



Avis du 29 septembre 2020 de la Société Française de Microbiologie (SFM) relatif à la réalisation des prélèvements salivaires pour la détection du SARS-CoV-2 par RT-PCR dans le cadre du diagnostic/dépistage de la COVID-19

Version 2_21/02/2021

| | |
|--|---|
| Date initiale de la saisine : 21 septembre 2020 Nouvelle saisine : 17 février 2021 | Demandeur : Pr Jérôme SALOMON, Direction Générale de la Santé (DGS) |
| Groupe d'experts | <i>Pr Constance DELAUGERRE (GHU Saint-Louis, Service de Virologie, Paris)</i> <i>Pr Jérôme LE GOFF (GHU Saint-Louis, Service de Virologie, Paris)</i> <i>Pr Audrey MERENS (Hôpital d'Instruction des Armées Bégin)</i> <i>Pr Frédéric JANVIER (Hôpital d'Instruction des Armées Sainte Anne)</i> <i>Dr Marianne LERUEZ-VILLE (GHU Necker, Service de Virologie, Paris)</i> <i>Pr Gérard LINA (CHU Lyon, Service de Bactériologie, Président de la SFM)</i> <i>Dr Sonia BURREL (GHU Pitié-Salpêtrière Paris, Service de Virologie)</i> |
| Groupe d'appui/relecture | <i>Pr Bruno LINA (CNR Virus respiratoires, CHU Lyon)</i> <i>Dr Maude BOUSCAMPBERT-DUCHAMP (CNR Virus respiratoires, CHU Lyon)</i> <i>Dr Jean-Marc GIANNOLI (BIOGROUP, Lyon)</i> <i>Dr Jean-Pierre BOUILLLOUX (LxBIO Rodez)</i> <i>Dr Stéphanie HAIM-BOUKOBZA (Laboratoire CERBA, Saint-Ouen L'Aumône)</i> |

1. Contexte

Par saisine initiale de la DGS en date du 21 septembre 2020, le Directeur Général de la DGS a demandé à la SFM d'émettre un avis concernant le mode opératoire pour la réalisation des prélèvements salivaires, tout en précisant également les modalités de réalisation par les patients d'auto-prélèvements salivaires, afin de garantir le respect des exigences requises en phase pré-analytique (matériel et modalités de prélèvement et de recueil de l'échantillon, conservation, transport ...). Cette saisine faisait suite au premier avis favorable (émis par la Haute Autorité de Santé (HAS), concernant l'inscription de la détection du génome du SARS-CoV-2 par RT-PCR sur prélèvement salivaire, sur la liste des actes et prestations, mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale dans l'indication de diagnostic des patients symptomatiques non hospitalisés jusqu'à 7 jours après apparition des symptômes, en orientant de préférence les patients vers le prélèvement salivaire lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficilement ou non réalisable. Dans la continuité d'un avis rendu fin janvier 2021, la HAS a finalisé la réévaluation des RT-PCR SARS-CoV-2 sur prélèvement salivaire (cf. Avis HAS n°2021.0007/AC/SEAP du 10/02/2021). Ainsi, compte tenu des résultats d'une très large méta-analyse regroupant 65 essais portant sur les performances diagnostiques du test RT-PCR sur prélèvement salivaire et de la position du groupe d'experts, la HAS est désormais favorable à la prise en charge de ces tests non invasifs dans les trois indications suivantes :

- Chez les patients symptomatiques, les indications définies dans l'avis de septembre restent inchangées : le test sur prélèvement salivaire est indiqué en seconde intention lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficile ou impossible.

- Chez les personnes-contacts, le prélèvement salivaire est désormais possible en seconde intention lors du contact-tracing lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficile ou impossible.

- Chez les personnes asymptomatiques, le prélèvement salivaire étant mieux accepté que celui qui consiste à introduire un écouvillon dans le nasopharynx, il est désormais indiqué en première intention dans le cadre d'un dépistage itératif ciblé à large échelle sur population fermée (écoles, collèges, lycées, universités ou personnels d'établissement de santé ou d'Ehpad ...).

