



La salive dans le contexte de l'infection à SARS-CoV-2 (Covid-19) Veille bibliographique du 07.05.2020



Dr Stéphane Derruau. Chirurgien-dentiste. MCU-PH, EA 7506 BiospecT, UFR Odontologie, Université de Reims-Champagne Ardenne, Pôle Médecine Bucco-dentaire, CHU de Reims
Pr Bernard Pellat. Chirurgien-dentiste, Professeur émérite, ex-doyen, EA 2496 Pathologies Imagerie et Biothérapies Orofaciales, UFR Odontologie. Montrouge, Université de Paris
Pr Sandrine Lorimier. Chirurgien-dentiste. PU-PH, EA 4694 GRESPI, UFR Odontologie, Université de Reims-Champagne Ardenne, Pôle Médecine Bucco-dentaire, CHU de Reims

❖ Etat de l'art

La salive humaine totale est un biofluide oral issu essentiellement des glandes salivaires auquel s'ajoutent le fluide gingival, d'autres contributions endogènes telles que des cellules épithéliales orales desquamées, des sécrétions nasopharyngiennes et bronchiques ainsi que des contributions exogènes comme des agents infectieux, notamment viraux, des médicaments, des drogues (Pellat, 2010).

Actuellement, la salive comme tests diagnostiques, est utilisée dans la détection des anticorps par dosage immunologique en réponse à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (OraQuick ADVANCE Rapid HIV-1/2 Antibody Test®), de l'hépatite C (OraQuick HCV Rapid Antibody Test®) ainsi que, par mesure de la charge virale par RT-PCR, du cytomégalovirus (Viracor's Cytomegalovirus PCR test®). En 2014, un test a également été développé pour la détection qualitative d'antigènes du virus Ebola-Zaïre à partir de fluide oral cadavérique (OraQuick Ebola Rapid Antigen Test®).

❖ Objectif

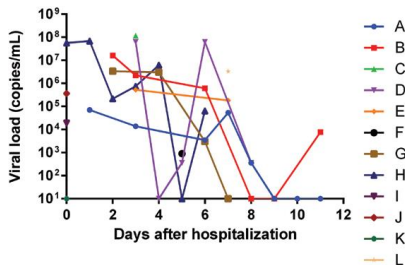
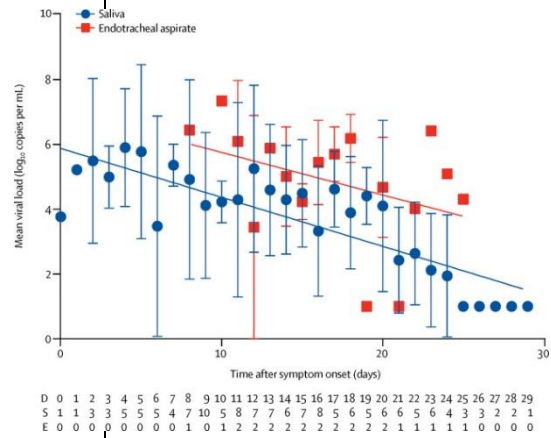
Afin d'approfondir le sujet de « **La salive dans le contexte de l'infection à SARS-CoV-2 (Covid-19)** », nous proposons cette **veille bibliographique**, réalisée au plus tard, le 07/05/2020 en utilisant la base de recherche PubMed (MEDLINE). Elle reprendra les articles de recherche traitant de l'existence du virus SARS-CoV-2 (ou 2019-nCoV) ainsi que de son évolution cinétique dans la salive. Des articles plus anciens sur les coronavirus seront également inclus. Quelques études s'intéressant au potentiel de la salive comme test diagnostique du Covid-19 seront précisées. Cependant, la liste des articles développés ci-dessous reste évidemment exhaustive au vu de l'importance du nombre de publications traitant de ce sujet.

❖ En lien avec l'infection à Coronavirus 2019 (Covid-19), plusieurs articles, lettres aux éditeurs et revues témoignent :

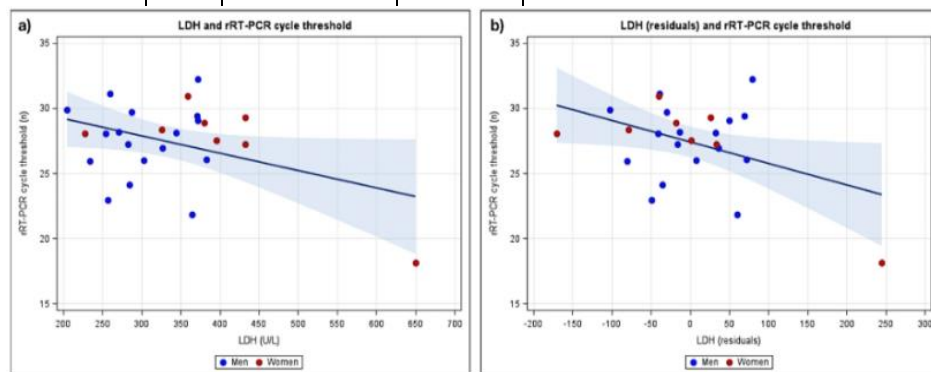
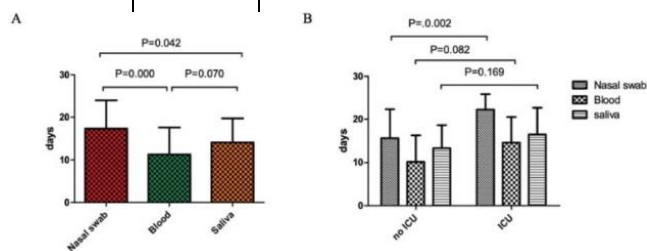
- de la présence du virus SARS-CoV-2 dans la salive
- de la présence du récepteur ACE2 du virus et d'enzymes telles que la furine, la TMPRSS2, exprimés par les cellules des muqueuses orales allant dans le sens d'une charge virale importante retrouvée dans la cavité buccale et le rôle de cette dernière dans l'infectiosité
- de son rôle dans la transmission du virus d'individu à individu lors d'éternuements, de conversations orales... par contact avec des surfaces souillées (fomites) mais aussi, et tout particulièrement, dans le cadre des activités professionnelles de santé, notamment lors d'actes en chirurgie dentaire
- de l'utilisation de la salive comme test de dépistage du Covid-19, alternative potentielle des tests nasopharyngés (« gold standard » actuel).

