

Avis n° 2021.0005/AC/SEAP du 22 janvier 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement salivaire

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 22 janvier 2021,

Vu l'avis n°2020.0020/AC/SEAP du 6 mars 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection du génome du coronavirus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification ;

Vu l'avis n° 2020.0045/AC/SEAP du 7 août 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la prise en charge dérogatoire de la détection du génome du SARS-CoV-2 par amplification génique sur prélèvement salivaire en application de l'article L. 165-1-1 du code de la sécurité sociale ;

Vu l'avis n° 2020.0047/AC/SEAP du 18 septembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement salivaire ;

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

La Haute Autorité de santé a donné le 18 septembre 2020 un avis favorable au remboursement de la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement salivaire dans l'indication de diagnostic des patients symptomatiques non hospitalisés jusqu'à 7 jours après apparition des symptômes, en orientant de préférence les patients vulnérables vers le prélèvement salivaire, tout particulièrement lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficile voire impossible à réaliser. En revanche, compte tenu des données alors disponibles rapportant une très faible sensibilité, le recours à la détection du génome du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement salivaire n'était pas indiqué en situation de dépistage pour les personnes asymptomatiques.

Cet avis étant susceptible d'être modifié en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, un état des lieux des positions d'organismes et d'institutions françaises, d'agences internationales d'évaluations de technologies de santé et de la littérature scientifique publiée depuis cet avis sur les tests RT-PCR sur prélèvement salivaire a été réalisé en janvier 2021.

Il ressort de cet état des lieux que :

- Les positions publiées depuis mai 2020 par les organismes et institutions françaises (Haut Conseil de Santé Publique, Conseil Scientifique, Centre National de Référence des virus respiratoires dont la grippe, Société Française de Microbiologie et Académie de médecine) sont en accord avec l'avis émis en septembre 2020 par la HAS :
 - le test RT-PCR sur prélèvement salivaire est indiqué en seconde intention chez les patients symptomatiques lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficile ou impossible ; il n'est pas validé chez les personnes asymptomatiques ;
 - le prélèvement salivaire, indolore, est jugé moins invasif (meilleure acceptabilité) mais plus contraignant d'un point de vue analytique que le prélèvement nasopharyngé (pré-traitement requis, risque de contamination de l'échantillon, retard de rendu de résultat) ;
 - Le test de référence mentionné est la détection du génome du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé (prélèvement salivaire non mentionné).

- L'analyse des conclusions des rapports des agences d'évaluation des technologies de santé internationales et les résultats de l'enquête menée en janvier 2021 auprès de ces agences indique que :
 - La technique de référence est la détection du génome du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé avec ou sans prélèvement oropharyngé (aucune mention du prélèvement salivaire) ;
 - La RT-PCR sur prélèvement salivaire est : (i) autorisée au Japon (juin 2020) et aux Etats-Unis (octobre 2020) ou (ii) considérée par l'*European Center for Diseases Control* (eCDC) comme une alternative potentiellement intéressante de seconde intention lorsque le prélèvement nasopharyngé n'est pas possible ou mal toléré ou (iii) considérée comme susceptible d'être intéressante dans certaines populations mais en cours d'évaluation (Australie, Canada, Royaume-Uni, Irlande) ou (iv) non recommandée (Organisation Mondiale de la santé (OMS), *European Network of Health technology Assessment* (EUnetHTA), Allemagne, Italie, Norvège).
- La veille bibliographique a identifié de nombreux essais publiés depuis septembre 2020 (dont plusieurs méta-analyses) estimant les performances diagnostiques du test RT-PCR sur prélèvement salivaire.

Si les positions internationales sur les tests salivaires sont diverses et en général marquées par la prudence, les travaux scientifiques récents offrent de nouvelles perspectives. Compte tenu de l'intérêt potentiel d'un développement de la RT-PCR sur prélèvement salivaire dans la lutte contre l'épidémie de Covid-19, la HAS a ainsi conduit une nouvelle revue systématique et réalisé une méta-analyse des faits publiés qu'elle a complétée par la consultation d'experts réunis en un groupe de travail le 21 janvier 2021 aussi bien pour examiner les questions de performance que pour ouvrir la discussion sur le test de référence.

La méta-analyse réalisée a inclus 64 essais ayant regroupé 18 931 patients présentant 4 520 paires de tests nasopharyngés et/ou salivaires positifs. Le critère de jugement principal choisi est la différence de sensibilité (Se) de détection du Sars-CoV-2 entre les tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés. Les sensibilités respectives des RT-PCR salivaires et nasopharyngés ont également été examinées en tant que critère secondaire.