La politique gouvernementale concernant la stratégie de lutte contre la COVID-19 repose sur la réalisation massive de tests virologiques RT-PCR. L'optimisation de cette stratégie impose de rendre la réalisation des prélèvements plus facilement acceptables, en identifiant toutes les évolutions possibles et en tenant compte de la praticabilité de chaque mode de prélèvement, en particulier pour le dépistage hors des établissements de soins. Ainsi, dans ce contexte, le prélèvement salivaire étant plus supportable et ne requérant pas impérativement de personnel qualifié pour le recueil de l'échantillon pourrait être adapté pour la détection du SARS-CoV-2. De nombreuses études ont été menées pour comparer la sensibilité des prélèvements de salive aux prélèvements par écouvillonnage nasopharyngé pour la détection du génome du SARS-CoV-2 par RT-PCR. Des méta-analyses ont été réalisées pour synthétiser les résultats. Dans l'ensemble elles montrent une sensibilité de la salive entre 80 et 95% par rapport à l'écouvillonnage nasopharyngé en considérant ce dernier comme le prélèvement de référence. En considérant l'un ou l'autre des prélèvements comme la référence, les sensibilités de la salive et de l'écouvillonnage nasopharyngé sont similaires, de l'ordre de 83 à 85%. La HAS a conduit une méta-analyse récente intégrant les résultats des études françaises (COVISAL, SALMICOV et SALICOV APHP). Les résultats montrent une sensibilité de la salive de 85% (CI 95% ; 81-88%) et une sensibilité de l'écouvillonnage nasopharyngé de 92% (CI 95%; 90-94%). Toutes les analyses montrent des résultats de sensibilité de la salive supérieure à 80% (seuil minimal ayant été fixé par la HAS). En utilisant une technique de RT-PCR ou de TMA, la salive, bien que de sensibilité inférieure au prélèvement nasopharyngé, peut donc être une alternative à l'écouvillonnage nasopharyngé pour la détection du génome du SARS-CoV-2 dans certaines conditions. Il est donc important de pouvoir définir les exigences requises pour le recueil d'un échantillon de salive, sa conservation et son transport pour la réalisation de tests virologiques RT-PCR SARS-CoV-2, tout en identifiant les avantages et inconvénients du prélèvement salivaire (saisine renouvelée de la DGS à la SFM en date du 17 février 2021).

2. Problématique

Les tests de biologie moléculaire (RT-PCR ou TMA) sur prélèvement nasopharyngé sont aujourd'hui considérés comme la technique de référence pour la détection du SARS-CoV-2 et autres virus respiratoires. Elle dépasse en sensibilité et souvent aussi en spécificité l'ensemble des autres tests conventionnels pour la détection des pathogènes (tests antigéniques, isolement en culture cellulaire pour la détection de virus ...).

Les prélèvements salivaires présentent également l'avantage d'être une alternative aux prélèvements nasopharyngés, parfois douloureux, devant être réalisés par un personnel spécifiquement formé, et nécessitant un approvisionnement régulier en écouvillons spécifiques (alternative intéressante de la salive en cas de pénurie de matériel de prélèvement types écouvillons, milieux de transport ...). Si le prélèvement salivaire est plus facile à réaliser à grande échelle en particulier (prélèvements simultanés de plusieurs personnes par auto-prélèvement supervisé ...), le traitement des échantillons de salive peut être différent de celui des prélèvements nasopharyngés au niveau pré-analytique (examen visuel, prétraitement ...) car la salive, selon le mode de prélèvement (crachat induit, crachat salivaire ou liquide salivaire) est un liquide biologique complexe qui peut nécessiter une homogénéisation par vortexage, parfois une fluidification en cas d'échantillon visqueux ou entraîner des interférences avec certaines techniques d'analyse biologique. Le respect strict par le préleveur des conditions pré-analytiques et d'acheminement requises par le laboratoire effectuant l'analyse est donc primordial afin de garantir la qualité des résultats et de ne pas allonger les délais de rendu du résultat.

3. Rappels sur la production/composition salivaire et les différentes modalités de recueil salivaire possibles

La salive primaire est sécrétée en proportions variables principalement par les glandes mandibulaires (65%), parotides (23%) et sublinguales (4%). Il s'agit d'un liquide biologique dont la quantité produite varie entre 0,5 et 1,5 L par jour selon les individus et les conditions. Le pH se situe autour de 6,8 lorsque la sécrétion est dite passive et de 7,8 à 8 en cas de sécrétion active. Le fluide oral est notamment constitué de salive primaire (eau, électrolytes, enzymes), de fluide crévicaire, de cellules épithéliales, de résidus alimentaires, de leucocytes, de bactéries, d'immunoglobulines et d'ADN. Certains médicaments, conditions physiologiques ou pathologies peuvent réduire ou augmenter le débit salivaire. La présence du virus dans la salive peut être la conséquence à la fois d'une excrétion virale au niveau des glandes salivaires et des voies respiratoires supérieures et inférieures. De façon générale, il existe différents modes de recueil de liquide salivaire :

- Recueil sans effort de toux ni de raclement de gorge par crachat simple d'un liquide salivaire SANS stimulation.
- Recueil sans effort de toux ni de raclement de gorge par crachat simple d'un liquide salivaire APRES stimulation (ex : stimulation par la mastication).
- Adsorption sur « Salivette® ».
- Ecouvillonnage sur la face interne de la joue.
- Récupération à l'aide d'une pipette de recueil.
- Recueil et conservation du liquide salivaire en solution tamponnée.

Le mode de recueil peut avoir des conséquences sur le liquide obtenu, voici quelques exemples :

- Le recueil après stimulation augmente le volume de liquide obtenu et peut modifier la concentration du paramètre à doser.
- Lors d'un recueil en solution tamponnée, le liquide salivaire est dilué.
- Le volume recueilli lors d'un écouvillonnage ou lors de l'obtention de liquide salivaire par Salivette® peut être hétérogène.

4. Conditions recommandées de recueil du liquide salivaire pour la détection du génome SARS-CoV-2 par biologie moléculaire (RT-PCR, TMA ...)

4.1. Locaux et conditions environnementales

Afin d'éviter les risques de contaminations de l'environnement et des personnes, les conditions de réalisation du prélèvement salivaire et de son analyse doivent suivre les recommandations pour le diagnostic de la COVID-19 émises par la SFM, au laboratoire ou en biologie délocalisée.

4.2. Modalités de recueil

Pour être informatif, le prélèvement salivaire doit être idéalement réalisé dans les 7 jours après le début des symptômes ou le contact avec une personne positive. Le prélèvement de liquide salivaire peut être fait à tout moment de la journée. Il 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. Il doit être **impérativement fait sans effort de toux ni de raclement de gorge**. Il est recommandé de recueillir le **liquide salivaire** après avoir « salivé » plusieurs fois pendant 30 secondes dans la bouche pour générer un certain volume (entre 1 à 2 mL).

Quelle que soit la situation, **le recueil de liquide salivaire par écouvillonnage de la face interne des joues n'est pas recommandé pour la détection du SARS-CoV-2 par biologie moléculaire**.

- **Pour les personnes qui peuvent saliver**, le recueil dans un flacon sec et stérile est privilégié. L'embouchure du flacon doit être assez large pour recueillir facilement la salive. Ainsi, les flacons stériles à ouverture large habituellement utilisés pour le recueil d'urine ou de selles et les tubes de 50 mL sont adaptés. A défaut, la salive peut être récupérée à l'aide d'un système dédié en se conformant aux modalités prévues par le fabricant. Certains automates ou plateformes sont liés à des « kits de prélèvement salivaire » comprenant le flacon de recueil, la « Pastette » et un tube contenant un tampon inactivateur prêt à l'emploi pour une extraction automatisée.
- **Pour les personnes ayant des difficultés pour saliver ou pour comprendre les consignes**, le liquide salivaire est prélevé sous la langue à l'aide d'une « Pastette » puis transféré dans un contenant adapté. Cela concerne en particulier les enfants de moins de 3 ans qui ne savent pas cracher et souvent les enfants de moins de 5 ans qui ont très fréquemment des difficultés à cracher.

