dans la détection du SARS-CoV-2

	p
Age	0,30
Sexe	0,44
Allaitement maternel	0,01
Motif de dépistage	
Cas contact/Symptomatique	0,13
Cas contact/ADM	0,77
Symptomatique/ADM	0,34
Symptômes	
Perte d'odorat	0,63
Perte du gout	0,89
Difficultés respiratoires	0,25
Toux	0,12
Fièvre	0,37
Diarrhées	0,70
Fatigue	0,03
Courbature/douleurs musculaires	0,42
Céphalées	0,32
Rhinite/maux de gorge	0,03
Autres symptômes	0,69
Nom du dernier vaccin reçu	
Jojo	0,90
Moderna	0,38
Pfizer	0,43
Astra	0,61
Moder/astra	0,03
Pfizer/astra	0,07
Pfizer/moder	0,81
Délai entre la vaccination et la date de prélèvement	0,18
Nombre total de vaccins reçus	0,16
Traitement ou interventions médicales	
Antibiotique	0,32
Spray nasal	0,44
Anti inflammatoire, antalgique	0,11
Scintigraphie récente	1,00
Traitement cardiologique	0,59
Traitement thyroïdien	0,78
Chimiothérapie en cours	< 0,001
Délai entre le début des symptômes et la date de prélèvement	0,96
Nombre d'atteintes covid documentées	0,54

La précision de détection canine est significativement plus basse chez les femmes allaitantes par rapport à celles qui ne le sont pas, bien que le nombre de femmes allaitantes dans l'échantillon soit limité (22 personnes). Pour les femmes allaitantes, la Se est de 0,70, la Sp de 0,79, la VPP de 0,70 et la VPN de 0,79. En revanche, pour les femmes non allaitantes, la Se est de 0,88, la Sp de 0,89, la VPP de 0,88 et la VPN de 0,89. On observe chez les chiens une tendance à marquer moins souvent les femmes allaitantes qui sont pourtant positives à la COVID-19, ce qui se traduit par 29,6 % de faux négatifs contre 11,9 % chez les femmes non allaitantes.

Notre étude révèle une qualité de détection significativement moindre chez les patients ressentant de la fatigue. Chez les individus testés négatifs au SARS-CoV-2, les chiens présentent un taux de faux positif de 14,3 % avec une VPN de 0,73 chez les personnes asthéniques contre 9,4 % chez ceux ne présentant pas ce symptôme, avec une VPN de 0,94. Autrement dit, le chien a plus tendance à marquer positivement un prélèvement testé négatif au SARS-CoV-2 biologiquement chez les individus présentant comme symptôme l'asthénie. De manière similaire, la précision de la détection est significativement inférieure chez les patients souffrant de rhinite ou de maux de gorge, avec une VPN mesurée à 0,72 par rapport à 0,94 pour ceux sans ces symptômes. Le taux de faux positifs est de 15,1 % chez les patients présentant des symptômes de rhinite et de maux de gorge, comparé à 9,2 % chez ceux ne présentant pas ces symptômes.

Notre étude révèle une amélioration significative de la qualité de la détection chez les patients sous chimiothérapie. Cependant, étant donné le faible effectif (4 personnes), il est nécessaire d'interpréter ces résultats avec prudence. Les patients sous chimiothérapie présentent une Se de 0,67, une Sp de 1,00, une VPP de 1,00 et une

VPN de 0,90. En comparaison, chez les patients non sous chimiothérapie, la Se est de 0,87, la Sp de 0,90, la VPP de 0,88 et la VPN de 0,89.

La suite de l'analyse univariée indique une amélioration significative de la qualité de la détection chez les patients ayant reçu le vaccin Moderna par rapport à ceux ayant reçu le vaccin AstraZeneca. Pour le vaccin Moderna, la Se est de 0,88, la Sp de 0,92, la VPP de 0,91 et la VPN de 0,90. En revanche, pour le vaccin AstraZeneca, la Se est de 0,67, la Sp de 0,50, la VPP de 0,40 et la VPN de 0,75. Ces résultats suggèrent que le chien est moins précis dans la détection du SARS-CoV-2 chez les individus dont le dernier vaccin reçu est AstraZeneca par rapport à ceux dont le dernier vaccin est Moderna, mais il est important de noter que l'échantillon est composé de seulement 3 personnes dont le dernier vaccin reçu est AstraZeneca.

Parmi les comorbidités présentées par les volontaires, l'analyse ne retrouve pas de facteurs pouvant potentiellement perturber l'odorat canin dans sa détection du SARS-CoV-2 (tableau 15).

Tableau 15 : Analyse des potentiels facteurs influençant l'odorat canin dans la détection du SARS-CoV-2 (suite)

Comorbidités	p
HTA	0,74
Diabète	0,78
Surpoids	0,62
Fumeur	0,65
Prise de drogues	1
Maladie respiratoire chronique	0,45
Maladie cardiaque chronique	0,94
Dialyse rénale	1
Drépanocytose	1
Splénectomie	1
Cancer en cours de traitement	0,80
Immunodépression	0,99
Maladie neurologique sévère	1
Trisomie, retard mental	1

En complément dans le tableau 16, l'analyse multivariée met en évidence des résultats significatifs pour plusieurs variables influençant la détection. Comme pour l'analyse univariée, la variable allaitement a un impact significatif sur la qualité de la détection. Le dernier vaccin reçu influencerait également l'odorat canin dans sa détection du SARS-CoV-2. Par rapport au vaccin AstraZeneca (utilisé comme référence de comparaison), les vaccins Moderna et Pfizer ainsi que l'absence de vaccination modifieraient de manière significative la qualité de la détection.

En revanche, la variable "JOJO" (Johnson & Johnson) ne montre pas de différence significative par rapport à AstraZeneca. Il convient d'interpréter ces résultats avec prudence en raison du faible nombre de personnes vaccinées par ces deux vaccins.

Tableau 16 : Analyse multivariée des potentiels facteurs influençant l'odorat canin dans la détection du SARS-CoV-2

Variables	p
Allaitement	0,01
Aucun/Astra	0,01
Moder/Astra	0,01
Pfiz/Astra	0,03

4. Discussion

Les résultats de cette étude sont concordants avec les conclusions d'autres études déjà menées sur la détection olfactive canine du SARS-CoV-2 à partir d'échantillons de sueur axillaire. La sensibilité globale est estimée à 87 % et la spécificité à 90 %, avec une VPP de 88 % et une VPN de 89 %. Ces données confirment la capacité des chiens à apprendre à différencier les échantillons de sueur axillaire provenant d'individus positifs et négatifs pour le SARS-CoV-2. Ces résultats suggèrent qu'avec une formation de quelques semaines, les chiens pourraient être entraînés à reconnaître l'odeur des personnes infectées par SARS-CoV-2. En comptant uniquement les jours de travail, il a fallu 25 jours pour former le chien. Ce temps de créancement pourrait être réduit avec un soutien accru en ressources humaines, notamment pour la gestion du matériel de détection telle que la mise en place et le nettoyage. À noter que la formation d'un chien supplémentaire n'augmenterait pas significativement le temps de formation, car ce n'est pas le temps de travail d'un chien qui est chronophage mais plutôt l'installation et l'organisation.