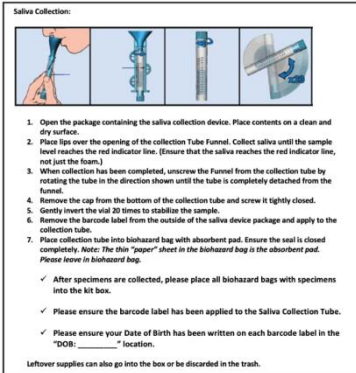
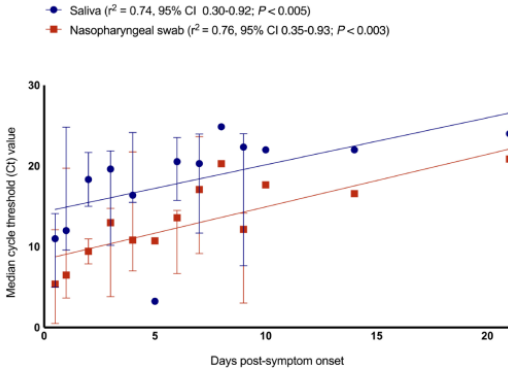
Références bibliographiques : Meng, Hua, et Bian 2020; Sabino-Silva, Jardim, et Siqueira 2020; Peng et al. 2020; Spagnuolo et al. 2020; Martelli-Júnior et al. 2020; Khurshid, Asiri, et Al Wadaani 2020; Goh et al. 2020; Santosh et al. 2020; Chen et al. 2020; R. Xu et al. 2020; Santosh et al. 2020; Wölfel et al. 2020; Farshidfar et Hamedani 2020; Z. Zhang, Zhang, et Wang s. d.; Kampf et al. 2020; van Doremalen et al. 2020; Blocken et al., 2020

1/ Salive et SARS-CoV-2 : charge virale / cinétique / substrat potentiel pour test diagnostique.

Journal	Date	Titre	Auteurs	Questions posées	Synthèse des méthodes (M) et résultats (R)	Limites	Lien
Clinical Infectious Diseases	12.02.2020	Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva	(To, Tsang, Yip, et al. 2020)	Présence de Sars-Cov-2 dans la salive Charge virale salivaire et cinétique 	M : 12 patients hospitalisés diagnostiqués covid-19 (RT-PCR positif par écouvillonnage nasopharyngé) Prélèvement salivaire pour tous et en série pour 6 patients RT-PCR sur la salive (ciblant le gène S), Culture virale R : 11 patients sur 12 (91,7%) : excrétion du virus dans la salive avec une charge virale médiane importante de $3,3 \cdot 10^6$ copies/ml (de $9,9 \times 10^2$ à $1,2 \times 10^8$ copies/ml) Initialement importante, diminution du taux d'ARN 2019-nCoV salivaire durant l'hospitalisation mais présence possible 11 jours après hospitalisation Culture virale positive : virus vivant dans la salive (risque de transmission +++) 33 COVID négatifs (RT-PCR nasopharyngée) => RT-PCR dans la salive également négative ⇒ Virus retrouvé dans la salive pendant plusieurs jours	Faible nombre de patients	DOI : 10.1093/cid/ciaa149
The Lancet	23.03.2020	Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study	(To, Tsang, Leung, et al. 2020)	Cinétique de la charge virale dans des échantillons salivaire issus de la zone postérieure de l'oropharynx 	M : 23 patients avec diagnostic confirmé en laboratoire Charge virale salivaire mesurée par qRT-PCR en séries (173 échantillons) Dosage des IgM et IgG dirigés contre la NP et le domaine RBD de la protéine S de SARS-CoV-2 par ELISA dans 108 échantillons de sérum R : Charge virale médiane dans la salive de la zone postérieure de l'oropharynx : $5 \cdot 2 \log_{10}$ copies/ml Charge virale maximale durant la 1 ^{ère} semaine après apparition des symptômes puis diminution Charge virale serait plus élevée avec l'augmentation de l'âge ARN viral salivaire détecté après 20 jours après apparition des symptômes chez 3 patients (sont un patient après 25 jours). Par ailleurs, Taux d'IgG et d'IgM dans sérum anti-NP et anti-RBD corrélés avec le titre d'Anticorps neutralisants ⇒ Les échantillons de salive prélevés au niveau postérieur de l'oropharynx pourraient être utilisés pour le diagnostic notamment pour ceux qui ont un retard des symptômes ou pour diagnostic rétrospectif des cas bénins.	Faible nombre de patients	DOI : 10.1016/S1473-3099(20)30196-1

Journal	Date	Titre	Auteurs	Questions posées	Synthèse des méthodes (M) et résultats (R)	Limites	Lien
Journal of Infection	21.03.2020	Comparisons of nucleic acid conversion time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients	(Fang et al. 2020)	Échantillons de test RT-PCR dynamiques d'échantillons nasaux, de sang, de matières fécales, d'urine, de salive et de larmes.	<p>M : 32 patients COVID-19, échantillons cliniques dynamiques : écouvillons nasaux, sang, matières fécales, urine, salive et larmes. RT-PCR ciblant le SARS-CoV-2. Deux groupes de patients en USI (Unité de soins intensifs) et non USI</p> <p>R : RT-PCR nasal 100% positive mais 3 patients, pas en première intention, Dans la salive : 78.1% positif, urine 0%, sang 87.5% (USI) et 66,7% (non ISU). Le temps de conversion de l'acide nucléique du SARS-CoV-2 était plus long chez les patients en unités de soins intensifs (USI) que chez les patients non réanimés (non USI). L'écouvillonnage nasal présentait un temps de conversion plus long (test positif devenant négatif) de l'acide nucléique SARS-CoV-2 (non USI : 15.67±6.677 jours /USI : 22.25±3.615 jours), dans le sang (10.17 ± 6.134 / 14.63 ± 5.878) et dans la salive (13.33±5.272 / 16.50±6.188).</p> <p>⇒ Temps de conversion (RT-PCR positive devant négative) plus long pour le patient en unité de soins intensifs</p> <p>⇒ Plus rapide dans la salive que dans le sang et le nasopharynx</p>		DOI: https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.013
Journal of Infection	08.04.2020	Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2	(Azzi et al. 2020)	La salive est-elle un outil fiable pour détecter le SARS-Cov-2	<p>M : 25 patients COVID-19 (17 hommes et 8 femmes) avec une forme sévère ou très sévère Echantillons salivaires analysés par RT-PCR avec recueil du seuil de cycle (Ct) en tant qu'indicateur semi-quantitatif de la charge virale à J0 et à J+4 pour 8 patients. Données clinique collectées : âge, sexe, comorbidités, médicaments. Les valeurs de la lactate déshydrogénase (LDH) et de la protéine C réactive ultrasensible (usRCP) ont été mesurées dans le sang le même jour que le prélèvement salivaire.</p> <p>R : Troubles cardiovasculaires et/ou dysmétaboliques dans 65.22% des cas (HTA, dyslipidémie, obésité...) Test salivaire positif pour les 25 patients (avec Ct<33 cycles). A J+4 jours : test salivaire positif alors que conversion (négatif) par écouvillonnage du nasopharynx (pour 2 patients) Association inverse Ct / LDH (libérée lors de lésions tissulaires) => Plus la charge virale salivaire augmente, plus la LDH augmente (pas pour CRP)</p> <p>⇒ La salive est un outil fiable pour détecter le SRAS-Cov-2 par analyse RT-PCR.</p> <p>⇒ La salive peut fournir des informations sur l'évolution clinique de la maladie.</p>	Echantillons hétérogènes	https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.005



Journal	Date	Titre	Auteurs	Questions posées	Synthèse des méthodes (M) et résultats (R)	Limites	Lien
JMIR Public Health & Surveillance	24.04.2020	Detection of SARS-CoV-2 RNA and Antibodies in Diverse Samples: Protocol to Validate the Sufficiency of Provider-Observed, Home-Collected Blood, Saliva, and Oropharyngeal Samples	(Sullivan et al. 2020)	Documenter la capacité des patients à auto-collecter des échantillons suffisants pour la détection virale (ENP et salive) et la sérologie du SARS-CoV-2 (sang et salive). 	M : Suffisance de l'échantillon (ARN-PCR) : l'identification positive de l'acide nucléique + valeurs de Ct <30 pour indiquer une collecte suffisante de matériel biologique dans l'échantillon de salive et l'écouvillon (NEP) Tests sérologiques : anticorps immuno-essais primaires et secondaires (dosage SARS-CoV-2, IgG, IgM et IgA) R : Protocole a été approuvé par le Emory University Institutional Review Board (IRB) le 30 mars 2020 (protocole numéro 371). Etude en cours ⇒ Salive : intérêt potentiel comme substrat pour dépistage de masse avec auto-prélèvement	En cours d'inclusion	DOI: 10.2196/19054
Journal of Clinical Microbiology	21.04.2020	Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2	(Williams et al. 2020)	La salive peut-elle être un échantillon non invasif pour détecter SARS-CoV-2 ?  <ul style="list-style-type: none"> Saliva ($r^2 = 0.74$, 95% CI 0.30-0.92; $P < 0.005$) Nasopharyngeal swab ($r^2 = 0.76$, 95% CI 0.35-0.93; $P < 0.003$) 	M : 622 patients testés par NEP (RT-PCR) dont 522 avec prélèvement salivaires ; R : 33/39 (84,6%) positifs à SARS-CoV-2 dans salive sur tous les positifs par ENP (n=39) La médiane Ct (NEP) < médiane Ct (salive) => charge virale supérieure dans le nasopharynx Test de la spécificité : 1/50 patients positifs (2%) à SARS-CoV-2 dans salive alors que négatifs par ENP (n=50) ⇒ Sensibilité moins bonne que ENP, quid de la spécificité ? ⇒ Salive : biofluide d'intérêt pour recherche ARN SARS-CoV-2	Nombre de patients	doi:10.1128/JCM.00776-20

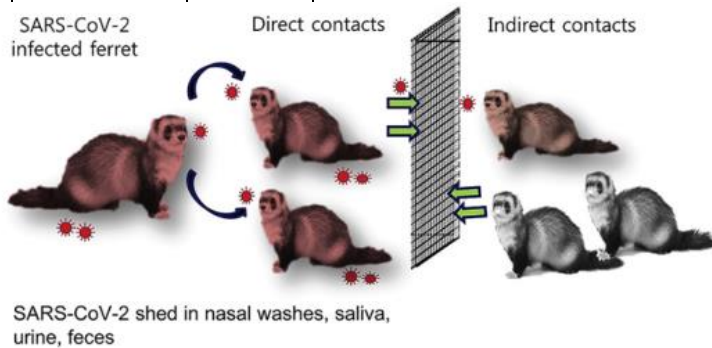
Journal	Date	Titre	Auteurs	Questions posées	Synthèse des méthodes (M) et résultats (R)	Limites	Lien																																																																																																																																																																																					
Emerging Microbes & Infections	07.02.2020	Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes	(W. Zhang et al. 2020)	Différentes voies de circulation corporelle du SARS-CoV-2	<p>M : 15 patients retenus avec symptômes COVID-19. Écouvillons salivaires, écouvillons anaux, échantillon sanguins – RT-PCR et kits ELISA</p> <p>R : Sur 15 patients traités, 53,3% positifs pour écouvillons oraux ; 26,7% positifs pour écouvillons anaux ; 20% positifs pour sérique (RT-PCR) Le virus peut être trouvé dans les écouvillons anaux et le sang et pas forcément au niveau des écouvillons oraux. A noter, bien que écouvillons négatifs, le patient peut être virémique</p> <p>Tests sérologiques (ELISA kits) : IgM et IgG faibles ou indétectables au jour 0 (J0), puis à 5 jours (J+5), tous positifs 100% pour IgG (81% pour IgM) A J0, 50% des écouvillons oraux positifs (25% anaux) mais à J+5, 25% écouvillons oraux positifs (37,5% anaux) Quand écouvillons positifs à J0 (oraux et/ou anaux), 80% sont oraux (40% anaux) alors qu'à J+5, écouvillons oraux positifs dans 50% (75% écouvillons anaux positifs). 4 patients positifs avec écouvillons anaux à J+5 alors qu'aucun test positif à J0</p> <p>⇒ Voies de circulation du virus différentes : respiratoire, fécale-oraux ou sang ⇒ Ne pas se baser uniquement sur des écouvillons oraux négatifs alors que le chemin suivi est de type oral/fécal ⇒ Les tests sérologiques confirment une infection ⇒ Tests oraux semblent être pertinent au début des symptômes, les tests anaux plus tardivement</p>	Faible nombre de patients																																																																																																																																																																																						
		Table 1. Molecular detection of 2019-nCoV in swabs and blood. Samples were from oral swabs (OS), anal swabs (AS) and blood. Data were shown as qPCR Ct values. Patients in severe condition during investigation were shown.			Table 2. Molecular detection of 2019-nCoV in swabs from two investigations. Samples were from oral swabs (OS), anal swabs (AS) and blood. Data were shown as qPCR Ct values.																																																																																																																																																																																							
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>OS</th> <th>AS</th> <th>Whole blood</th> <th>Serum</th> <th>Severe disease</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Patient 1</td><td>33.5</td><td></td><td>30.3</td><td>24.3</td><td>No</td></tr> <tr><td>Patient 2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Patient 3</td><td>30.3</td><td></td><td>32.1</td><td></td><td>No</td></tr> <tr><td>Patient 4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>No</td></tr> <tr><td>Patient 5</td><td></td><td>33.1</td><td></td><td></td><td>No</td></tr> <tr><td>Patient 6</td><td></td><td></td><td>30.6</td><td></td><td>No</td></tr> <tr><td>Patient 7</td><td>32.7</td><td>30.2</td><td></td><td></td><td>No</td></tr> <tr><td>Patient 8</td><td></td><td>33.1</td><td></td><td></td><td>No</td></tr> <tr><td>Patient 9</td><td></td><td></td><td>31.4</td><td>34.5</td><td>No</td></tr> <tr><td>Patient 10</td><td></td><td></td><td>30.9</td><td>33.0</td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Patient 11</td><td>27.3</td><td></td><td></td><td></td><td>No</td></tr> <tr><td>Patient 12</td><td>34.4</td><td></td><td></td><td></td><td>Yes</td></tr> <tr><td>Patient 13</td><td>32.9</td><td>33.6</td><td></td><td></td><td>No</td></tr> <tr><td>Patient 14</td><td>32.3</td><td></td><td></td><td></td><td>No</td></tr> <tr><td>Patient 15</td><td></td><td></td><td>31.6</td><td></td><td>No</td></tr> </tbody> </table>		OS	AS	Whole blood	Serum	Severe disease	Patient 1	33.5		30.3	24.3	No	Patient 2					Yes	Patient 3	30.3		32.1		No	Patient 4					No	Patient 5		33.1			No	Patient 6			30.6		No	Patient 7	32.7	30.2			No	Patient 8		33.1			No	Patient 9			31.4	34.5	No	Patient 10			30.9	33.0	Yes	Patient 11	27.3				No	Patient 12	34.4				Yes	Patient 13	32.9	33.6			No	Patient 14	32.3				No	Patient 15			31.6		No			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Date 0-OS</th> <th>Date 0-AS</th> <th>Date 5-OS</th> <th>Date 5-AS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Patient 1</td><td></td><td></td><td>23.2</td><td></td></tr> <tr><td>Patient 2</td><td>30.3</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Patient 3</td><td></td><td>19.5</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Patient 4</td><td>32.7</td><td>30.2</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Patient 5</td><td></td><td>33.1</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Patient 6</td><td>31.1</td><td></td><td>30.0</td><td>31.4</td></tr> <tr><td>Patient 7</td><td>27.3</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Patient 8</td><td></td><td></td><td>27.0</td><td></td></tr> <tr><td>Patient 9</td><td>32.9</td><td>33.6</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Patient 10</td><td></td><td></td><td></td><td>23.8</td></tr> <tr><td>Patient 11</td><td>31.9</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Patient 12</td><td>32.3</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Patient 13</td><td></td><td></td><td></td><td>17.8</td></tr> <tr><td>Patient 14</td><td></td><td></td><td></td><td>25.5</td></tr> <tr><td>Patient 15</td><td></td><td></td><td></td><td>30.0</td></tr> <tr><td>Patient 16</td><td>33.8</td><td></td><td>26.9</td><td>27.5</td></tr> </tbody> </table>		Date 0-OS	Date 0-AS	Date 5-OS	Date 5-AS	Patient 1			23.2		Patient 2	30.3				Patient 3		19.5			Patient 4	32.7	30.2			Patient 5		33.1			Patient 6	31.1		30.0	31.4	Patient 7	27.3				Patient 8			27.0		Patient 9	32.9	33.6			Patient 10				23.8	Patient 11	31.9				Patient 12	32.3				Patient 13				17.8	Patient 14				25.5	Patient 15				30.0	Patient 16	33.8		26.9	27.5		
	OS	AS	Whole blood	Serum	Severe disease																																																																																																																																																																																							
Patient 1	33.5		30.3	24.3	No																																																																																																																																																																																							
Patient 2					Yes																																																																																																																																																																																							
Patient 3	30.3		32.1		No																																																																																																																																																																																							
Patient 4					No																																																																																																																																																																																							
Patient 5		33.1			No																																																																																																																																																																																							
Patient 6			30.6		No																																																																																																																																																																																							
Patient 7	32.7	30.2			No																																																																																																																																																																																							
Patient 8		33.1			No																																																																																																																																																																																							
Patient 9			31.4	34.5	No																																																																																																																																																																																							
Patient 10			30.9	33.0	Yes																																																																																																																																																																																							
Patient 11	27.3				No																																																																																																																																																																																							
Patient 12	34.4				Yes																																																																																																																																																																																							
Patient 13	32.9	33.6			No																																																																																																																																																																																							
Patient 14	32.3				No																																																																																																																																																																																							
Patient 15			31.6		No																																																																																																																																																																																							
	Date 0-OS	Date 0-AS	Date 5-OS	Date 5-AS																																																																																																																																																																																								
Patient 1			23.2																																																																																																																																																																																									
Patient 2	30.3																																																																																																																																																																																											
Patient 3		19.5																																																																																																																																																																																										
Patient 4	32.7	30.2																																																																																																																																																																																										
Patient 5		33.1																																																																																																																																																																																										
Patient 6	31.1		30.0	31.4																																																																																																																																																																																								
Patient 7	27.3																																																																																																																																																																																											
Patient 8			27.0																																																																																																																																																																																									
Patient 9	32.9	33.6																																																																																																																																																																																										
Patient 10				23.8																																																																																																																																																																																								
Patient 11	31.9																																																																																																																																																																																											
Patient 12	32.3																																																																																																																																																																																											
Patient 13				17.8																																																																																																																																																																																								
Patient 14				25.5																																																																																																																																																																																								
Patient 15				30.0																																																																																																																																																																																								
Patient 16	33.8		26.9	27.5																																																																																																																																																																																								

doi: 10.1080/22221751.2020.1729071

Journal	Date	Titre	Auteurs	Questions posées	Synthèse des méthodes (M) et résultats (R)	Limites	Lien
Journal of Medical Virology	24.04.2020	Persistent viral RNA positivity during recovery period of a patient with SARS-CoV-2 infection	(Yang et al. 2020)	<p>Rapport de cas d'infection par le SARS-CoV-2 dont l'évolution clinique et évolution virologique (notamment dans la salive) a duré plus de 2 mois.</p>	<p>M : Malade de 44 ans hospitalisé pendant plus de 70 jours</p> <p>R : Patient dont les symptômes ont été guéris puis recrudescence pendant plus de 40 jours</p> <p>Charge virale importante dans la salive (Ct=18.7) mais également dans la gorge et dans les sédiments d'urine</p> <p>Coexistence d'ARN viral et d'anticorps viraux spécifiques (IgG et IgM ciblant les protéines S et N)</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Notion d'évasion immunitaire de SARS-CoV-2 ⇒ Réplication dans des sites privilégiés (glandes salivaires) 	Etude d'un cas	https://doi.org/10.1002/jmv.25940
British Medical Journal (BMJ)	21.04.2020	Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study	(Zheng et al. 2020)	<p>Etudier la dynamique de la charge virale et la gravité de la maladie à partir d'échantillons respiratoires, sériques, de selles et d'urine</p> <p>Echantillons respiratoires = échantillons d'expectorations ou <u>salive</u> après une toux profonde sur des patients sans expectorations.</p>	<p>M : Etude de cohorte rétrospective sur 96 patients COVID + 3497 échantillons respiratoires, de selles, de sérum et d'urine évalués pour la charge virale d'ARN du SARS-CoV-2 (PCR). <u>Echantillons respiratoires (n=1846) = échantillons d'expectorations (n=668) ou salive après une toux profonde sur des patients sans expectorations (n=1178).</u> 96 patients dont 22 avec une maladie bénigne et 74 avec une maladie grave</p> <p>R : Infection confirmée dans tous les échantillons d'expectorations et de salive. L'ARN a été détecté dans les selles de 55 (59%) patients et dans le sérum de 39 (41%) patients. L'échantillon d'urine d'un patient était positif pour le SRAS-CoV-2. La durée du SARS-CoV-2 est significativement plus longue dans les échantillons de selles (22 jours) que dans les échantillons respiratoires (18 jours, p=0.02) et sériques (16 jours, p<0.001)</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Dans l'échantillon respiratoire (dont salive) : virus persiste plus longtemps avec une charge plus élevée chez les patients atteints d'une maladie grave (21 jours) que les patients atteints de maladie bénigne (14 jours, p=0.04) ⇒ La durée de la charge virale était plus longue chez les patients de plus de 60 ans et chez les hommes. 	Travaux à partir de plusieurs types d'échantillons et analyse dans le temps	doi: https://doi.org/10.1136/bmj.m1443

Chez l'animal

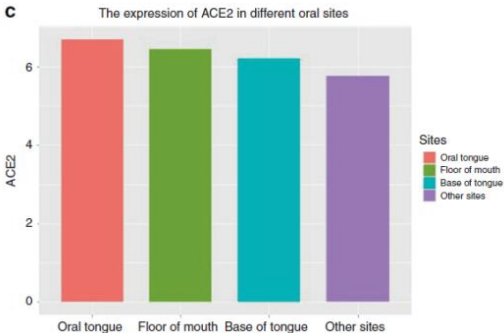
Journal	Date	Titre	Auteurs	Questions posées	Synthèse des méthodes (M) et résultats (R)	Limites	Lien
Cell Host & Microbe	06.04.2020	Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets	(Kim et al. 2020)	Modèle animal expérimental capable de soutenir la pandémie COVID-19 ainsi que l'excrétion et la transmission du SARS-CoV-2	<p>M : 18 furets correspondant à 3 essais indépendant de 2 furets inoculés avec souche d'un patient COVID (en intranasal), 2 furets « naïfs » en contact direct, 2 furets « naïfs » en contact indirect et 8 furets témoins avec PBS (sans contact)</p> <p>Prélèvement du sang, des lavages nasaux, de la salive, de l'urine et des échantillons fécaux tous les deux jours pendant 12 jours</p> <p>Sacrifice de 3 furets à 4 jours, 8 jours et 12 jours pour immunohistochimie</p> <p>R : Au deuxième jour après contact, le SARS-CoV-2 a été détecté chez tous les furets en contact avec les malades à partir des prélèvements nasaux, urinaire, salivaire et selles.</p> <p>De plus, quelques furets « naïfs » en <u>contact indirect</u> étaient positifs pour l'ARN viral dans les lavages nasaux et dans les selles à partir du 4^{ème} jour, suggérant une transmission aéroportée.</p> <p>Les antigènes viraux étaient détectés dans les cornets nasaux, la trachée, les poumons et l'intestin avec bronchiolite aiguë présente dans les poumons infectés (immunohistochimie)</p> <p>A J12 : séroconversion chez furets inoculés et avec contact direct</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Furets : modèle animal de COVID-19 qui peut faciliter le développement des thérapies et vaccins contre le SARS-CoV-2. ⇒ Confirme l'hypothèse de transmission aéroportée (contact indirect) 	Modèle animal	https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023



2/ Salive et précédents coronavirus (SARS-CoV et MERS-CoV)

Journal	Date	Titre	Auteurs	Questions posées	Synthèse des méthodes (M) et résultats (R)	Limites	Lien
Emerging Infectious Diseases	07.2004	Detection of SARS-associated Coronavirus in Throat Wash and Saliva in Early Diagnosis	(Wang et al. 2004)	Détermination de la charge de SARS-CoV dans les gouttelettes orales et cinétique virale	<p>M : 17 patients ayant probablement SARS-CoV, RT-PCR d'échantillons de l'oropharynx (lavage de gorge) et salivaire</p> <p>Immunofluorescence pour montrer la réplication de SARS-CoV dans les cellules</p> <p>R : ARN du SARS-CoV dans oropharynx : $9,58 \times 10^2$ à $5,93 \times 10^6$ copies /ml ARN du SARS-CoV dans salive : $7,08 \times 10^3$ à $6,38 \times 10^8$ copies /ml Cinétique : médiane de 4 jours après le début de la maladie, avant le développement de lésions pulmonaires chez 4 patients</p> <p>⇒ Avantage potentiel d'utilisation à visée diagnostique de la salive avant le développement de lésions pulmonaires</p>	Faible nombre de patients	DOI: 10.3201/eid1007.031113
Risk Analysis: An Official Publication of the Society for Risk Analysis	12.2019	A Case Study Evaluating the Risk of Infection From Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in a Hospital Setting Through Bioaerosols	(Adhikari et al. 2019)	Aérosolisation du virus, facteurs de risque de transmission	<p>M : Scénario d'exposition d'un patient émettant des aérosols contenant des virus dans l'air par la toux, conduisant à des expositions aéroportées d'autres personnes dans une même pièce. Test statistique de Monte Carlo</p> <p>R : L'analyse de la sensibilité indique que le facteur principal du risque de contamination est lié à la concentration virale dans la salive (sensibilité de 90%).</p> <p>Les facteurs principaux de diminution du risque de transmission est le port de masque (>90% de réduction) et une aération des pièces (58% de réduction).</p>	<p>Scénario par modélisation (test statistique)</p> <p>Confirme les mesures barrières de précaution à respecter</p>	<p>https://doi.org/10.1111/risa.13389</p>

3/ Salive : Réservoir viral et rôle potentiel dans l'infection (récepteur ACE2 / Furine / TMPRSS2)

Journal	Date	Titre	Auteurs	Questions posées	Synthèse des méthodes (M) et résultats (R)	Limites	Lien
Journal of Dental Research (Lettre à l'éditeur)	09.04.2020	Salivary Glands: Potential Reservoirs for COVID-19 Asymptomatic Infection	(J. Xu et al. 2020)	Expression du récepteur ACE2 dans les glandes salivaires mineurs	<p>M : Analyse via le portail GTEx de la distribution du récepteur ACE2 (angiotensin I converting enzyme 2)</p> <p>R : Expression importante de ACE2 dans les glandes salivaires mineures (PTM =2.013), plus importante que dans les poumons (PTM = 1.010)</p> <p>PTM: transcripts per kilobase of exon model per Million mapped reads</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Glandes salivaires : réservoir important du coronavirus (SARS-CoV) ⇒ Charge virale importante dans la salive 		https://doi.org/10.1177/0022034520918518
International Journal of Oral Science	24.02.2020	High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa	(H. Xu et al. 2020)	<p>Expression du récepteur ACE2 au niveau des muqueuses buccales</p> 	<p>M : Utilisation de 2 bases de données indépendantes de séquençage de l'ARN</p> <ul style="list-style-type: none"> - FANTOM5 CAGE : « Functional Annotation of The Mammalian Genome Cap Analysis of Gene Expression » (14 types d'organes avec des tissus normaux) - TCGA : "The Cancer Genome Atlas" (13 organes différents avec tissus normaux de para-carcinome) <p>R : 0.52% des cellules de la muqueuse orale exprime ACE2</p> <p>Localisation : Langue +++ (95,86% de cellules positives ACE2)</p> <p>Type cellulaire : cellules épithéliales (1,19% ACE2-positif), les lymphocytes T (<0,5%), les lymphocytes B (<0,5%) et les fibroblastes (<0,5%)</p> <p>93,38% des cellules positives ACE2 était des cellules épithéliales</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ ACE2 au niveau des cellules épithéliales de la langue +++ 	<p>Recherche à partir de bases de données concernant des tissus sains mais aussi cancéreux</p> <p>Donnée importante à prendre en compte cliniquement</p>	https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x

Journal	Date	Titre	Auteurs	Questions posées	Synthèse des méthodes (M) et résultats (R)	Limites	Lien
BioRxiv	18.04.2020	Significant expression of FURIN and ACE2 on oral epithelial cells may facilitate the efficiency of 2019-nCov entry	(Lin et al. 2020)	La Furine et le récepteur ACE2 sont présentes sur les cellules épithéliales des muqueuses orales	<p>M : Immunomarquage de coupes de muqueuses orales</p> <p>R : Présence de furine et de ACE2 sur coupes de cellules épithéliales de muqueuses orales avec cellules positives à la furine plus nombreuses que celles positives à ACE2</p> <p>Invasion du virus par deux routes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fixation du virus au récepteur <u>ACE2</u> - fusion du virus (protéine spike) à la membrane cellulaire activée par la <u>furine</u> (sérine protéinase) <p>⇒ Protéines ACE2 et furine, permettant l'invasion du virus, présentes sur les cellules épithéliales des muqueuses orales et partiellement sur les fibroblastes (immunomarquage)</p>		https://doi.org/10.1101/2020.04.18.047951
Données préliminaires (pre-print MedRxiv) Version non revue (unrefereed)	03.05.2020	Expression pattern of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 in the respiratory tract	(Liu <i>et al.</i> , 2020)	<p>Expression génique RNA du récepteur ACE2 et TMPRSS2 au niveau du tractus respiratoire et orales</p> <p>Susceptibilité des fumeurs à l'infection</p> <p>Figure 1. The expression of ACE, ACE2, and TMPRSS2 in five different types of samples. Y-axis represents FPKM values.</p>	<p>M : Comparaison et Recherche d'expression génique de ACE2, de TMPRSS2 (serine protease encoded by the transmembrane serine protease 2 gene) sur épithélia du nez, de tractus respiratoire bas, des muqueuses orales à partir de plus ou moins 38 patients fumeurs, non-fumeurs, obèses ou pas</p> <p>R : Présence d'expression génique d'ACE2 et de TMPRSS2 par les cellules des différentes muqueuses étudiées.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Plus de TMPRSS2 sur épithélium des voies aériennes distales, nasal et masticatoire ⇒ Plus d'AC2 sur épithélium nasal que muqueuses orales et des voies aériennes distales ⇒ Les muqueuses orales expriment ACE2 et TMPRSS2 ⇒ Les muqueuses nasales sont les zones les plus susceptibles du tractus respiratoire pour l'infection à SARS-CoV-2 et par conséquent pour transmission du virus par gouttelettes 	Très faible nombre de patients avec critères différents importants	doi: 10.20944/preprints202005.0040.v

Chez l'animal

Journal	Date	Titre	Auteurs	Questions posées	Synthèse des méthodes (M) et résultats (R)	Limites	Lien
Journal of virology	11.04.2011	Epithelial Cells Lining Salivary Gland Ducts Are Early Target Cells of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in the Upper Respiratory Tracts of Rhesus Macaques	(Liu et al. 2011)	Détermination des cellules cibles précoces de SARS-CoV	<p>M : Etude sur 7 macaques chinois après inoculations intranasales du virus SARS-CoV (pour 3 macaques, environ 10⁹ copies d'ARN), contrôle et placebo (5), sacrifiés à 48h puis analyse immunohistochimique</p> <p>R : cellules ACE2+ : réparties dans les voies respiratoires supérieures et tapissant les canaux des glandes salivaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Cellules tapissant les canaux des glandes salivaires : premières cellules cibles infectées par SARS-CoV, de manière productive ⇒ Réservoir : présence précoce de SARS-CoV dans la salive 	Modèle animal	https://doi.org/10.1128/JVI.02292-10

Codes couleurs : **Bleu** message clé de l'article ; **rouge** limites de l'article ; **vert** points forts de l'article

Abréviations : ENP, écouvillonnage nasopharyngé ; Ac, Anticorps ; SARS, syndrome respiratoire aigu sévère ; NP, nucléoprotéine ou protéine de la nucléocapside ; RBD, domaine de fixation aux récepteurs (*receptor binding domain*) ; S, protéine *spike*

Bibliographie :

- Adhikari, Umesh, Alexandre Chabrelie, Mark Weir, Kevin Boehnke, Erica McKenzie, Luisa Ikner, Meng Wang, et al. 2019. « A Case Study Evaluating the Risk of Infection from Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in a Hospital Setting Through Bioaerosols ». *Risk Analysis: An Official Publication of the Society for Risk Analysis* 39 (12): 2608-24. <https://doi.org/10.1111/risa.13389>.
- Azzi, Lorenzo, Giulio Carcano, Francesco Gianfagna, Paolo Grossi, Daniela Dalla Gasperina, Angelo Genoni, Mauro Fasano, et al. 2020. « Saliva Is a Reliable Tool to Detect SARS-CoV-2 ». *Journal of Infection*, avril. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.005>.
- Blocken, B, F Malizia, T van Druenen, et T Marchal. 2020 « Towards Aerodynamically Equivalent COVID19 1.5 m Social Distancing for Walking and Running », Available online: http://www.urbanphysics.net/Social%20Distancing%20v20_White_Paper.pdf (accessed on 07 May 2020)
- Chen, Lili, Jiajia Zhao, Jinfeng Peng, Xiaoshuang Li, Xuliang Deng, Zhi Geng, Zhenyu Shen, et al. 2020. « Detection of 2019-NCoV in Saliva and Characterization of Oral Symptoms in COVID-19 Patients ». SSRN Scholarly Paper ID 3557140. Rochester, NY: Social Science Research Network. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3557140>.
- Doremalen, Neeltje van, Trenton Bushmaker, Dylan H. Morris, Myndi G. Holbrook, Amandine Gamble, Brandi N. Williamson, Azaibi Tamin, et al. 2020. « Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 ». *New England Journal of Medicine* 382 (16): 1564-67. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>.
- Fang, Zhixiong, Yi Zhang, Changfa Hang, Wenhong Zhang, Jingwen Ai, et Shaojie Li. 2020. « Comparisons of Nucleic Acid Conversion Time of SARS-CoV-2 of Different Samples in ICU and Non-ICU Patients ». *Journal of Infection*, mars. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.013>.
- Farshidfar, Nima, et Shahram Hamedani. 2020. « Hyposalivation as a Potential Risk for SARS-CoV-2 Infection: Inhibitory Role of Saliva ». *Oral Diseases*, avril. <https://doi.org/10.1111/odi.13375>.
- Goh, Gerard Kian-Meng, A. Keith Dunker, James A. Foster, et Vladimir N. Uversky. 2020. « Shell Disorder Analysis Predicts Greater Resilience of the SARS-CoV-2 (COVID-19) Outside the Body and in Body Fluids ». *Microbial Pathogenesis* 144 (juillet): 104177. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104177>.
- Kampf, G., D. Todt, S. Pfaender, et E. Steinmann. 2020. « Persistence of Coronaviruses on Inanimate Surfaces and Their Inactivation with Biocidal Agents ». *Journal of Hospital Infection* 104 (3): 246-51. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>.
- Khurshid, Zohaib, Faris Yahya Ibrahim Asiri, et Hamed Al Wadaani. 2020. « Human Saliva: Non-Invasive Fluid for Detecting Novel Coronavirus (2019-NCoV) ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17 (7): 2225. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072225>.
- Kim, Young-Il, Seong-Gyu Kim, Se-Mi Kim, Eun-Ha Kim, Su-Jin Park, Kwang-Min Yu, Jae-Hyung Chang, et al. 2020. « Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets ». *Cell Host & Microbe*, avril. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023>.
- Lin, Bing-peng, Mei Zhong, Hong-bin Gao, Kai-bin Wu, Ming-xiao Liu, Chang Liu, Xin-hong Wang, et al. 2020. « Significant Expression of FURIN and ACE2 on Oral Epithelial Cells May Facilitate the Efficiency of 2019-NCoV Entry ». *BioRxiv*, avril, 2020.04.18.047951. <https://doi.org/10.1101/2020.04.18.047951>.

- Liu, Li, Qiang Wei, Xavier Alvarez, Haibo Wang, Yanhua Du, Hua Zhu, Hong Jiang, et al. 2011. « Epithelial Cells Lining Salivary Gland Ducts Are Early Target Cells of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in the Upper Respiratory Tracts of Rhesus Macaques ». *Journal of Virology* 85 (8): 4025-30. <https://doi.org/10.1128/JVI.02292-10>.
- Martelli-Júnior, Hercílio, Renato Assis Machado, Daniella R.B. Martelli, et Ricardo D. Coletta. 2020. « Dental Journals and Coronavirus Disease (COVID-19): A Current View ». *Oral Oncology*, avril, 104664. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104664>.
- Meng, L., F. Hua, et Z. Bian. 2020. « Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine ». *Journal of Dental Research*, mars, 002203452091424. <https://doi.org/10.1177/0022034520914246>.
- Pellat, B. 2010. « Salives et milieu buccal ». *EMC - Médecine buccale* 5 (4): 1-10.
- Peng, Xian, Xin Xu, Yuqing Li, Lei Cheng, Xuedong Zhou, et Biao Ren. 2020. « Transmission Routes of 2019-NCov and Controls in Dental Practice ». *International Journal of Oral Science* 12 (1). <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>.
- Sabino-Silva, Robinson, Ana Carolina Gomes Jardim, et Walter L. Siqueira. 2020. « Coronavirus COVID-19 Impacts to Dentistry and Potential Salivary Diagnosis ». *Clinical Oral Investigations* 24 (4): 1619-21. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03248-x>.
- Santosh, Tatikonda Sri, Reshu Parmar, Hanish Anand, Konkati Srikanth, Madham Saritha, Sri Santosh T, Parmar R, Anand H, Srikanth K, et Saritha M. 2020. « A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19 ». *Cureus Journal of Medical Science* 12 (4). <https://doi.org/10.7759/cureus.7708>.
- Spagnuolo, Gianrico, Danila De Vito, Sandro Rengo, et Marco Tatullo. 2020. « COVID-19 Outbreak: An Overview on Dentistry ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17 (6): 2094. <https://doi.org/10.3390/ijerph17062094>.
- Sullivan, Patrick Sean, Charles Sailey, Jodie Lynn Guest, Jeannette Guarner, Colleen Kelley, Aaron Julius Siegler, Mariah Valentine-Graves, Laura Gravens, Carlos Del Rio, et Travis Howard Sanchez. 2020. « Detection of SARS-CoV-2 RNA and Antibodies in Diverse Samples: Protocol to Validate the Sufficiency of Provider-Observed, Home-Collected Blood, Saliva, and Oropharyngeal Samples ». *JMIR Public Health and Surveillance* 6 (2): e19054. <https://doi.org/10.2196/19054>.
- To, Kelvin Kai-Wang, Owen Tak-Yin Tsang, Wai-Shing Leung, Anthony Raymond Tam, Tak-Chiu Wu, David Christopher Lung, Cyril Chik-Yan Yip, et al. 2020. « Temporal Profiles of Viral Load in Posterior Oropharyngeal Saliva Samples and Serum Antibody Responses during Infection by SARS-CoV-2: An Observational Cohort Study ». *The Lancet Infectious Diseases*, mars. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1).
- To, Kelvin Kai-Wang, Owen Tak-Yin Tsang, Cyril Chik-Yan Yip, Kwok-Hung Chan, Tak-Chiu Wu, Jacky Man-Chun Chan, Wai-Shing Leung, et al. 2020. « Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva ». *Clinical Infectious Diseases*, février. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149>.
- Wang, Wei-Kung, Shey-Ying Chen, I-Jung Liu, Yee-Chun Chen, Hui-Ling Chen, Chao-Fu Yang, Pei-Jer Chen, et al. 2004. « Detection of SARS-Associated Coronavirus in Throat Wash and Saliva in Early Diagnosis ». *Emerging Infectious Diseases* 10 (7): 1213-19. <https://doi.org/10.3201/eid1007.031113>.

- Williams, Eloise, Katherine Bond, Bowen Zhang, Mark Putland, et Deborah A. Williamson. 2020. « Saliva as a Non-Invasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2 ». *Journal of Clinical Microbiology*, avril. <https://doi.org/10.1128/JCM.00776-20>.
- Wölfel, Roman, Victor M. Corman, Wolfgang Guggemos, Michael Seilmaier, Sabine Zange, Marcel A. Müller, Daniela Niemeyer, et al. 2020. « Virological Assessment of Hospitalized Patients with COVID-2019 ». *Nature*, avril, 1-5. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
- Xu, Hao, Liang Zhong, Jiabin Deng, Jiakuan Peng, Hongxia Dan, Xin Zeng, Taiwen Li, et Qianming Chen. 2020. « High Expression of ACE2 Receptor of 2019-NCoV on the Epithelial Cells of Oral Mucosa ». *International Journal of Oral Science* 12 (1). <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>.
- Xu, J., Y. Li, F. Gan, Y. Du, et Y. Yao. 2020. « Salivary Glands: Potential Reservoirs for COVID-19 Asymptomatic Infection ». *Journal of Dental Research*, avril, 22034520918518. <https://doi.org/10.1177/0022034520918518>.
- Xu, Ruoshi, Bomiao Cui, Xiaobo Duan, Ping Zhang, Xuedong Zhou, et Quan Yuan. 2020. « Saliva: Potential Diagnostic Value and Transmission of 2019-NCoV ». *International Journal of Oral Science* 12 (1): 1-6. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0080-z>.
- Yang, Jian-Rong, Dao-Ting Deng, Nan Wu, Bin Yang, Hong-Juan Li, et Xiao-Ben Pan. s. d. « Persistent Viral RNA Positivity during Recovery Period of a Patient with SARS-CoV-2 Infection ». *Journal of Medical Virology* n/a (n/a). Consulté le 27 avril 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25940>.
- Zhang, Wei, Rong-Hui Du, Bei Li, Xiao-Shuang Zheng, Xing-Lou Yang, Ben Hu, Yan-Yi Wang, et al. 2020. « Molecular and Serological Investigation of 2019-NCoV Infected Patients: Implication of Multiple Shedding Routes ». *Emerging Microbes & Infections* 9 (1): 386-89. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>.
- Zhang, Ze, Lichao Zhang, et Yanqiao Wang. s. d. « COVID-19 Indirect Contact Transmission through the Oral Mucosa Must Not Be Ignored ». *Journal of Oral Pathology & Medicine* n/a (n/a). Consulté le 7 mai 2020. <https://doi.org/10.1111/jop.13019>.