En fonction des recommandations du laboratoire effectuant l'analyse, l'échantillon salivaire peut être préparé (dans le respect des conditions de sécurité biologique) **avant son envoi au laboratoire** de la manière suivante :

- Recueil du liquide salivaire dans un flacon sec et stérile puis transfert à l'aide d'une « Pastette » ou recueil direct à la « Pastette » adaptée d'une quantité de 300 µL à 500 µL dans un tube contenant 2 à 3 mL de milieu de transport virologique ou de tampon PBS (*phosphate buffered saline*) ou dans un tube contenant un tampon inactivateur compatible avec le processus analytique (vérifier préalablement la compatibilité entre le tampon utilisé et la technique du laboratoire).

- Possibilité de faire le recueil directement dans le tube contenant le tampon (milieu de transport virologique ou tampon PBS ou tampon inactivateur), tube sur lequel un trait de jauge indique le niveau à atteindre impérativement après ajout de liquide salivaire.
- Recueil du prélèvement de liquide salivaire frais (1 mL à 2 mL dans un flacon sec et stérile) peut éventuellement être directement transmis au laboratoire. Cependant, il convient de respecter impérativement les préconisations émises par le laboratoire effectuant l'analyse.

4.3. Volume minimal de recueil

Un volume minimal de **1 mL** de prélèvement frais ou de liquide salivaire mélangé en tampon permet théoriquement la réalisation de toutes les techniques de dépistage en biologie moléculaire et la conservation/stockage de prélèvement initial pour la réalisation de techniques complémentaires. Il convient de définir **impérativement** les modalités de recueil, le volume minimum nécessaire et la compatibilité entre le tampon et la technique utilisée **avec le laboratoire de biologie médicale effectuant la détection du SARS-CoV-2 sur liquide salivaire**. Il est recommandé au laboratoire de distribuer des flacons témoins (gabarit) pour faciliter la vérification de la bonne quantité de liquide salivaire recueilli lors des auto-prélèvements supervisés et non-supervisés.

4.4. Cas particulier du recueil par auto-prélèvement non-supervisé

La supervision lors de l'auto-prélèvement salivaire permet de s'assurer :

- du respect des modalités de prélèvement pour obtenir un liquide salivaire ;
- du volume ;
- de l'identitovigilance.

Le recueil non-supervisé par auto-prélèvement de salive, pour les personnes capables de saliver, est techniquement possible sous réserve que le patient reçoive au préalable une information détaillée par un professionnel de santé habilité (incluant notamment : précautions, modalités et volume minimum de recueil ; fermeture-décontamination-identification-emballage du dispositif de prélèvement ; modalités de conservation) et le matériel adapté qui est délivré par le laboratoire prenant en charge l'analyse. Cependant, 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, ce qui n'est pas compatible avec un rendu de résultats dans un cadre réglementaire (tests obligatoires, transport aérien, aptitude au travail...). De plus, le laboratoire réalisant l'analyse ne peut pas formellement garantir les bonnes conditions de volume et de respect des conditions pré-analytiques.

Il est recommandé de réserver la pratique de l'auto-prélèvement non supervisé du liquide salivaire à des campagnes de dépistage massif à visée épidémiologique.

5. Conditions recommandées pour l'emballage, la conservation et le transport du liquide salivaire à destination du laboratoire d'analyses médicales

Le dispositif de prélèvement doit être fermé hermétiquement, décontaminé avec un traitement désinfectant usuel virucide, être clairement identifié (Nom, Prénom, Date de naissance, Date et Heure du recueil du prélèvement), et l'acheminement doit respecter les règles d'emballage et de transport des échantillons humains destinés au diagnostic du SARS-CoV-2 et suivre les recommandations du laboratoire prenant en charge l'analyse.

Le délai d'acheminement au laboratoire doit être le plus court possible quelles que soient les modalités de recueil pour un rendu idéalement dans les 24 heures (comme pour le prélèvement nasopharyngé) et il est recommandé de ne pas dépasser 12 heures. L'échantillon de salive (dilué en milieu de transport/tampon ou non dilué) est conservé à température ambiante ou + 4°C (selon l'organisation et/ou les disponibilités locales) le temps de son transfert au laboratoire. Le laboratoire effectuant l'analyse pourra donner des conseils particuliers sur cette phase de transport notamment pour certains tampons de lyse qui doivent avoir des conditions de conservation strictes (à l'abri de la lumière, à température ambiante ou réfrigérée ...).

Après son arrivée au laboratoire, il peut être conservé si nécessaire à + 4 °C ou à température ambiante (5 jours maximum pour une ré-analyse ultérieure si nécessaire) sans altérer la sensibilité de la détection de l'ARN viral. Il a également été confirmé que la détection d'ARN viral est possible après un cycle de congélation/décongélation. En revanche, plusieurs cycles congélation/décongélation risquent d'altérer la sensibilité de la détection par RT-PCR et doivent être évités.

6. Modalités de prise en charge du liquide salivaire au laboratoire d'analyses médicales

• Réception de l'échantillon

La personne réceptionnant ou enregistrant le prélèvement doit vérifier (par comparaison avec un gabarit) que le volume de salive sera suffisant pour la réalisation de l'analyse.

• Prise en charge de l'échantillon

La salive peut contenir une importante quantité de virus et constitue donc un échantillon à risque infectieux. Les recommandations de sécurité pour la manipulation en laboratoire de la salive sont donc identiques à celles concernant le prélèvement nasopharyngé. Les règles de biosécurité au laboratoire doivent suivre les recommandations pour l'ensemble des échantillons suspects de SARS-CoV-2 décrite dans la fiche SFM « Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de la COVID-19 » en se référant au niveau de recommandations pour les liquides à risque de déversement. Le risque de contamination accidentelle du personnel technique est associé à la manipulation d'un flacon mal fermé.

En conséquence, tout flacon contenant de la salive déversée dans son sachet de transport ne devra pas être traité par le laboratoire.

● Examen visuel de l'échantillon

L'examen visuel du prélèvement au laboratoire doit préciser le type de pré-traitement nécessaire : si le prélèvement salivaire (pur ou dilué) est fluide et sans mucus, une simple agitation au vortex pendant une minute sous poste de sécurité microbiologique (PSM) pourra être réalisée ; en revanche s'il est visqueux et contient du mucus, un traitement fluidifiant préalable selon une méthode validée sera nécessaire pour garantir l'absence d'inhibition des réactions d'amplification.

● Pré-traitement de l'échantillon

En respectant les consignes pour le bon recueil de liquide salivaire, un pré-traitement systématique est en général inutile. Pour les salives contenant du mucus, un traitement fluidifiant peut-être nécessaire comme pour les expectorations ou les aspirations respiratoires avant l'extraction de l'acide nucléique. Les méthodes de pré-traitement (chaleur, protéinase K ...) doivent être validées pour chacune des techniques de biologie moléculaire, afin de vérifier notamment que le traitement n'induit pas d'inhibition des réactions d'amplification et que la sensibilité est conservée. Au cours de cette étape, l'échantillon doit être transféré dans un second temps, dans un tube aux dimensions compatibles avec le stockage et/ou sa prise en charge par les automates.