Nos résultats confirment que notre protocole de formation, standardisé et reproductible, pourrait être utile pour la formation d'autres chiens à l'avenir.

Notre objectif secondaire était d'identifier les facteurs influençant l'odorat canin dans la détection du SARS-CoV-2.

Dans notre analyse, la chimiothérapie et la vaccination par AstraZeneca, en comparaison avec la vaccination par Moderna ou Pfizer ainsi que l'absence de vaccin, ont été retrouvés comme variables significatives pouvant perturber l'odorat du chien dans la détection du SARS-CoV-2.

Les vaccins à ARN messenger (ARNm), Moderna et Pfizer-BioNTech, utilisent l'ARNm pour coder la protéine spike du SARS-CoV-2 (73). L'ARNm est traduit en protéine spike dans les cellules, déclenchant une réponse immunitaire. Alors que les vaccins à vecteur viral, AstraZeneca et Johnson & Johnson, utilisent des adénovirus modifiés pour transporter le gène de la protéine spike. Le vecteur viral entre dans les cellules et produit la protéine spike, déclenchant une réponse immunitaire. Cette différence de technologie entre les vaccins pourrait expliquer nos résultats, mais il est difficile de conclure à ce stade au vu du faible échantillon de vaccination par AstraZeneca et Johnson & Johnson.

Cependant, notre analyse ne met pas en évidence de lien entre la proximité de la vaccination et la perturbation de l'odorat canin dans la détection du SARS-CoV-2. Alors que dans l'étude (60), suite à leurs résultats, les auteurs avaient émis l'hypothèse qu'une production initiale et de courte durée de COV aurait été induite par la vaccination pouvant interférer avec l'odorat du chien.

Par ailleurs, nos résultats suggèrent une diminution de la fiabilité de la détection canine chez les femmes allaitantes. Cette perturbation pourrait être attribuée à des altérations olfactives induites par l'allaitement, impliquant des changements hormonaux et des COV présents dans le lait maternel. Notre vétérinaire confirme que l'odorat canin est tellement sensible qu'il est capable de détecter une simple libération hormonale, et donc qu'il est soumis à des variations telles que l'odeur du lait. Néanmoins, des investigations approfondies sur une plus grande population sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Le taux de faux positifs est augmenté en présence des symptômes d'asthénie, de rhinite et de maux de gorge, cela pourrait être due à des altérations d'odeurs chez les individus symptomatiques, notamment par la production potentielle de COV interférant

avec ceux liés au SARS-CoV-2, mais aussi de la complexité des échantillons provenant de personnes présentant plusieurs symptômes. Le chien aurait tendance à marquer « par erreur » plus fréquemment. Une des hypothèses serait que le chien détecte plus précocement le virus que le test biologique, potentiellement pendant la phase d'incubation. Des études antérieures (74) (67) ont signalé cette possibilité en révélant que des échantillons marqués par erreur par le chien se sont avérés positifs au COVID-19 lors d'un contrôle ultérieur. Il pourrait être intéressant de mener des études complémentaires, notamment en effectuant un suivi des patients qui ont été testés négatifs par PCR mais que le chien a marqué comme positifs.

D'après nos résultats, Il n'y a pas de différence significative dans la détection canine selon le motif de dépistage, cela suggère qu'un chien pourrait détecter aussi efficacement une personne asymptomatique qu'une personne symptomatique. De plus, avec une VPN de 89%, la confiance dans la capacité du chien à déterminer qu'un individu est réellement négatif est élevée.

L'avantage principal d'un test de détection par olfaction canine réside dans sa vitesse d'exécution permettant l'identification rapide d'un groupe de personnes. Dans notre étude, chaque chien pouvait réaliser une ligne de détection de 5 cônes en environ 1 minute. En multipliant ce nombre par plusieurs chiens, il serait envisageable d'identifier un grand groupe de personnes en un laps de temps très court. Ces atouts confèrent aux chiens un avantage indéniable dans le dépistage de masse.

Pour confirmer cette hypothèse, nous avons envisagé avant de commencer notre étude, deux étapes supplémentaires. L'étape suivante consisterait par un reniflage canin « en direct » de l'individu venant se faire tester, sans passer par un prélèvement de sueur axillaire. Le chien se déplacerait d'une alcôve de prélèvement à une autre,

avec la mise en place d'une structure non étanche et non transparente entre le volontaire et le chien, afin de sécuriser l'individu qui pourrait craindre le chien. Le marquage du chien serait non connu par l'individu, car seul le test PCR est la preuve légale de sa contamination ou non. La détection canine se ferait simultanément à la réalisation du test par RT-PCR, et la corrélation entre le marquage du chien et les résultats biologiques serait analysée ultérieurement.

Pour la dernière étape, nous souhaitons explorer l'utilisation des chiens dans un dépistage de masse dans divers environnements tels que les EHPAD, les usines ou lors de grands événements tels que des concerts, des rassemblements de masse ou à l'aéroport, sans aucune barrière entre les personnes et les chiens. Les individus marqués bénéficieraient d'un dépistage antigénique nasopharyngé immédiat grâce à la présence du camion de dépistage de l'ADPC 67. Nous pourrions également proposer un dépistage immédiat aux accompagnants présents sur le site, notamment s'ils font partie du même groupe familial. En cas de test positif par le marquage du chien et négatif par test antigénique nasopharyngé, un test de contrôle par RT-PCR pourrait être envisagé. Si le résultat du test est négatif malgré le marquage du chien, un suivi sur plusieurs jours (J2, J4, J6) avec des tests complémentaires pourrait être proposé.

Cependant, avec les fluctuations des vagues de la COVID-19 et la diminution du nombre de cas, ainsi que les allègements des mesures sanitaires, nous avons décidé de nous limiter à cette étude pour évaluer la capacité des chiens. Toutefois, notre recherche confirme l'utilité potentielle des chiens en tant qu'outil intéressant de détection du SARS-CoV-2.

L'utilisation de l'olfaction canine comme test de dépistage permettrait aux professionnels de santé de premier recours, tels que les médecins généralistes, d'intervenir précocement. Par exemple, s'ils ont connaissance d'un cas positif dans un EHPAD ou une école, ils pourraient contacter la structure gérant les chiens entraînés pour une intervention rapide.

Un aspect important à considérer pour le dépistage de masse dans ce contexte est l'adhésion du grand public à la détection canine. Selon l'étude réalisée en Belgique en 2022 (65), 10% de la population craint l'utilisation des chiens en détection. En revanche, une thèse de vétérinaire française (22) indique un fort intérêt et une grande confiance des Européens dans le dépistage canin. La majorité d'entre eux se montre motivée pour utiliser cette méthode innovante, notamment lors d'événements rassemblant un grand nombre de personnes et dans des lieux publics impersonnels. En 2023, en Belgique à nouveau (52), une enquête nationale en ligne a été menée pour évaluer l'acceptabilité des chiens détecteurs de SARS-CoV-2. Sur les 3 591 participants, la majorité (76,2 %) soutient l'utilisation de ces chiens pour diagnostiquer l'infection au SARS-CoV-2, et une proportion encore plus élevée (81,2 %) est d'accord avec l'utilisation de l'échantillon de sueur pour ce diagnostic. Malgré cela, des doutes persistent quant à leur fiabilité, car le test par PCR est perçu comme plus fiable. Cependant, lorsqu'on leur a demandé quel test ils préféreraient à l'arrivée à l'aéroport, la plupart ont opté pour le test par chien (60,6 %) ou le test par chien suivi d'un test par PCR (27,7 %), préférant éviter le test par PCR seul (4,6 %) ou un autre test rapide (7,1 %) en raison du processus désagréable de prélèvement d'échantillon.

Cependant, son adoption à grande échelle présente plusieurs défis et considérations qui expliquent en partie pourquoi elle n'est pas encore largement utilisée. Les méthodes de dressage, les protocoles d'essai et les résultats des chiens peuvent varier, ce qui rend difficile la normalisation et la standardisation des procédures. Cela peut affecter la fiabilité et la reproductibilité des résultats même si dans l'ensemble des études, les chiffres sont plutôt encourageants. Pour maintenir la performance des chiens, il est essentiel de continuer leur entraînement. Cependant, il peut être difficile de disposer de matériel de détection lorsque la prévalence de la maladie diminue, ce qui nécessite de conserver des échantillons positifs en réserve. Un autre problème est l'absence de récompense lors de dépistages répétés en situation réelle, car le conducteur ne connaît pas le statut virologique du volontaire et ne peut donc pas savoir si le chien a commis une erreur ou non.

L'utilisation des chiens à des fins médicales soulève des questions éthiques, notamment en ce qui concerne le bien-être des animaux. Certains s'inquiètent du stress potentiel pour les chiens lié à des tâches de détection répétitives. De plus, leur utilisation peut poser des problèmes logistiques et d'hygiène, notamment dans les chambres d'hôpital.

Bien que la plupart des études s'accordent à dire que le coût des tests biologiques est plus élevé, l'entraînement et le maintien des chiens de détection, ainsi que la mise en œuvre de programmes de détection canine, peuvent être coûteux. Les coûts associés à l'utilisation continue des chiens, y compris les soins vétérinaires et le logement, peuvent également être significatifs.

Bien que les chiens aient une capacité olfactive impressionnante, leur utilisation dans le domaine médical nécessite une précision élevée. Les chiens peuvent parfois être influencés par des facteurs extérieurs, ce qui peut affecter leur performance. De plus,

un chien n'est pas une machine qui peut fonctionner 24 h/24, il a besoin de repos ainsi que son maître-chien.

En juillet 2022, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) s'est montré favorable au dépistage olfactif canin de la COVID-19 (75).

Le HCSP admet que ce dépistage constitue un outil intéressant, en particulier dans des situations où les prélèvements classiques sont difficiles à réaliser (mais avec une faisabilité et un positionnement à évaluer). Toutefois, le HCSP n'est pas en mesure d'identifier des situations pour lesquelles la détection canine pallierait un besoin de dépistage non couvert par les techniques conventionnelles et ne peut envisager, à ce stade de la pandémie de Covid-19, de recommander son utilisation en dépistage de masse ou en routine. Par conséquent, le HCSP préconise la poursuite des activités de recherche pour mieux positionner cette technologie dans l'arsenal des outils de dépistage des infections émergentes à venir. Ces recherches pourraient éventuellement ouvrir la voie à l'utilisation de biocapteurs ou de "nez électroniques" à l'avenir, offrant ainsi une alternative à l'utilisation d'animaux.

Les nez électroniques sont des dispositifs qui utilisent un ensemble de capteurs à large spectre constitués de surfaces sensibles et d'un transducteur. L'ensemble de capteurs identifie l'odeur analysée et la compare à une base de données créée à partir d'odeurs connues. Au cours d'une étude de 2020, 219 participants ont respiré dans le nez électronique pendant cinq minutes pour détecter la COVID-19. La sensibilité était de 86 % et la VPN de 92 % (76). En 2022, une étude a utilisé un nez électronique pour analyser COV dans l'espace de tête des urines de 65 individus symptomatiques et positifs au SARS-CoV-2, comparés à 65 individus asymptomatiques et négatifs. La sensibilité était de de 92 % et une spécificité de 89 % (77).

L'étude de 2021 de Jendry (16) souligne que, « malgré des résultats prometteurs, l'utilisation de chiens détecteurs en médecine humaine est encore limitée. Les professionnels de santé préfèrent les méthodes diagnostiques standard, bien que les chiens puissent atteindre des taux de précision comparables, voire supérieurs. Les nez électroniques détectent entre 100 et 400 ppb (parties par milliard), tandis que les chiens détectent des concentrations inférieures à 0,001 ppb. Les chiens nécessitent un entraînement continu et peuvent être affectés par des facteurs tels que le conditionnement olfactif inadéquat ou le manque de motivation. Les études varient également en termes de conception expérimentale et de méthode d'échantillonnage, compliquant l'évaluation des résultats.

Malgré ces défis, les avantages de la méthode canine sont nombreux : non-invasivité, rapidité, coût, mobilité, haute sensibilité et spécificité, sécurité, simplicité de l'échantillonnage et facilité de stockage des échantillons. Cette méthode a un potentiel prometteur, en particulier dans les pays à ressources limitées ou pour le dépistage de masse. Pour une acceptation plus large, il est nécessaire de standardiser la formation, d'assurer la reproductibilité et d'obtenir une certification officielle. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour développer un système standardisé pour la détection olfactive canine de diverses maladies humaines. »

Forces et limites de l'étude

Au cours de la période de formation, plusieurs défis ont émergé, impactant divers aspects de l'entraînement des chiens détecteurs. Les tests PCR et antigéniques ont soulevé des questionnements concernant leur fiabilité, notamment en raison de la possibilité de faux-positifs et de faux-négatifs, ou de tests réalisés trop précocement,

nécessitant ainsi une vigilance accrue. Il était impératif d'être certain du statut des prélèvements utilisés pour l'entraînement, en recourant à un "test gold standard", c'est-à-dire un test ayant une sensibilité et une spécificité de 100 %. Toutefois, il était important de noter que le test par RT-PCR, comme d'autres tests de détection du virus, n'était pas infaillible ce qui laissait subsister un doute sur la nature des prélèvements utilisés.

