

## AVIS

---

### relatif à la pertinence du poolage des tests de recherche du SARS-CoV-2 par RT-PCR

10 mai 2020<sup>1</sup>

---

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) par courriel daté du 29 avril 2020 afin de solliciter l'avis du Haut Conseil s'agissant de la pertinence de réaliser des tests de RT-PCR pour la recherche de l'ARN viral de SARS-CoV-2 en poolant les échantillons biologiques. La DGS souhaite auparavant obtenir l'avis du Haut Conseil sur les éléments suivants :

- Indications du poolage des échantillons (territoires, établissements, communautés...)
- Faisabilité de la RT-PCR en poolage
- Sensibilité de cette technique
- Nombre optimal de patients par pool

Afin de répondre à cette saisine, un groupe dédié composé de membres du groupe « grippe, coronavirus, infections respiratoires émergentes » a été réuni

#### Contexte :

Le 11 mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé déclarait la pandémie du Covid-19. La France est au stade 3 de l'épidémie depuis le 14/03/2020 ; la circulation du virus SARS-CoV-2 est active sur l'ensemble de territoire avec toutefois une répartition territoriale hétérogène.

#### Au 10 mai 2020 :

4 047 915 millions de personnes ont été atteintes par la maladie dans le monde et 279 705 personnes en sont décédées (Source : Johns Hopkins, données du 10/05/20 à 14h32) .

En France, 139 063 ont été confirmés et 26 380 décès ont été recensés. 2 776 cas de Covid-19 grave sont hospitalisés en réanimation (Source : Santé publique France).

---

<sup>1</sup> Avis mis à jour le 13 mai 2020 \*

## Le HCSP a pris en compte

### 1. Contexte du diagnostic de certitude de la maladie Covid-19 à l'heure du déconfinement

Chez une personne symptomatique ou non, le diagnostic de certitude confirmant l'infection par le SARS-CoV-2 repose en première intention sur la détection de l'ARN viral par RT-PCR ou sur un résultat de sérologie positive dans le cadre d'un diagnostic de rattrapage selon les recommandations de la HAS (SpF : définition des cas au 07/05/2020 : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde>).

Plusieurs travaux ont souligné l'intérêt du « poolage » -ou groupage d'échantillons- pour d'autres pathogènes. Cette technique permet de tester dans la même réaction plusieurs échantillons de même type provenant de patients différents ou plusieurs types d'échantillons pour un même patient. Le but est de réduire la charge de travail et d'améliorer la productivité. Cette stratégie, notamment pour des tests de biologie moléculaire de masse, est surtout bénéfique lorsque la prévalence d'un marqueur est faible et que l'objectif est d'identifier les rares cas « positifs » dans une masse d'échantillons négatifs. Elle a été proposée à la fois chez l'animal (du fait par exemple de la taille très importante des cheptels à tester) et chez l'homme dans des situations de prévalence faible ou très faible comme les marqueurs d'infection VIH ou les virus des hépatites B, C ou E chez les donneurs de sang [1, 2] ou la détection de masse de l'infection palustre [3].

Lors de l'émergence du virus grippal pandémique A(H1N1)<sub>pdm09</sub>, cette stratégie a été également étudiée mais aucune étude n'a été publiée sur les résultats d'échantillons groupés par technique de RT-PCR dans le cadre de campagnes de dépistage de masse en population générale [4].

Début mai 2020, la circulation du virus SARS-CoV-2 a fortement diminué dans de nombreuses régions ; moins de 5% des tests effectués sont positifs. C'est dans ce contexte que se pose la question de l'augmentation du nombre de tests de détection génomique afin d'identifier, dans cette phase dite de « déconfinement », le moindre indice de nouvelle circulation du virus avec l'impératif d'éviter l'éclosion de tout nouveau foyer épidémique de grande taille.

Les capacités opérationnelles du dépistage sur chaque échantillon pour confirmer tout nouveau cas d'infection pourraient s'avérer limitées par des contraintes techniques (équipement, réactifs) ou de temps (délais de rendu de résultats) et suivant le niveau de circulation du virus.

Dans le cadre de cet avis, seuls les échantillons des voies aériennes supérieures et inférieures ont été pris en compte pour la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 par les techniques de RT-PCR.

### 2. Détection de l'ARN du SARS-CoV-2 par les techniques de RT-PCR dans les échantillons respiratoires testés individuellement

Le statut virologique des patients Covid-19 est documenté par la recherche du virus par test unitaire de RT-PCR sur chaque échantillon. Suivant l'évolution de la maladie Covid-19, le virus SARS-CoV-2 peut être détecté dans les échantillons oro- ou naso-pharyngés, 1 à 2 jours avant le début des signes cliniques et peut persister jusqu'à 8 jours dans les formes modérées de Covid-19 [5, 6]. Dans les formes plus sévères, l'excrétion virale est prolongée de 2 à 4 semaines après le début des signes cliniques [5, 7, 8]. Pour les patients présentant

un tableau de pneumonie, le virus SARS-CoV-2 a été également détecté à partir d'échantillons des voies aériennes inférieures par aspiration bronchique ou dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA). Dans un certain nombre de cas, évalués à 30% environ, l'ARN viral a été détecté dans les échantillons respiratoires profonds sans être amplifié dans les prélèvements oro- ou naso-pharyngés [9]. La nature des échantillons biologiques est un élément de la performance de tout test diagnostique. S'agissant des échantillons des voies aériennes supérieures pour la détection du SARS CoV-2, il n'a pas été montré de différence dans le taux de détection et la charge virale des échantillons oro-ou naso-pharyngés [9].

L'interprétation clinique du résultat d'un test dépend de ses performances intrinsèques (sensibilité, spécificité) et du contexte (prévalence de la maladie). Concernant la RT-PCR pour la détection de l'ARN du SARS-CoV-2, le seuil de détection permettant d'interpréter un résultat positif ou négatif et pour une spécificité de 100% (absence de faux positifs) a été quantifié à environ  $10^3$  copies/mL dans les échantillons biologiques [10].

L'excrétion virale est maximale au cours de la semaine suivant les signes cliniques, pour décroître ensuite [6, 11]. Cinq jours après le début des signes cliniques, la charge virale a été évaluée à environ  $10^5$  copies, avec un maximum de  $10^8$  copies par échantillon oro- ou naso-pharyngé [6, 11,12].

Par ailleurs, il a été montré que l'âge et la gravité de la maladie Covid-19 sont corrélés à la charge virale, avec une valeur environ 60 fois plus élevée dans les formes graves [5, 7].

Chez les personnes asymptomatiques identifiées le plus souvent au cours de cas groupés, la charge virale était comparable dans les échantillons naso-pharyngés à celle des personnes symptomatiques [13].

### 3. Détection de l'ARN SARS-CoV-2 par les techniques de RT-PCR dans les échantillons respiratoires groupés

Plusieurs approches se font jour à travers les données de la littérature sur le thème des échantillons naso-pharyngés groupés dans le cadre de la maîtrise de la pandémie de Covid-19. La première pourrait être qualifiée de « pragmatique » et consiste à effectuer de petites études monocentriques afin de montrer la faisabilité de la stratégie basée sur le groupage d'échantillons. La seconde fait essentiellement appel à des modèles mathématiques plus ou moins complexes, afin de tenter de prédire, sur de grands effectifs, le bénéfice potentiel de cette même stratégie.

#### 3.1 Analyse des articles rapportant des expériences de pratiques de laboratoire

- Hogan et al. rapportent les résultats d'une étude rétrospective portant sur tous les prélèvements naso-pharyngés et de liquides de LBA reçus du 1<sup>er</sup> janvier au 26 février 2020 pour lesquels la recherche de virus à l'exclusion du SARS-CoV-2 (période pré-épidémique dans la région pour cet agent) était négatif [14]. Un total de 292 groupes de 9 à 10 échantillons, chacun représentant 2888 échantillons (2740 prélèvements naso-pharyngés et 148 LBA), a été testé par un test de RT-PCR ciblant les gènes S et de l'ARN polymérase ARN-dépendante du SARS-CoV-2. Cette approche a permis d'identifier 2 échantillons positifs pour les 2 cibles sur les 2888 échantillons testés ; un troisième échantillon a été trouvé positif pour une seule cible et n'a pas été confirmé après un nouveau test. Cette étude est monocentrique et reste limitée dans le temps. Mais elle démontre la capacité de la stratégie du groupage d'échantillons à détecter un petit nombre d'échantillons positifs avec un minimum de moyens techniques.

Une deuxième étude compare les résultats de la détection de l'ARN du virus SARS-CoV-2 par RT-PCR sur 1191 prélèvements naso-pharyngés techniqués individuellement et

par groupe [15]. L'étape d'extraction des acides nucléiques a été réalisée sur chaque échantillon AVANT amplification. Puis les extraits d'acides nucléiques ont été groupés, chaque groupe contenant 4, 5, 6, 10, 15, 20 ou 30 échantillons pour l'étape d'amplification ciblant les gènes E et S. Les groupes positifs ont été testés à nouveau individuellement. Des différences de 0 à 5 Ct (*cycle threshold* soit le nombre de cycles minimal pour lequel l'ARN amplifié est détectable) ont été observées entre les échantillons groupés et les échantillons individuels ; tout échantillon détecté positif individuellement a été également détecté en groupe de 30. Le taux de positivité était de 4,24% pendant la période de l'étude. En utilisant des groupes de 30, cette stratégie a permis d'économiser plus de 800 RT-PCR (267 tests au lieu de 1191) pour identifier 24 échantillons positifs. Il est rappelé qu'un  $\log_{10}$  de charge virale correspond à un peu plus de 3 Ct. C'est pourquoi cette approche peut conduire à rendre faussement négatif un échantillon présentant une charge virale faible, proche du seuil de détection (en pratique autour de 37 à 40 Ct), ce qui correspond en général aux charges virales observées dans des échantillons testés tardivement au-delà du 14<sup>ème</sup> jour d'infection. Les limites de cette approche sont principalement la réalisation du groupage d'échantillons après l'étape d'extraction des acides nucléiques, ce qui nécessite une organisation optimale dans la composition de ces groupages (identité-vigilance des échantillons) et ne permet pas de s'affranchir de l'étape d'extraction et donc de l'approvisionnement en réactifs d'extraction dans une situation à prévoir de tension dans la phase immédiate de déconfinement à l'échelle mondiale.

- Une troisième étude présente les résultats de l'utilisation d'une application web pour définir la taille optimale des groupages d'échantillons pour économiser un maximum de tests en prenant en compte la prévalence de positivité attendue, le seuil de détection et les performances analytiques de sensibilité et spécificité [16]. Avec une prévalence de positivité de 5%, un seuil de détection de 1 à 3 copies d'ARN par  $\mu\text{L}$ , une sensibilité supérieure à 95% et une spécificité de 100%, la taille optimale de ces groupes est de 5 échantillons, soit une réduction théorique du nombre de tests de 57% par rapport à une approche unitaire (en incluant le nombre de tests réalisés sur chaque échantillon composant les groupes positifs). Le test utilisé dans cette étude est celui recommandé par les CDC américains utilisant deux cibles différentes du gène de la nucléoprotéine N. A partir de ce calcul, 25 groupes de 5 prélèvements nasopharyngés testés précédemment individuellement incluant un échantillon positif et 4 échantillons négatifs ont été constitués. À la différence de l'étude précédente, les groupes ont été constitués AVANT l'étape d'extraction des acides nucléiques ; puis le produit d'extraction du groupe a été testé par RT-PCR comme décrit précédemment. Pour les 25 groupes testés (incluant 14 échantillons avec des Ct > 30), tous les échantillons positifs ont été détectés avec des différences de Ct comprises entre 0 et 5,03 par rapport à la méthode individuelle. Cette stratégie a permis une économie de réactifs d'extraction et d'amplification de 133% pour des groupes de 5 échantillons. Cette économie peut atteindre 400% avec des groupes de 11 échantillons pour une prévalence d'échantillons positifs observée de l'ordre de 1%.
- Une quatrième étude [17] montre que l'utilisation de groupes de 32 échantillons extraits individuellement AVANT l'étape d'amplification conduit à un taux estimé de faux négatifs (perte de sensibilité) de 10 % en utilisant 5 échantillons dont le Ct individuel est compris entre 19 et 27, c'est-à-dire une quantité d'ARN détectable relativement élevée. Les auteurs suggèrent d'augmenter le nombre de cycles de RT-PCR pour abaisser le seuil de positivité afin de réduire le nombre de faux-négatifs.

### 3.2 Analyse des articles de modélisation

Trois publications sont à ce jour, à l'étape de soumission pour publication.

La première montre qu'un modèle mathématique permet d'estimer la taille optimale des échantillons à tester et des groupes pour évaluer la prévalence d'échantillons positifs au sein d'une population [18]. L'exemple présenté montre que le groupage de 208 prélèvements répartis par groupes de 32 (soit 9,3 tests) peut permettre de faire la différence entre une prévalence de positifs de 1% et une prévalence de 5% avec une probabilité de détection de 96% (sensibilité) et un risque d'erreur de 2% (spécificité de 98%). En période de déconfinement avec une faible circulation virale, cette stratégie permettrait de réduire très sensiblement le nombre de tests nécessaires pour évaluer la prévalence de l'infection à l'échelle populationnelle. Mais ce modèle ne prend pas en compte la nature de l'échantillon (respiratoire, selles) ni la question relative à l'étape d'extraction des acides nucléiques avant ou après la constitution de groupes.

Un autre algorithme également complexe [19] est proposé pour permettre d'évaluer la taille des pools d'échantillons permettant d'estimer la circulation virale dans une population. Cependant, l'étude est plus centrée sur l'originalité du modèle que sur sa capacité à proposer des alternatives à l'approvisionnement en réactifs de RT-PCR à l'heure de la pandémie de SARS-CoV-2.

La dernière publication propose une approche technologique très différente supportée par des plateformes analytiques de très grande capacité [20] en proposant des groupages massifs d'échantillons (de l'ordre de 100.000). Les échantillons sont identifiés par un code-barres moléculaire, puis amplifiés par une technique d'amplification isotherme (RT-LAMP); ils sont ensuite groupés et la recherche de l'agent infectieux, voire de plusieurs agents infectieux dans le même test, est réalisée par un séquençage haut débit par technique Illumina. Cette approche permet, sans démembrer le groupe, d'identifier grâce au code-barres, les échantillons positifs au sein du groupe. Elle requiert néanmoins la validation de plusieurs étapes pour réaliser un dépistage de masse : marquage moléculaire des échantillons, acheminement des échantillons marqués sur les plateformes analytiques, identitovigilance des échantillons avec des algorithmes éprouvés, délais de rendu de résultats. Cette technologie, très prometteuse à moyen ou long terme, n'a pas été à ce jour mise en œuvre et évaluée pour la gestion de la pandémie de SARS-CoV-2.

#### **4. Approvisionnement en réactifs pour la détection du génome de SARS CoV-2 en phase de déconfinement**

A l'heure actuelle et dans le cadre de la réalisation de 500 000 à 700 000 tests de détection du génome du SARS-CoV-2 par semaine en France pour la phase immédiate du déconfinement, l'approvisionnement en réactifs par les laboratoires industriels semble assuré (contact du Groupe de travail avec les industriels). Cependant, la question sur l'approvisionnement en écouvillons, en milieu de transport pour la pratique des prélèvements naso-pharyngés doit faire l'objet d'une vigilance ; le groupage des échantillons à tester n'étant pas une réponse.

#### **5. Aspects éthiques de la recherche du virus SARS CoV-2 par la technique de groupage**

Le groupage d'échantillons pour le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 peut faire l'objet d'interrogations sur la stratégie de la prise en charge entre le bénéfice individuel de la personne testée qui va être isolée systématiquement en cas de suspicion clinique en attente de son résultat et l'intérêt collectif avec le dépistage massif dont les délais de rendu de résultats restent à évaluer. Cette technique de groupage doit être considérée comme non acceptable dans la prise en charge de patients fragiles ou à risque de formes graves de Covid-19, avec un délai de rendu de résultat allongé, ou lors de charge virale faible dans l'échantillon, conduisant à un risque de résultat faussement négatif quand l'échantillon est testé par groupage.

#### **6. Indications de la détection moléculaire de l'ARN viral du SARS CoV-2**

Dans l'avis du HCSP du 31 mars relatif à la prévention et à la prise en charge des patients à risque de formes graves de COVID-19 ainsi qu'à la priorisation des tests diagnostiques [21], les indications de la détection moléculaire de l'ARN viral du SARS CoV-2 ont été définies pour l'entrée de la France en phase 3 de l'épidémie, en période de circulation élevée du virus sur le territoire. Ces indications sont en cours de révision dans le rapport relatif à l'actualisation des avis thérapeutiques des 5 mars et 23 mars 2020.

## 7. Nomenclature du test moléculaire de détection du génome du SARS CoV-2 par RT-PCR

Le test RT-PCR pour la recherche de l'ARN du SARS CoV-2 par RT-CR sur échantillons naso-pharyngés et prélèvements des voies respirations basses est inscrit à la nomenclature et remboursé depuis le 07 mars 2020 (<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041698000&categorieLien=id>). La législation prévoit le remboursement de cet acte par patient avec un rendu de résultat dans les 24 heures et non par groupage d'échantillons.

### Au total :

- La stratégie du groupage d'échantillons est une méthode permettant une économie significative du nombre des tests à réaliser sans impacter de façon notable la capacité de détection du virus SARS CoV-2 pour des charges virales de niveau élevé ou moyen.
- La taille optimale des groupes d'échantillons des voies respiratoires supérieures se situe entre 5 et 30 échantillons selon la prévalence estimée du SARS CoV-2 dans la population testée, ce qui peut conduire à faire varier la taille du groupe à tester suivant le niveau de circulation du virus.
- La stratégie de groupage d'échantillons présente des limites techniques en termes d'organisation et de délais de rendu de résultats :
  - au niveau de l'étape préanalytique :
    - l'identito-vigilance des échantillons composant le groupe ;
    - l'organisation du laboratoire de biologie médicale en l'absence d'automatisation pour la constitution des groupes ;
    - les facteurs définissant les groupes par unité régionale, collectivité ;
    - l'estimation de la prévalence de l'infection à SARS-CoV-2 dans la population testée afin d'utiliser des groupes d'échantillons permettant de réduire significativement le nombre de tests.
  - au niveau analytique :
    - la constitution des groupes en fonction du type d'échantillons (uniquement les prélèvements naso-pharyngés) ;
    - l'évaluation en amont pour chaque laboratoire de biologie des protocoles de RT-PCR suivant les réactifs et les automates utilisés ;
    - l'inclusion de la phase d'extraction avant ou après le groupage ;
    - le risque de contamination (faux positifs) lors de la gestion de grands nombres d'échantillons ;
    - le risque de faux-négatifs du fait de la perte de sensibilité de quelques Ct.
  - au niveau post-analytique :

- risque d'erreurs dans le rendu de résultats car actuellement, la plupart des automates d'extraction et d'amplification sont en connexion bidirectionnelle avec le logiciel de gestion de laboratoire évitant une saisie manuelle du résultat ;
  - l'évaluation du retard dans le délai de rendu de résultat pour identifier un échantillon testé positif dans un groupe.
- L'approvisionnement en réactifs pour RT-PCR n'est pas en tension.
- La nomenclature des actes de biologie n'a pas inscrit la recherche du génome viral de SARS-CoV-2 par la méthode de groupes d'échantillons, ce qui pose la question de la facturation des actes réalisés par groupe.

**Le HCSP recommande :**

- de ne pas mettre en œuvre la pratique du groupage des échantillons pour la détection du génome du virus SARS-CoV-2 dans les prélèvements respiratoires, en particulier dans la période immédiate de déconfinement, compte tenu de nombreuses incertitudes, notamment en termes de délai de rendu de résultat, de perte de sensibilité et de difficultés inhérentes à la gestion du test de RT-PCR au laboratoire de virologie ;
- que la détection du génome viral du SARS-COV-2 soit réalisée par RT-PCR individuelle dans le cadre des recommandations du diagnostic virologique;
- que la technique de séquençage à haut débit permettant de tester un très grand nombre d'échantillons puisse être évaluée comme une alternative envisageable à moyen terme en fonction de développements technologiques et informatiques pour l'analyse de résultats en très grand nombre.

**Ces recommandations ont été validées sur la demande de tests de RT-PCR à l'heure du déconfinement, soit 500 000 à 700 000 tests par semaine sur le territoire national.**

. Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

*Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.*

*Validé le 10 mai 2020 par le président du Haut Conseil de la santé publique*



## Références

1. Emmanuel JC, Bassett MT, Smith HJ, Jacobs JA. Pooling of sera for human immunodeficiency virus (HIV) testing: an economical method for use in developing countries. *J Clin Pathol* 1988; 41: 582–5.
2. Aprahamian H, Bish DR, Bish EK. Residual risk and waste donated blood with pooled nucleic acid testing. *Statistics in Medicine* 2016: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.7066>.
3. Taylor SM, Juliano JJ, Trottman PA, et al. High-throughput pooling and real-time PCR-based strategy for malaria detection. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 512–9.
4. Van TT, Miller J, Warshauer DM, et al. Pooling nasopharyngeal/throat swab specimens to increase testing capacity for influenza viruses by PCR. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 891–6.
5. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 2020 <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
6. Nandini S, Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.8259.
7. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;S1473-3099(20)30232-2.
8. Yongchen Z, Shen H, Wang X, et al. Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:833-6.
9. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, et al. Negative nasopharyngeal and oropharyngeal swabs do not rule out COVID-19. *J Clin Microbiol.* 2020;58(5):e00297-20
10. Pfefferle S, Reucher S, Nörz D, Lütgehetmann M. Evaluation of a quantitative RT-PCR assay for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2 using a high throughput system. *Euro Surveill.* 2020;25(9):pii=2000152.
11. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;10.1038/s41591-020-0869-5.
12. Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa345.
13. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382:1177-9.
14. Hogan CA, Sahoo MK, Pinsky BA. Sample pooling as a strategy to detect community transmission of SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;e205445.
15. Lohse S, Pfuhl T, Berkó-Göttel B et al. Pooling of samples for testing SARS-CoV-2 in asymptomatic people. *Lancet.* 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30162-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30162-6).
16. Abdalhamid B, Bilder CR, McCutchen EL, Hinrichs SH, Koepsell SA, Iwen PC. Assessment of specimen pooling to conserve SARS CoV-2 testing resources. *Am J Clin Pathol.* 2020;153:715-8.
17. Yelin I, Aharony N, Shaer Tamar E, et al. Evaluation of COVID-19 RT-qPCR test in multi-sample pools. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa531.
18. Narayanan KR, Frost I, Heidarzadeh A et al., medRxiv preprint, 2020: <https://doi.org/10.1101/2020.04.03.20051995>.
19. Zhu J, Rivera K, Baron D, Noisy pooled PCR for virus testing. arXiv preprint, 2020: doi:10.1101/2020.04.06.026765.

20. Schmid-Burgk JL, Li D, Feldman D et al. LAMP-Seq: population-scale COVID-19 diagnostics using a compressed barcode space. bioRxiv preprint, 2020:  
<https://doi.org/10.1101/2020.04.06.025635>.
21. Avis HCSP du 31 mars 2020 relatif à la prévention et à la prise en charge des patients à risque de formes graves de COVID-19 ainsi qu'à la priorisation des tests diagnostiques.  
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=7900>.

**Annexe 1** : saisine de la direction générale de la santé

**De** : SALOMON, Jérôme (DGS)

**Envoyé** : mercredi 29 avril 2020 18:11

**À** : HCSP-SECR-GENERAL; CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP)

**Cc** : FALIU, Bernard (DGS/MSR/SGHCSP); BRAHIC, Olivier (DGS/VSS); LAZARUS, Clément (DGS/VSS); WORMS, Bernadette (DGS/VSS/VSS1); CCS-POLE-EXPERTISE-SANTE-PUBLIQUE; EMERY, Gregory (CAB/SANTE); AKRAMI-CASTANON, Azadeh (IGAS/INSPECTANTS); CARGILL, Thomas (DGS/COVID-19); MOKNI, Walid (DGS/VSS/VSS1); LAZARUS, Clément (DGS/VSS); TESNIERE, Antoine (CAB/SANTE); BRAHIC, Olivier (DGS/VSS)

**Objet** : HCSP saisine poolage des tests

Monsieur le Président, Cher Franck,

L'épidémie SARS-CoV2 a révélé l'importance de disposer de tests pour le diagnostic et le dépistage de patients contaminés. Actuellement, seule une approche individuelle a été envisagée pour la réalisation des tests par RT-PCR. Des éléments récemment publiés dans des revues scientifiques de haut niveau présentent le poolage de tests RT-PCR comme une alternative permettant de repérer une circulation virale à bas bruit dans un but d'alerte.

Je souhaiterais recueillir l'avis du Haut Conseil quant à la pertinence de réaliser les RT-PCR par poolage, sans que cette méthode ait vocation à remplacer le diagnostic individuel,

Avant d'envisager cette option je souhaiterais disposer de votre avis sur :

- les indications dans lesquelles cette méthode pourrait être utile notamment dans les établissements médicaux sociaux non touchés par l'épidémie, les communautés ou entreprises à la reprise de leur activité, les territoires indemnes ou peu touchés par la circulation virale. Vous préciserez, le cas échéant, les modalités de suivi qui pourraient en découler ;
- la faisabilité pratique et le risque d'erreur ;
- la sensibilité de la méthode ;
- le nombre optimal de patients par pool.

Le HCSP pourrait solliciter notamment SPF, le CNR des virus respiratoires...

Dans la perspective du déconfinement je souhaiterais avoir vos préconisations pour le jeudi 7 mai .

Mes services se tiennent à votre disposition pour apporter tous les compléments que vous jugerez utiles.

Bien amicalement.

**Professeur Jérôme SALOMON, CMO, MD, MPH, PhD**

**Directeur général de la Santé / Directeur de crise**

+ 33 1 40 56 40 40 / + 33 1 40 56 53 19

[jerome.salomon@sante.gouv.fr](mailto:jerome.salomon@sante.gouv.fr)

**Direction Générale de la Santé, Paris, FRANCE**

## **Annexe 2** : Composition du groupe de travail

Daniel Camus, HCSP, CS MIME

Christian Chidiac, HCSP, CS MIME

Bruno Hoen, HCSP, CS MIME

Bruno Lina (CNR des virus des infections respiratoires)

Elisabeth Nicand, HCSP, CS MIME (pilote du groupe de travail)

Henri Partouche, HCSP, CS MIME

Marie-Claire Paty (SPF)

Sibylle Bernard-Stoecklin (SPF)

Bruno Pozzetto, HCSP, CS MIME (co-pilote du groupe de travail)

Michel Setbon, HCSP, CSRE

Sylvie van der Werf (CNR des virus des infections respiratoires)

### SG HCSP :

Sylvie Floreani

Le 10 mai 2020

**Haut Conseil de la santé publique**

**14 avenue Duquesne**

**75350 Paris 07 SP**

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)