● Dilution, le cas échéant, des échantillons de liquides salivaires envoyés purs

Les résultats des différentes études ont permis de mettre en évidence le point de vigilance suivant : l'introduction de liquide salivaire non dilué dans un tampon de lyse peut modifier de manière notable le pH (ce n'est pas observé lors de l'introduction de milieu de transport virologique notamment dans le cadre du prélèvement par écouvillonnage nasopharyngé). La modification significative du pH peut avoir un impact sur le processus analytique (en particulier l'extraction de l'ARN viral) et en diminuer les performances. La dilution en milieu de transport virologique ou en PBS permet de répondre à cette limite sans diminuer la sensibilité selon les expériences acquises lors des protocoles nationaux. Des essais de dilution au 1/5 de salive en PBS ou milieu de transport viral montrent que le résultat qualitatif de détection du génome SARS-CoV2 n'est pas significativement modifié. Il est observé un décalage de 1,1 à 1,8 Ct. L'étape de validation analytique (lyse/extraction) est un pré-requis nécessaire avec un test non validé pour le prélèvement salivaire. Ainsi, dans la situation idéale, le liquide salivaire a été acheminé au laboratoire directement dilué en milieu de transport virologique ou en tampon PBS ou en tampon inactivateur compatible avec le processus analytique.

En cas de réception d'un échantillon de liquide salivaire non dilué, celui-ci doit être dilué avant d'être déposé sur un automate d'extraction ou un automate réalisant toutes les étapes analytiques :

- Dilution en milieu de transport virologique ou en tampon PBS
 - Volume minimal de salive à introduire : 250 µL.
 - Dilution de la salive dans un rapport de 1/3 au 1/5 volume de salive/volume de diluant.

- Dilution en tampon de lyse (inactivateur)
 - o La salive peut être diluée dans un tampon inactivateur soit fourni par le fabricant du test de biologie moléculaire utilisé, soit un tampon compatible avec la technique utilisée.
 - o Un volume minimum de 250 µl de salive est recommandé pour réaliser la dilution.
 - o Le rapport de dilution peut varier de 1/2 à 1/10 volume de salive/volume de diluant selon les recommandations du fournisseur ou des laboratoires ayant déjà validés leurs procédures.
 - o Hors recommandations fournisseur, la compatibilité de cette utilisation du tampon de lyse doit être vérifiée, afin d'éviter inhibitions ou phénomènes de précipitation ou gélification. Il faut également s'assurer que le rapport tampon de lyse/échantillon permette une inactivation virale du SARS-CoV-2.

En l'état actuel des connaissances, en février 2021, il n'est pas recommandé d'avoir recours au poolage des échantillons salivaires pour la détection du SARS-CoV-2 par technique de biologie moléculaire.

7. Recommandations pour les validations sur échantillons salivaires.

Selon les retours d'expérience des études évaluant la salive comme matrice pour la détection du génome SARS-CoV2, l'étape critique est celle de l'extraction des acides nucléiques. L'échantillon salivaire représente un volume plus important que le volume de sécrétions respiratoires récupérées par l'écouvillonnage nasopharyngé. Selon les volumes de salive introduits dans les tampons d'inactivation et/ou d'extraction, la composition et le pH de la salive pourraient ainsi avoir un impact sur l'efficacité d'extraction des ARN viraux.

Une fois que l'efficacité d'extraction des échantillons salivaires a été validée, l'étape d'amplification ne pose pas de difficultés particulières pour des trousse d'amplification du génome SARS-CoV2 dont les automates d'extraction ont été retenus dans leur notice quelle que soit la nature de l'échantillon.

Nous recommandons pour des techniques qui ne seraient pas déjà validées sur échantillons salivaires la stratégie suivante, qui reprend celle proposée par le CNR Virus respiratoires (Lyon) pour la validation des tests d'amplification sur des prélèvements nasopharyngés.

1. Vérifier l'efficacité d'extraction de la salive à partir d'échantillons de salive comportant des dilutions progressivement croissantes de culture de virus SARS-CoV-2 inactivé (avec un nombre suffisant de dilutions successives au 1/10^e réalisées en tripliquat pour estimer la limite de détection). A défaut (pas de suspension virale disponible), il est possible d'utiliser un prélèvement nasopharyngé fortement positif pour réaliser cette vérification.
2. Confirmer sur échantillons cliniques ; 10 salives positives avec des valeurs de Ct comprises entre 20 et 35 obtenues avec des techniques préalablement validées et 5 salives négatives.