Un des principaux défis était le déficit de ressources financières et humaines, ainsi que le nombre limité de chiens disponibles. Comme mentionné précédemment, sept chiens étaient prévus pour l'étude, mais les maîtres-chiens, en dehors de ceux de la protection civile, étaient présents sur une base de volontariat et n'ont pas pu se libérer aux contraintes de temps pour l'étude.

Des difficultés liées à la manipulation des équipements, telles que le nettoyage des cônes et la préparation des lignes, ont été soulignées, ajoutant une contrainte de temps, notamment en raison d'un nombre limité de personnel.

L'analyse des odeurs dans un contexte médical est un domaine relativement récent et diversifié, avec de nombreuses preuves de concept utilisant des chiens de détection ou la GC-MS. Fait intéressant, une étude bibliographique souligne la variation importante des résultats de la détection canine dans la santé. Notamment, la seule étude sur la maladie de Parkinson a été répétée avec une cohorte de patients augmentée et a donné des résultats contradictoires par rapport à l'étude initiale. De plus, cette même étude met en évidence le manque de normalisation dans les protocoles de collecte d'échantillons pour les études utilisant à la fois les chiens et la GC-MS, ainsi que la conservation des échantillons (78). Ce domaine de recherche étant récent, il est difficile d'établir des protocoles sans erreurs, par exemple, dans

notre cas nous ne savions pas si les compresses placées dans le congélateur seraient encore efficaces lors de leur utilisation.

Des facteurs externes, comme la période de chaleur de la chienne Madyson, ont potentiellement perturbé l'efficacité des mâles Leader et Maze. De plus, les variations des conditions environnementales, particulièrement les températures élevées en été, sont susceptibles d'avoir une incidence sur les performances des chiens en diminuant leur capacité de concentration. La période sans travail des chiens pendant leur mission de recherche de corps pendant les séismes de février 2023 en Turquie a souligné l'importance d'une planification stratégique pour maintenir la cohérence de l'entraînement. Malheureusement, nous n'avons pas consigné les dates de détection des chiens, ce qui nous a empêchés de vérifier si les périodes de chaleur ou les heures de travail ont eu une incidence sur leur capacité de détection. De plus, nous n'avons pas pu étudier le critère de fatigabilité, notamment lorsque les chiens ont effectué plusieurs passages au cours de la journée.

Un autre problème à souligner est que la quasi-totalité des échantillons provenait du même centre. Cela peut introduire un biais de sélection, également appelé biais de centre. Ce biais peut fausser les résultats de l'étude car les caractéristiques des patients dans ce centre peuvent différer de manière significative de celles des patients dans d'autres centres.

Un des points forts de notre étude réside dans le nombre élevé d'échantillons utilisés. De plus, chaque échantillon n'a été présenté qu'une seule fois à chaque chien, contrairement à certaines études qui réutilisent le même échantillon pour les chiens. De même, tandis que d'autres études prélèvent plusieurs échantillons sur un même patient, dans notre étude, un échantillon correspond à un individu unique.

5. Conclusion

La COVID-19, causée par le SARS-CoV-2, a émergé en Chine fin 2019, devenant rapidement une pandémie mondiale. Les symptômes apparaissent après la réplication virale, rendant la détection précoce cruciale. Les tests, comme la RT-PCR, sont essentiels, mais ont des limites, surtout dans un contexte de dépistage de masse. Bien que les tests canins ne remplacent pas la RT-PCR, ils pourraient être un outil rapide et efficace, en particulier pour un dépistage répétable facilement et indolore.

Notre étude visait à évaluer l'efficacité de la détection olfactive canine du SARS-CoV-2 en utilisant des compresses imprégnées de sueur axillaire, en double aveugle. Trois chiens ont été mobilisés pour analyser 900 échantillons chacun, disposés sur un alignement de 5 cônes de détection, répartis de façon aléatoire. Les résultats de la détection canine ont été comparés au statut virologique confirmé par test PCR ou antigénique en laboratoire chez les volontaires. Nous avons observé une sensibilité de 87 %, une spécificité de 90 %, une valeur prédictive positive de 88% et une valeur prédictive négative de 89 %. Ces résultats suggèrent que notre processus de formation pour la détection canine du SARS-CoV-2, aussi appelé créancement, permettrait aux chiens de distinguer les personnes positives des personnes négatives à partir d'échantillons de sueur axillaire.

Parallèlement, nous avons investigué sur les facteurs pouvant influencer la détection olfactive canine. Il est ressorti que l'allaitement, la chimiothérapie, le type de vaccin, ainsi que les symptômes tels que la rhinite et la fatigue peuvent avoir un impact sur la détection de la COVID-19 par les chiens.

Des études complémentaires pourraient explorer la possibilité d'une détection directe chez l'individu, en vue d'une mise en œuvre lors d'événements de grande ampleur tels que les aéroports, les concerts, les EHPAD ou les entreprises. Une collaboration entre

la médecine générale de ville et l'organisme responsable des équipes cynophiles constituerait un avantage supplémentaire pour un dépistage de masse rapide et précoce d'une maladie émergente. Par exemple, si le généraliste est informé qu'un de ses patients est positif dans l'EHPAD, il pourrait isoler plus rapidement les individus marqués par le chien.

De plus, si le chien parvient à détecter la COVID-19, il est envisageable qu'avec un entraînement approprié, il puisse être capable de détecter d'autres agents pathogènes.

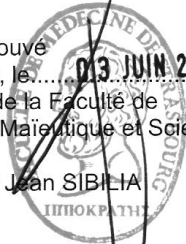
VU

Strasbourg, le.....30.05.2024.....
Le président du jury de thèse

Professeur.....Y. HANSMANN

Professeur Yves HANSMANN
PU-PH Chef de Pôle GMD
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Nouvel Hôpital Civil
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales - UF 2401
Tél. : 03 69 55 05 45 - Fax : 03 69 55 18 36
Email : yves.hansmann@chru-strasbourg.fr
N° RPPS : 10002435294

VU et approuvé
Strasbourg, le.....03 JUIN 2024.....
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



Références bibliographiques

1. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [Cité 2 janv 2023]. COVID-19 Map. Disponible sur : <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. Mai 2020;26(5):672-5.
3. Gardner BJ, Kilpatrick AM. Contact tracing efficiency, transmission heterogeneity, and accelerating COVID-19 epidemics. *PLOS Comput Biol*. 17 juin 2021 ;17(6):e1009122.
4. Haute Autorité de Santé. Méta-analyse de l'utilisation de la RT-PCR sur des échantillons de salive pour le diagnostic de la COVID-19. Paris : Haute Autorité de Santé; 2021. Disponible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/meta-analyse_rt-pcr_salive_vd.pdf
5. Les prélèvements nasopharyngés ne sont pas sans risque – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/les-prelevements-nasopharynges-ne-sont-pas-sans-risque/>
6. Kanji JN, Zelyas N, MacDonald C, Pabbaraju K, Khan MN, Prasad A, et al. False negative rate of COVID-19 PCR testing: a discordant testing analysis. *Virol J*. 9 janv 2021;18:13.
7. Afzal A. Molecular diagnostic technologies for COVID-19 : Limitations and challenges. *J Adv Res*. 1 nov 2020;26:149-59.