Tenant compte du caractère imparfait des tests RT-PCR nasopharyngés et salivaires, ces critères de sensibilité ont été estimés en considérant tout positif à l'un ou l'autre de ces prélèvements comme un vrai positif. L'exactitude de ce raisonnement sous-tend i) l'absence de contamination des prélèvements, ii) l'affirmation de la « positivité » de chaque test uniquement en fonction de critères conformes aux recommandations en vigueur (nombre de cycles de RT-PCR \leq 40 notamment) et iii) le recours au même test RT-PCR pour le prélèvement nasopharyngé et le prélèvement salivaire. Enfin, considérer tout résultat positif de RT-PCR comme un vrai positif a pour corollaire de ne pas pouvoir identifier de « faux positifs » : il n'est dès lors pas possible d'estimer la spécificité des tests RT-PCR dans les essais qui ne comparent que les tests RT-PCR entre eux.

La méta-analyse par modèle à effet aléatoire réalisée estime que les tests RT-PCR salivaires pourraient induire, en populations symptomatiques et asymptomatiques confondues, une perte significative de sensibilité de 2 à 11 % s'ils venaient à se substituer aux tests RT-PCR nasopharyngés. Cette estimation est associée à une hétérogénéité majeure de résultats imputables tant à une variabilité inter-essais qu'à une variabilité intra-essai.

Les sensibilités estimées des tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés sont également associées à une hétérogénéité importante. Sous cette réserve, les méta-analyses secondaires réalisées associent les tests RT-PCR salivaires à une sensibilité satisfaisante quoique plus faible que celle des tests RT-PCR nasopharyngés : 85% [82%-88%] et 92% [90%-94%] respectivement – la méta-analyse de la HAS a montré que cette différence était significative statistiquement, les deux intervalles de confiance étant disjoints. Toutefois, la sensibilité ainsi estimée des tests salivaires se révèle supérieure au seuil de 80 % fixé par la HAS dans ses avis précédents sur les tests antigéniques.

Parallèlement, une analyse en sous-groupe présentée dans la méta-analyse publiée début janvier 2021 par Lisboa *et al.* a rapporté des sensibilités de 87% [82%-91%]) pour les patients symptomatiques et de 86% [70%-94%] pour les personnes asymptomatiques.

En accord avec la position du groupe d'experts, la HAS souligne que si les résultats de la méta-analyse valident l'intérêt potentiel du recours au test RT-PCR sur prélèvement salivaire même en l'absence de symptômes, notamment dans des situations nécessitant des tests itératifs, ils n'en demeurent pas moins très hétérogènes, notamment en raison des variabilités du prélèvement salivaire et des kits RT-PCR vis-à-vis de cette matrice.

Par ailleurs, la HAS souligne la nécessité de prendre correctement en compte les contraintes techniques et organisationnelles du test RT-PCR sur prélèvement salivaire, notamment le traitement pré-analytique de l'échantillon et le paramétrage d'une machine pour des tests RT-PCR qui ne sont pas les mêmes que pour les tests RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé. Il n'est donc pas possible de traiter en même temps et sur le même automate des prélèvements salivaires et nasopharyngés, complexifiant ainsi la gestion des échantillons au niveau des laboratoires de biologie médicale.

La HAS rappelle également que la réalisation d'un nombre plus important de tests, compte tenu de la meilleure acceptabilité du test sur prélèvement salivaire, pourrait induire, toutes choses égales par ailleurs, une saturation des capacités de traitement des laboratoires de biologie médicale au niveau des phases pré-analytique (traitement du prélèvement salivaire) et analytique (étape de RT-PCR). Si tel était le cas, l'augmentation des délais de rendu des résultats auraient un impact organisationnel négatif malgré l'augmentation du nombre de tests réalisés.

Ainsi, avant de pouvoir préciser la place des RT-PCR sur prélèvement salivaire dans la stratégie de prise en charge de l'infection à SARS-CoV-2 (et tout particulièrement chez les personnes asymptomatiques), il convient de définir précisément :

- les conditions techniques de réalisation de ce test ;
- les organisations à mettre en place au niveau des laboratoires de biologie médicale, préalablement à tout déploiement à large échelle.

Ces conditions techniques pourront être prochainement précisées en fonction notamment des résultats définitifs des études françaises COVISAL, SALICOV et SAMILCOV. Il conviendra également d'articuler les places respectives des tests RT-PCR sur prélèvement salivaire et des tests antigéniques rapides sur prélèvement nasopharyngé dans la stratégie de prise en charge de l'infection à SARS-CoV-2.

Le présent avis sur la détection du génome viral par RT-PCR sur prélèvement salivaire sera donc complété dès que possible par un autre avis qui détaillera notamment les exigences techniques pour la réalisation de cet acte, ses indications, notamment vis-à-vis des personnes asymptomatiques et sa place dans la stratégie de prise en charge de l'infection à SARS-CoV-2.

Par ailleurs, compte tenu du changement de référence susmentionné et de son impact sur les estimations de spécificités, la HAS considère, par corolaire, qu'il n'est plus nécessaire de contrôler les résultats positifs du test RT-LAMP intégré sur prélèvement salivaire EASYCoV, dans son indication chez les patients symptomatiques pour lesquels le prélèvement nasopharyngé est difficile ou impossible. Pour l'heure, en l'attente de données complémentaires, les indications de ce test restent inchangées.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 22 janvier 2021.

Pour le collège :
La présidente,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé