

Avis n° 2021.0007/AC/SEAP du 10 février 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux modifications des conditions d'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, 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 10 février 2021,

Vu le code de la sécurité sociale, et notamment son article L. 162-1-7 ;

Vu la liste des actes et prestations pour la partie relative aux actes de biologie médicale, telle qu'elle a été définie par la décision de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie du 4 mai 2006, modifiée ;

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 ;

Vu l'arrêté du 25 septembre 2020 portant modification de la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale (inscription de l'acte de prélèvement salivaire dans le cadre de la détection du génome du SARS-CoV-2 par RT PCR) ;

Vu l'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 ;

Vu l'avis des experts sollicités.

ADOpte l'avis suivant :

Au vu de l'évolution des connaissances scientifiques, et après avoir actualisé sa méta-analyse des faits publiés, complétée par la consultation d'experts réunis en un groupe de travail le 04 février 2021, et de l'analyse des résultats non encore publiés des 3 études françaises portant sur les tests RT-PCR sur prélèvement salivaire (COVISAL, SAMILCOV et SALICOV), la Haute Autorité de santé modifie ses deux avis préalables du 18 septembre 2020 et du 22 janvier 2021 relatifs 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.

Le 18 septembre 2020 : la Haute Autorité de santé avait donné 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.

Le 22 janvier 2021 : la HAS a conduit une méta-analyse des faits publiés qu'elle a complétée par la consultation d'un groupe experts réunis le 21 janvier 2021. La HAS a alors considéré que le recours aux tests RT-PCR sur prélèvement salivaire présentait un intérêt même en l'absence de symptômes, notamment dans des situations nécessitant des tests itératifs,

Suite à ces précédents avis, la HAS a actualisé sa méta-analyse (en prenant en considération les nouvelles publications), a tenu compte des résultats non encore publiés des 3 études françaises portant sur les tests RT-PCR sur prélèvement salivaire (COVISAL, SAMILCOV et SALICOV), de la consultation d'acteurs de terrains et de la position du groupe d'experts réuni le 04 février 2021.

In fine, la méta-analyse actualisée a inclus 65 essais ayant regroupé 19 605 patients présentant 4 784 paires de tests nasopharyngés et/ou salivaires positifs. La méta-analyse indique que les tests RT-PCR salivaires pourraient induire, en populations symptomatiques et asymptomatiques confondues, une perte significative de sensibilité de 3 à 13 % 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. 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% [81%-88%] et 92% [90%-94%] respectivement (différence statistiquement significative). 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.

En complément de la méta-analyse, une modélisation de l'impact diagnostique a été réalisée (en prenant une hypothèse du biais maximum) :

- les tests RT-PCR salivaires pourraient induire en population des résultats faussement négatifs auprès de moins de 5 % des sujets testés ; ils disposeraient ainsi d'une valeur prédictive négative (VPN) d'au moins 0,94 (contre une VPN d'au moins 0,98 pour les tests RT-PCR sur prélèvement nasopharyngés) ;
- en population asymptomatique (avec une hypothèse de prévalence SARS-CoV-2+ \leq 10% des sujets testés), la proportion de sujets testés faisant l'objet d'un résultat faussement négatif pourrait augmenter d'environ 1% si les tests RT-PCR salivaires venaient à se substituer aux tests RT-PCR nasopharyngés (1,8 vs 0,6 % des sujets testés) ;
- en population symptomatique (avec une hypothèse de prévalence SARS-CoV-2+ de 10-25 % des sujets testés), cette proportion pourrait augmenter d'environ 2 à 3 % (au plus, 4,5 vs 1,5 % des sujets testés).

D'un point de vue organisationnel, comparativement à la RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé,

- la RT-PCR sur prélèvement salivaire est mieux acceptée par les patients compte tenu de son caractère non invasif ;
- la RT-PCR sur prélèvement salivaire se révèle plus contraignante pour les laboratoires de biologie médicale (plus de contraintes organisationnelles pré-analytiques et analytiques) que la RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé.
- la RT-PCR sur prélèvement salivaire n'est pas plus rapide que sur prélèvement nasopharyngé.

Indications

Compte tenu des résultats de l'actualisation de la méta-analyse réalisée par la HAS (cf. supra) et de la position du groupe d'experts réuni le 04 février 2021, la HAS est désormais favorable à la prise en charge de la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par RT-PCR sur prélèvement salivaire dans les indications complémentaires suivantes :

Personnes asymptomatiques dans le cadre de dépistage

La RT-PCR sur prélèvement salivaire est désormais indiquée en première intention dans le cadre d'un dépistage itératif ciblé à large échelle sur population fermée (par exemple au sein d'écoles, collèges, lycées, universités, personnels d'établissement de santé ou d'EHPAD...). En effet, le caractère non invasif du prélèvement permet une acceptabilité de tests itératifs chez les personnes asymptomatiques lors de dépistage ciblé contrairement aux tests sur prélèvement nasopharyngés (RT-PCR ou tests antigéniques).

Personnes-contacts

La RT-PCR sur prélèvement salivaire est désormais indiquée en seconde intention lors du « contact tracing » chez les personnes-contact lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficile ou impossible.

La période de réalisation du test RT-PCR est inchangée par rapport à celui de la RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé.

Patients symptomatiques

Les indications préalablement définies dans l'avis HAS du 18 septembre 2020 restent inchangées : la RT-PCR sur prélèvement salivaire est indiquée en seconde intention chez les patients symptomatiques lors du diagnostic à l'infection à virus SARS-CoV-2 lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficile ou impossible.