8. Indelicato AM, Mohamed ZH, Dewan MJ, Morley CP. Rapid Antigen Test Sensitivity for Asymptomatic COVID-19 Screening. *Primer Peer-Rev Rep Med Educ Res.* 22 juin 2022;6:18.
9. Gostic K, Gomez AC, Mummah RO, Kucharski AJ, Lloyd-Smith JO. Estimated effectiveness of symptom and risk screening to prevent the spread of COVID-19. *eLife.* 9:e55570.
10. Angle C, Waggoner LP, Ferrando A, Haney P, Passler T. Canine Detection of the Volatilome: A Review of Implications for Pathogen and Disease Detection. *Front Vet Sci.* 2016;3:47.
11. Abd El Qader A, Lieberman D, Shemer Avni Y, Svobodin N, Lazarovitch T, Sagi O, et al. Volatile organic compounds generated by cultures of bacteria and viruses associated with respiratory infections. *Biomed Chromatogr BMC.* déc 2015;29(12):1783-90.
12. ten Hagen NA, Twele F, Meller S, Jendry P, Schulz C, von Köckritz-Blickwede M, et al. Discrimination of SARS-CoV-2 Infections From Other Viral Respiratory Infections by Scent Detection Dogs. *Front Med [Internet].* 2021 [cité 2 janv 2023];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.749588>
13. Hag-Ali M, AlShamsi AS, Boeijen L, Mahmmod Y, Manzoor R, Rutten H, et al. The detection dogs test is more sensitive than real-time PCR in screening for SARS-CoV-2. *Commun Biol.* 3 juin 2021;4(1):686.
14. KROELY Aude L'olfaction chez le chien de sauvetage : conséquences pratiques chez les chiens de recherche en décombres et en avalanches [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.elitek9canin.com/wp-content/uploads/2016/02/2011lyon060.pdf>

15. Muzzin Q. Détection du SARS-CoV2 par l'olfaction canine: mise en place et application du projet. 2022.
16. Jendry P, Twele F, Meller S, Osterhaus ADME, Schalke E, Volk HA. Canine olfactory detection and its relevance to medical detection. *BMC Infect Dis.* 19 août 2021;21(1):838.
17. Grandjean D, Julien C, Gallet C, Blondot M. Détection olfactive canine de la COVID-19. Le chien au service de la santé humaine. *Médecine Catastr Urgences Collect.* mars 2022;6(1):59-63.
18. Demuliere Y. Les équipes cynotechniques sapeurs-pompiers de France : recensement national des moyens humains et matériels. Val-de-Marne: École nationale vétérinaire d'Alfort; 2008. 1 vol. (149 p.).
19. Joulia D, Berthier C. Les Sens en éveil : La chimie des odeurs et des saveurs. Paris : Fondation de la Maison de la Chimie; 2013. Disponible sur : https://www.mediachimie.org/sites/default/files/sens_p145.pdf
20. Meierhenrich U, Golebiowski J, Cabrol-Bass D. De la molécule à l'odeur Les bases moléculaires des premières étapes de l'olfaction.
21. Les composés organiques volatils. Paris : Observatoire régional de santé Île-de-France; 2007. Disponible sur : https://www.ors-idf.org/fileadmin/DataStorageKit/ORS/Etudes/2007/Etude2007_1/rapport_cov_final_1_.pdf
22. Hache F. Chiens de détection olfactive de la COVID-19: élaboration et traitement d'une enquête pré-déploiement auprès du grand public. 2022.
23. Stéphane B. La spectrométrie de masse en couplage avec la chromatographie en phase gazeuse. Lavoisier; 2009. 211 p.
24. Phillips M. Method for the collection and assay of volatile organic compounds in breath. *Anal Biochem.* 1 mai 1997;247(2):272-8.

25. Gallagher M, Wysocki CJ, Leyden JJ, Spielman AI, Sun X, Preti G. Analyses of volatile organic compounds from human skin. *Br J Dermatol.* sept 2008;159(4):780-91.
26. de Lacy Costello B, Amann A, Al-Kateb H, Flynn C, Filipiak W, Khalid T, et al. A review of the volatiles from the healthy human body. *J Breath Res.* mars 2014;8(1):014001.
27. Drabińska N, Flynn C, Ratcliffe N, Belluomo I, Myridakis A, Gould O, et al. A literature survey of all volatiles from healthy human breath and bodily fluids: the human volatilome. *J Breath Res.* 21 avr 2021;15(3).
28. Janfaza S, Khorsand B, Nikkhah M, Zahiri J. Digging deeper into volatile organic compounds associated with cancer. *Biol Methods Protoc.* 27 nov 2019;4(1):bpz014.
29. Wang Y, Hu Y, Wang D, Yu K, Wang L, Zou Y, et al. The analysis of volatile organic compounds biomarkers for lung cancer in exhaled breath, tissues and cell lines. *Cancer Biomark Sect Dis Markers.* 2012;11(4):129-37.
30. Mazzatenta A, Pokorski M, Sartucci F, Domenici L, Di Giulio C. Volatile organic compounds (VOCs) fingerprint of Alzheimer's disease. *Respir Physiol Neurobiol.* avr 2015;209:81-4.
31. Sinclair E, Walton-Doyle C, Sarkar D, Hollywood KA, Milne J, Lim SH, et al. Validating Differential Volatilome Profiles in Parkinson's Disease. *ACS Cent Sci.* 24 févr 2021;7(2):300-6.
32. Jankowski R. Virus et épidémies virales dans la théorie métabolique de l'évolution. *Ann Francaises Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale.* sept 2020;137(4):275-9.
33. Bos LDJ, Sterk PJ, Schultz MJ. Volatile Metabolites of Pathogens: A Systematic Review. *PLOS Pathog.* 9 mai 2013;9(5):e1003311.

34. Ulanowska A, Kowalkowski T, Hryniewicz K, Jackowski M, Buszewski B. Determination of volatile organic compounds in human breath for *Helicobacter pylori* detection by SPME-GC/MS. *Biomed Chromatogr BMC*. mars 2011;25(3):391-7.
35. Amann A, Costello B de L, Miekisch W, Schubert J, Buszewski B, Pleil J, et al. The human volatilome: volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath, skin emanations, urine, feces and saliva. *J Breath Res*. sept 2014;8(3):034001.
36. Schivo M, Aksenov AA, Linderholm AL, McCartney MM, Simmons J, Harper RW, et al. Volatile emanations from in vitro airway cells infected with human rhinovirus. *J Breath Res*. sept 2014;8(3):037110.
37. Aksenov AA, Sandrock CE, Zhao W, Sankaran S, Schivo M, Harper R, et al. Cellular Scent of Influenza Virus Infection. *Chembiochem Eur J Chem Biol*. 5 mai 2014;15(7):1040-8.
38. Grassin-Delyle S, Roquencourt C, Moine P, Saffroy G, Carn S, Heming N, et al. Metabolomics of exhaled breath in critically ill COVID-19 patients: A pilot study. *EBioMedicine*. janv 2021;63:103154.
39. Berna AZ, Akaho EH, Harris RM, Congdon M, Korn E, Neher S, et al. Reproducible Breath Metabolite Changes in Children with SARS-CoV-2 Infection. *ACS Infect Dis*. 10 sept 2021;7(9):2596-603.
40. Cerreta MM, Furton KG. An assessment of detection canine alerts using flowers that release methyl benzoate, the cocaine odorant, and an evaluation of their behavior in terms of the VOCs produced. *Forensic Sci Int*. juin 2015;251:107-14.
41. Walker DB, Walker JC, Cavnar PJ, Taylor JL, Pickel DH, Hall SB, et al. Naturalistic quantification of canine olfactory sensitivity. *Appl Anim Behav Sci*. 2006;97:241-54.

42. Elliker KR, Sommerville BA, Broom DM, Neal DE, Armstrong S, Williams HC. Key considerations for the experimental training and evaluation of cancer odour detection dogs: lessons learnt from a double-blind, controlled trial of prostate cancer detection. *BMC Urol.* 27 févr 2014;14(1):22.
43. Taverna G, Tidu L, Grizzi F, Torri V, Mandressi A, Sardella P, et al. Olfactory system of highly trained dogs detects prostate cancer in urine samples. *J Urol.* avr 2015;193(4):1382-7.
44. Sarkis R, Khazen J, Issa M, Khazzaka A, Hilal G, Grandjean D. Dépistage du cancer colorectal par détection olfactive canine. *J Chir Viscérale.* 1 sept 2017;154:22.
45. Feil C, Staib F, Berger MR, Stein T, Schmidtman I, Forster A, et al. Sniffer dogs can identify lung cancer patients from breath and urine samples. *BMC Cancer.* 13 août 2021;21(1):917.
46. Bomers MK, Agtmael MA van, Luik H, Veen MC van, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Smulders YM. Using a dog's superior olfactory sensitivity to identify *Clostridium difficile* in stools and patients: proof of principle study. *BMJ.* 13 déc 2012;345:e7396.
47. Bomers MK, van Agtmael MA, Luik H, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Smulders YM. A detection dog to identify patients with *Clostridium difficile* infection during a hospital outbreak. *J Infect.* nov 2014;69(5):456-61.
48. Maurer M, McCulloch M, Willey AM, Hirsch W, Dewey D. Detection of Bacteriuria by Canine Olfaction. *Open Forum Infect Dis.* 1 avr 2016;3(2):ofw051.
49. Guest C, Pinder M, Doggett M, Squires C, Affara M, Kandeh B, et al. Trained dogs identify people with malaria parasites by their odour. *Lancet Infect Dis.* juin 2019;19(6):578-80.
50. Communiqué de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie vétérinaire de France : Test olfactif de dépistage de la Covid-19 utilisant des chiens entraînés –

Académie nationale de médecine Aout 2020. Une institution dans son temps [Internet]. [cité 14 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/test-olfactif-de-depistage-de-la-covid-19-utilisant-des-chiens-entraines/>

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

52. Callewaert C, Pezavant M, Vandaele R, Meeus B, Vankrunkelsven E, Van Goethem P, et al. Sniffing out safety: canine detection and identification of SARS-CoV-2 infection from armpit sweat. *Front Med* [Internet]. 19 sept 2023 [cité 1 juin 2024];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1185779>

53. Vesga O, Valencia AF, Mira A, Ossa F, Ocampo E, Agudelo M, et al. Dog Savior: Immediate Scent-Detection of SARS-COV-2 by Trained Dogs [Internet]. *bioRxiv*; 2020 [cité 3 mars 2023]. p. 2020.06.17.158105. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.17.158105v1>

54. Vesga O, Agudelo M, Valencia-Jaramillo AF, Mira-Montoya A, Ossa-Ospina F, Ocampo E, et al. Highly sensitive scent-detection of COVID-19 patients in vivo by trained dogs. *PLOS ONE*. 29 sept 2021;16(9):e0257474.

55. Jendryny P, Schulz C, Twele F, Meller S, von Köckritz-Blickwede M, Osterhaus ADME, et al. Scent dog identification of samples from COVID-19 patients – a pilot study. *BMC Infect Dis*. 23 juill 2020;20(1):536.

56. Jendryny P, Twele F, Meller S, Schulz C, von Köckritz-Blickwede M, Osterhaus ADME, et al. Scent dog identification of SARS-CoV-2 infections in different body fluids. *BMC Infect Dis*. 27 juill 2021;21(1):707.

57. Grandjean D, Elie C, Gallet C, Julien C, Roger V, Desquilbet L, et al. Diagnostic Accuracy of Non-Invasive Detection of Sars-Cov-2 Infection by Canine Olfaction

[Internet]. medRxiv; 2022 [cité 3 mars 2023]. p. 2022.03.07.22271219. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.07.22271219v1>

58. Grandjean D, Gallet C, Julien C, Sarkis R, Muzzin Q, Roger V, et al. Identifying SARS-COV-2 infected patients through canine olfactive detection on axillary sweat samples; study of observed sensitivities and specificities within a group of trained dogs. PLOS ONE. 14 févr 2022;17(2):e0262631.

59. Wurtz N, Lacoste A, La Scola B. Real-time detection of Covid-19 positive persons using sniffer dog. Infect Dis. 4 mai 2022;54(5):384-6.

60. Devillier P, Gallet C, Salvator H, Lecoq-Julien C, Naline E, Roisse D, et al. Biomedical detection dogs for the identification of SARS-CoV-2 infections from axillary sweat and breath samples**. J Breath Res. avr 2022;16(3):037101.

61. Guest C, Dewhirst SY, Lindsay SW, Allen DJ, Aziz S, Baerenbold O, et al. Using trained dogs and organic semi-conducting sensors to identify asymptomatic and mild SARS-CoV-2 infections: an observational study. J Travel Med. 1 avr 2022;29(3):taac043.

62. Maurer M, Seto T, Guest C, Somal A, Julian C. Detection of SARS-CoV-2 by Canine Olfaction: A Pilot Study. Open Forum Infect Dis. juill 2022;9(7):ofac226.

63. Eskandari E, Ahmadi Marzaleh M, Roudgari H, Hamidi Farahani R, Nezami-Asl A, Laripour R, et al. Sniffer dogs as a screening/diagnostic tool for COVID-19: a proof of concept study. BMC Infect Dis. 5 mars 2021;21(1):243.

64. Riad Sarkis et al. New method of screening for COVID-19 disease using sniffer dogs and scents from axillary sweat samples. J Public Health Oxf Engl [Internet]. 3 juill 2022 [cité 9 mars 2023];44(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34164680/>

65. Guyot Hugues et al. Le flair des chiens pour détecter l'infection au SARS-CoV-2 chez l'Homme : une méthode au poil en Belgique ? 20 juin 2021 [cité 9 mars 2023]; Disponible sur: <https://matheo.uliege.be/handle/2268.2/12286>
66. Vlachová IngL, Hotový G, Šlechta IngJ, Váňa IngR, Vokřálová BcM, Zeman MgrJ. Olfactory detection of human odorant signatures in Covid patients by trained dogs [Internet]. Public and Global Health; 2021 juill [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.07.12.21258827>
67. Maia R de CC, Alves LC, Silva JES da, Czyba FR, Pereira JA, Soistier V, et al. Canine Olfactory Detection of SARS-COV2-Infected Patients: A One Health Approach. Front Public Health [Internet]. 2021 [cité 9 mars 2023];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.647903>
68. Chaber AL, Hazel S, Matthews B, Withers A, Alvergnat G, Grandjean D, et al. Evaluation of canine detection of COVID-19 infected individuals under controlled settings. Transbound Emerg Dis. 2022;69(5):e1951-8.
69. Frontiers | Sniffing out safety: canine detection and identification of SARS-CoV-2 infection from armpit sweat [Internet]. [cité 6 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1185779/full>
70. Mancilla-Tapia JM, Lozano-Esparza V, Orduña A, Osuna-Chávez RF, Robles-Zepeda RE, Maldonado-Cabrera B, et al. Dogs Detecting COVID-19 From Sweat and Saliva of Positive People: A Field Experience in Mexico. Front Med [Internet]. 2022 [cité 29 janv 2024];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.837053>
71. Communiqué de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie vétérinaire de France 28 août 2020. Test olfactif de dépistage de la Covid.

72. Goux E. L'olfaction canine dans le diagnostic de cancer : exemple de dépistage de cancer du sein [Internet]. Disponible sur: https://www2.vetagro-sup.fr/bib/fondoc/th_sout/dl.php?file=2019lyon055.pdf
73. Gallais F. Étude fonctionnelle de l'immunité adaptative post-infectieuse et post-vaccinale dirigée contre le SARS-CoV-2.
74. Sarkis R, Lichaa A, Mjaess G, Saliba M, Selman C, Lecoq-Julien C, et al. New method of screening for COVID-19 disease using sniffer dogs and scents from axillary sweat samples. *J Public Health Oxf Engl*. 7 mars 2022;44(1):e36-41.
75. HCSP. Dépistage olfactif canin dans la stratégie de dépistage de l'infection à SARS-CoV-2 [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris : Haut Conseil de la Santé Publique; 2022 juill [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1250>
76. Wintjens AGWE, Hintzen KFH, Engelen SME, Lubbers T, Savelkoul PHM, Wesseling G, et al. Applying the electronic nose for pre-operative SARS-CoV-2 screening. *Surg Endosc*. déc 2021;35(12):6671-8.
77. Boeselt T, Terhorst P, Kroenig J, Nell C, Spielmanns M, Heers H, et al. Pilot Study on Non-Invasive Diagnostics of Volatile Organic Compounds over Urine from COVID-19 Patients. *Arch Clin Biomed Res* [Internet]. 2022 [cité 22 févr 2023];06(01). Disponible sur : <https://www.fortunejournals.com/abstract/pilot-study-on-noninvasive-diagnostics-of-volatile-organic-compounds-over-urine-from-covid19-patients-2833.html>
78. Maidodou L, Clarot I, Leemans M, Fromantin I, Marchioni E, Steyer D. Unraveling the potential of breath and sweat VOC capture devices for human disease detection: a systematic-like review of canine olfaction and GC-MS analysis. *Front Chem*. 1 nov 2023;11:1282450.

Annexes

Annexe 1



Découverte d'une contamination par la Covid-19 d'une personne grâce à la détection olfactive du chien

Avec la collaboration des différents partenaires, sous l'égide de l'Etablissement de Santé de Référence de la Zone de Défense et de Sécurité EST que sont les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, nous vous remercions de participer à cette étude.

Depuis le début de cette pandémie, la recherche de la contamination d'une personne s'effectue par le dépistage avec un prélèvement dans le nez.

Parallèlement, en France et dans d'autres pays, la détection olfactive par un chien formé d'une personne contaminée au Covid-19 par un prélèvement de sueur axillaire sur une compresse a été validée par plusieurs études scientifiques.

Toutes les données collectées par votre laboratoire et les résultats seront anonymes. Pour cette étude, nous n'aurons aucun accès à votre identité. Toutes les données sensibles resteront aux laboratoires.

Tout en corroborant ces études, nous vous proposons, en nous accordant 2 minutes de votre temps, de passer à une étape supplémentaire, la détection directe, en condition de vie de tous les jours, sur vous-même, et toujours grâce à l'odorat hypersensible du chien qui va sentir les composés organiques volatils liés à la Covid-19, « l'odeur » du virus que vous produisez.

J'accepte que mes échantillons de sueurs soient utilisés pour cette étude et que les données non personnelles et mes résultats des tests, toujours de façon anonyme, servent à cette étude et à des publications scientifiques.

PERSONNE MAJEURE UNIQUEMENT

Date du jour :/...../.....

Nom du patient (LISIBLE) :

Prénom du patient (LISIBLE) :

Date de naissance du patient :/...../.....

Signature

Code d'anonymat
AH1125

Personne recueillant le consentement : Lili Yann AnLa Lauri Fred Steph Alex
 Chri Edith Maria Aynur Amand Samia Char
 Laura Sophie Maud Anton Zoé

Sinon, Nom et Prénom :

Signature



**Détection olfactive canine
Contamination Covid-19
(Données déclarées par le patient)**

Code d'anonymat
AH1125

Date du jour :/...../202...

Âge : ans

Sexe : Homme

Femme → Date dernières règles :/...../202... , si absence, car

→ Allaitement en cours : Non Oui

Pilule progestative

Ménopausée

Enceinte

Retour de couches

Motif du dépistage d'aujourd'hui ?

Symptomatique

Cas contact

Besoin administratif ou personnel

Date du début de ces symptômes ou du contact :/...../202...

Symptômes

Perte d'odorat

Perte du goût

Difficultés respiratoires

Toux

Fièvre

Diarrhées

Fatigue

Céphalées

Courbatures, douleurs musculaires

Maux de gorge/rhinite

Autre(s) :

Combien de vaccins anti-Covid avez-vous reçu (rappel inclus) ? : 0 1 2 3 4 5

Date de la dernière injection de vaccin anti-Covid :/...../202...

Nom du dernier vaccin :

Combien de fois avez-vous eu la Covid ?

0 1 2 3

Date de la dernière infection Covid :/...../202...

Antécédents

Hypertension artérielle

Diabète

Surpoids

Fumeur

Prise de drogues

Maladie respiratoire chronique

Maladie cardiaque chronique

Dialyse rénale en cours

Drépanocytose

Ablation de la rate

Cirrhose du foie

Transplantation

Cancer en cours de traitement

Immunodéprimé

Maladie neurologique sévère

Trisomie/retard mental

Démence(s)

Médicaments pris actuellement ou acte réalisé récemment

Antibiotique (7 dernières jours) Spray pour le nez (7 dernières jours) Anti-inflammatoire/douleur

Médicaments chroniques pour le cœur, l'hypertension

Traitement pour la thyroïde Chimiothérapie en cours

Anesthésie générale (7 dernières jours) Scintigraphie (7 dernières jours)

Zone de Défense et de Sécurité EST
Cellule SSE - NRBCE
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg · ESR 67

Mme DEUTSCH Emmanuelle, CS
Dr BERNA Christophe, Médecin
Tel : 03 69 55 31 15 ou 33 77
celluleSSE-NRBCE@chru-strasbourg.fr

Annexe 2

Chiens pour l'étude

- **Leader**, King Amazing, Au Cœur du Verdon Berger australien, mâle entier, né le 01/04/2015,
 - Chien de recherche en questage validé CYNO 1 Protection Civile
 - Chien de recherche en décombres validé CYNO 1 Protection Civile
 - Chien en formation en détection olfactive depuis juillet 2021
- **Madyson**, Crazy Dream, The Touch Of Madness, Berger australien, femelle, née le 14/07/2016,
 - Chien de recherche en questage en formation
 - Chien de recherche en pistage en formation
 - Chien de recherche en décombres en formation
 - Chien de détection de punaise de lit depuis octobre 2023
 - Chien en formation en détection olfactive depuis juillet 2021
- **Malou**, Obama, Des Loups Boutins, Berger belge Malinois, mâle entier, né le 01/02/2018,
 - Chien de recherche en questage validé CYNO 1 Protection Civile
 - Chien de recherche en décombres validé CYNO 1 Protection Civile
 - Chien de recherche en pistage décombres validé CYNO 0 Protection Civile
 - Chien de détection de punaise de lit depuis octobre 2023
 - Chien en formation en détection olfactive depuis juillet 2021

DÉCLARATION 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 : FEDI Prénom : Alexandre

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 :

[Signature]
A Strasbourg, le 31/05/2024

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

RÉSUMÉ :

Introduction. La COVID-19, causée par le virus SARS-CoV-2 a émergé en décembre 2019, provoquant une pandémie mondiale. Pour limiter sa propagation, l'identification des cas positifs a été un enjeu majeur de santé publique. Les tests de détection tels que la RT-PCR sont précis mais invasifs et pas toujours accessibles rapidement, ce qui rend difficile leur utilisation dans un dépistage de masse. La détection olfactive canine s'est avérée une méthode prometteuse pour le dépistage rapide et non invasif. Notre objectif principal est d'évaluer la capacité de détection olfactive canine du SARS-CoV-2 sur échantillons de sueur axillaire. Dans un objectif secondaire, nous cherchons également à identifier des facteurs pouvant perturber l'odorat canin.

Matériel et méthode. De janvier à juillet 2022, des échantillons de sueurs axillaires ont été prélevés chez des volontaires majeurs effectuant dans le même temps un test de détection du SARS-CoV-2 par RT-PCR ou antigénique. Les chiens ont été entraînés à identifier des compresses de sueur axillaire positives parmi les négatives. Ce processus de formation, appelé créancement, consistait à détecter l'odeur du SARS-CoV-2 et s'est déroulé en trois niveaux de complexité croissante. L'étude, menée en double aveugle, a impliqué 3 chiens, chacun analysant les 900 échantillons disposés aléatoirement en lignes de 5 cônes. Les résultats des chiens ont été comparés à ceux des tests PCR et antigéniques du laboratoire.

Résultats. Les performances diagnostiques des chiens ont montré une sensibilité de 87 %, une spécificité de 90 %, une valeur prédictive positive de 88 % et une valeur prédictive négative de 89 %. Certains facteurs, comme l'allaitement, la chimiothérapie, le type de vaccin, la rhinite et la fatigue, ont été identifiés comme pouvant influencer la détection olfactive.

Discussion. Les résultats corroborent ceux d'études antérieures, confirmant la capacité des chiens à différencier les échantillons de sueur axillaire positifs et négatifs pour le SARS-CoV-2 après une formation adéquate. Le protocole de formation développé dans cette étude est reproductible et pourrait être appliqué à d'autres chiens. La détection canine en direct au laboratoire et ensuite dans des situations réelles tels que les EHPAD, entreprises, et aéroports pourrait faire l'objet d'études complémentaires pour évaluer l'efficacité des chiens dans le dépistage de masse.

Conclusion. La détection olfactive canine offre une méthode rapide, non invasive et prometteuse pour le dépistage de la COVID-19, et semble particulièrement adaptée pour des dépistages de masse. Bien que les tests canins ne remplacent pas les tests RT-PCR, ils peuvent compléter les stratégies de dépistage existantes, en particulier dans les contextes où des résultats rapides sont nécessaires.

Rubrique de classement : Médecine générale

Mots-clés : COVID-19, SARS-CoV-2, détection olfactive, chiens, dépistage, sueurs

Président : Professeur HANSMANN Yves

Assesseurs : Professeur FAFI-KREMER Samira
Docteur BERNA Christophe
Docteur CORNET Céline (médecin généraliste)

Adresse de l'auteur : 41 route du polygone 67100 Strasbourg