8. Références

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)

Avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant le prélèvement salivaire :

- Avis n° 2021.0005/AC/SEAP du 22 janvier 2021 du collège de la HAS 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.
- Avis n° 2021.0007/AC/SEAP du 10 février 2021 du collège de la HAS relatif aux modifications des conditions d'inscription sur la LAP mentionnée à l'article L. 162-1-7 du CSS, à la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement salivaire.

Avis du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) concernant le pooling des tests RT-PCR SARS-CoV-2 :

- « Coronavirus SARS-CoV-2 : poolage des tests RT-PCR » datant du 10 mai 2020.
- « Coronavirus SARS-CoV-2 : prélèvements oropharyngés et poolage » datant du 11 août 2020.
- « Diagnostic et dépistage du Covid-19 à l'aide du poolage : actualisation des recommandations » datant du 30 novembre 2020.

Document SFM :

- Fiche SFM de « Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de la COVID-19 », Version 6 _ Septembre 2020.
- Fiche SFM de « Recommandations pour le diagnostic spécifique de la COVID-19 en biologie délocalisée », Version 2 Janvier 2021.

Références bibliographiques :

Aps JK, Martens LC. Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int.* 2005 Jun 10;150(2-3):119-31. doi: 10.1016/j.forsciint.2004.10.026.

Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Gasperina DD, Genoni A, Fasano M, Sessa F, Tettamanti L, Carinci F, Maurino V, Rossi A, Tagliabue A, Baj A. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020 Jul;81(1):e45-e50.

Baghizadeh Fini M. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol.* 2020 Sep;108:104821.

Bastos ML, Perlman-Arrow S, Menzies D, Campbell JR. The Sensitivity and Costs of Testing for SARS-CoV-2 Infection With Saliva Versus Nasopharyngeal Swabs : A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2021 Jan 12:M20-6569. doi: 10.7326/M20-6569. Epub ahead of print.

Botterel F, Lachaud L, Pozzetto B, Toro A, Wallet F, Cattoen C. Infections broncho-pulmonaires (hors tuberculose et mucoviscidose) REMIC 2018. 6^e édition, Société Française de Microbiologie.

Bouilloux JP, Mereghetti L. Règles d'emballage et de transport des matières biologiques. REMIC 2018. 6^e édition, Société Française de Microbiologie.

Bouscambert M, Lemaitre N, Allix-Le Guen S, Merens A, Lina B, Lina B. Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de la COVID-19. Version 6. <https://www.sfm-microbiologie.org>

Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, Yao MC, Dendukuri N, McDonald EG, Lee TC. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2021 Jan 15:e208876. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.8876. Epub ahead of print.

Chen JH, Yip CC, Poon RW, Chan KH, Cheng VC, Hung IF, Chan JF, Yuen KY, To KK. Evaluating the use of posterior oropharyngeal saliva in a point-of-care assay for the detection of SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):1356-1359.

Kim YG, Yun SG, Kim MY, Park K, Cho CH, Yoon SY, Nam MH, Lee CK, Cho YJ, Lim CS. Comparison between Saliva and Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of Respiratory Viruses by Multiplex Reverse Transcription-PCR. *J Clin Microbiol.* 2016 Dec 28;55(1):226-233.

Nunes LA, Mussavira S, Bindhu OS. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochem Med (Zagreb).* 2015 Jun 5;25(2):177-92.

Ott IM, Strine MS, Watkins AE, Boot M, Kalinich CC, Harden CA, Vogels CBF, Casanovas-Massana A, Moore AJ, Muenker MC, Nakahata M, Tokuyama M, Nelson A, Fournier J, Bermejo S, Campbell M, Datta R, Dela Cruz CS, Farhadian SF, Ko AI, Iwasaki A, Grubaugh ND, Wilen CB, Wyllie AL. medRxiv. 2020 Aug 4:2020.08.03.20165233.