La période de réalisation du test RT-PCR sur prélèvement salivaire est inchangée par rapport à celui de la RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé.

Conditions de réalisation

Des conditions pré-analytiques de réalisation (modalités de prélèvement, de conditionnement, et d'acheminement et de pré-traitement de la salive) suivantes doivent être satisfaites :

Prélèvement

Le prélèvement salivaire peut-être réalisé de manière assistée ou en auto-prélèvement au laboratoire de biologie médicale, au domicile ou sur le site de dépistage. Le recueil par auto-prélèvement de salive est possible sous réserve que le patient reçoive au préalable une information détaillée et le matériel adapté.

L'information détaillée comprend notamment les précautions, les modalités et volume minimum de recueil, les modalités de fermeture-décontamination-identification-emballage du contenant de prélèvement et modalités de conservation.

Concernant l'auto-prélèvement, les patients/personnes doivent préalablement récupérer l'ensemble du matériel d'auto-prélèvement (dont flacon large, sec et stérile, décontaminant virucide, et matériel de transport (double emballage avec papier absorbant et sachet)) au laboratoire de biologie médicale.

Concernant les contenants de recueil à utiliser : privilégier des tubes à ouverture large pour permettre de recueillir le liquide salivaire facilement et correctement.

En cas d'opération de dépistage ciblée à large échelle, le contenant peut être fourni à la personne dépistée directement sur le site du dépistage, tandis que la décontamination du prélèvement peut être assurée par l'organisateur du dépistage, toujours dans le respect des conditions décrites dans le présent avis.

Si cet auto-prélèvement s'effectue sans supervision, le compte-rendu d'analyse devra préciser que l'identité du patient ne peut pas être certifiée.

Le prélèvement salivaire doit être réalisé plus de 30 minutes après la dernière prise de boisson, d'aliment, de cigarette / e-cigarette, d'un brossage des dents ou d'un rinçage bucco-dentaire.

Le crachat salivaire dans un flacon sec et stérile est privilégié ; à défaut, la salive est récupérée sous la langue à l'aide d'une « Pastette » ou d'un système dédié en se conformant aux modalités prévues par le fabricant.

Le volume minimal nécessaire de salive doit être précisé par le laboratoire de biologie médicale effectuant la détection du SARS-CoV-2 par RT-PCR ; ce volume minimal doit être vérifié par la personne enregistrant ou réceptionnant le prélèvement.

Le contenant de prélèvement doit être fermé hermétiquement, décontaminé avec un traitement désinfectant usuel virucide et identifié (nom, prénom, date de naissance, date de prélèvement).

Acheminement au laboratoire de biologie médicale

Une fois l'auto-prélèvement effectué en respectant les modalités précédemment décrites, il est idéalement apporté au laboratoire le jour même en utilisant le matériel de transport précédemment fourni (double emballage avec

papier absorbant et sachet). Le prélèvement avant dépôt au laboratoire doit être conservé à température ambiante.

Le délai d'acheminement à température ambiante de l'auto-prélèvement au laboratoire doit être le plus court possible et ne pas excéder 5 heures ;

En cas d'opération de dépistage ciblé à large échelle, le transport du prélèvement au laboratoire de biologie médicale devra être toujours assuré dans le respect des conditions décrites dans le présent avis.

Traitement au laboratoire de biologie médicale

L'analyse de salive fraîche sera effectuée idéalement sous 24 h par le laboratoire qui pourra conserver l'échantillon reçu à +4°C.

Le prélèvement salivaire suspect de SARS-CoV-2 sera traité dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 2 conformément aux règles de biosécurité recommandées par la Société Française de Microbiologie. Tout flacon de salive déversé dans son sachet ne sera notamment pas traité par le laboratoire, afin de limiter le risque de contamination accidentelle du personnel technique.

L'examen visuel du prélèvement au laboratoire doit préciser si le prélèvement salivaire est sans mucus et nécessite avant extraction une agitation au vortex pendant une minute sous poste de sécurité microbiologique (PSM), ou s'il contient du mucus et nécessite un traitement fluidifiant préalable selon une méthode validée garantissant l'absence d'inhibition des réactions d'amplification.

Le recours à un prétraitement de la salive (par chauffage ou protéinase K ou utilisation d'un fluidifiant) avant extraction d'acides nucléiques n'est nécessaire qu'en cas de salive visqueuse ou lorsque la notice du kit commercial utilisé le précise explicitement.

La RT-PCR SARS-CoV-2 sur prélèvement salivaire est réalisée au sein du laboratoire de biologie médicale en utilisant un test validé pour l'utilisation sur prélèvement salivaire (cf. conditions ci-dessous).

Conditions de validation la RT-PCR SARS-CoV-2 sur prélèvement salivaire

La HAS considère que le test RT-PCR (extraction et amplification) sur prélèvement salivaire est considéré comme valide si :

- Il comporte au moins deux cibles ;
- Par comparaison à un test RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé concomitant et en prenant tout positif à l'un ou l'autre de ces tests comme vrai positif, la sensibilité clinique minimale du test RT-PCR salivaire est d'au moins 80 % (jugement émis en considérant la borne inférieure d'intervalle de confiance à 95 % de la sensibilité ainsi estimée).

Le développement des dépistages ciblés itératifs pourrait être facilité par la mise en place de poolage. Le Haut Conseil de Santé Publique s'étant favorablement prononcé sur le sujet dans un avis du 17 décembre 2020 pour les tests RT-PCR nasopharyngés, la HAS recommande d'explorer leur mise en œuvre dans le cadre des dépistages itératifs ciblés en RT-PCR sur prélèvement salivaire.

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

Fait le 10 février 2021.

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