

SYNTHESE

Revue rapide sur les tests RT-PCR SARS-CoV-2 sur prélèvement salivaire

Validée le 18 septembre 2020

Note au lecteur

Cette synthèse contient une revue rapide, systématique de la littérature scientifique portant sur les tests RT-PCR SARS-CoV-2 sur prélèvement salivaire, intégrant notamment des résultats intermédiaires de l'étude COVISAL. Elle contient également des éléments de modélisation d'impact organisationnel. Cette synthèse compile les informations disponibles à la date du 17 septembre 2020, ayant conduit à l'avis de la Haute Autorité de santé (HAS) du 18 septembre portant sur les tests RT-PCR sur prélèvement salivaire.

Il est rappelé que les avis de la HAS pris dans le cadre de la pandémie à SARS-CoV-2 sont susceptibles d'être rapidement ou fréquemment modifiés compte tenu de l'évolution rapide des connaissances scientifiques disponibles.

Contexte

Comme elle l'a précédemment fait pour les tests virologiques d'amplification génique (RT-PCR et RT-LAMP) permettant la détection du génome du SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé et, plus récemment pour les tests sérologiques automatisables et unitaires sur prélèvement sanguin permettant de détecter les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2, la HAS a suivi la production de littérature scientifique relative aux tests virologiques d'amplification génique sur prélèvement salivaire.

L'objectif des tests salivaires est de faciliter les prélèvements, réduire les risques de contamination du personnel soignant et de fournir un test moins désagréable pour les patients.

Contrairement au prélèvement nasopharyngé, dont le caractère invasif limite l'acceptabilité par les patients, surtout en cas de test répété, le prélèvement salivaire, plus facile à réaliser et parfaitement indolore, permettrait en théorie d'augmenter l'acceptabilité du test, voire sa faisabilité, notamment chez des populations vulnérables nécessitant une répétition périodique de tests (patients en EHPAD, patients présentant des troubles autistiques ou psychiatriques, patients pédiatriques ou encore patients susceptible de présenter des saignements de nez lors de l'examen - patients hémophiles ou sous médicaments anti-vitamine K).

Les « besoins » en matière de performance diagnostique dépendent naturellement du positionnement du test dans la stratégie de prise en charge, mais dans les scénarios évoqués ici, la capacité du test

à éviter les faux-négatifs est primordiale. Le test doit donc présenter une sensibilité relativement importante et une bonne valeur prédictive négative afin d'augmenter la probabilité d'un patient négatif en cas de résultat négatif. De plus, le test doit également disposer d'une excellente spécificité (proche de 100 %) et d'une excellente valeur prédictive positive afin de garantir qu'un patient détecté comme étant positif n'est pas un faux-positif (ce risque étant important en cas de faible prévalence, cas de l'infection à SARS-CoV-2 en France en juillet 2020 : le taux de RT-PCR positive étant environ de 2 %).

Il convient également de standardiser les modalités de prélèvement salivaire (prélèvement buccal, oropharyngé ou pipetage au niveau des glandes salivaires) et surtout de préciser la période pertinente de détection du génome SARS-CoV-2 sur prélèvement salivaire (il conviendra notamment de vérifier si elle est superposable à celle de la détection par prélèvement nasopharyngé).

Il convient donc de pouvoir identifier précisément les circonstances permettant de disposer de performances diagnostiques satisfaisantes pour les tests salivaires, c'est-à-dire des performances comparables à celles des tests nasopharyngés.

Par ailleurs, il conviendra d'évaluer s'il existe des variations lors de la phase analytique (extraction, amplification) entre les différentes techniques ou kits utilisés susceptibles de générer une variabilité de résultats en matière de performance diagnostique.

La possibilité d'un recours aux tests salivaires pourrait également permettre d'accroître les capacités de test dans des situations où le prélèvement nasopharyngé n'est pas envisageable (contrôle au niveau des aéroports). De même, les sportifs de haut niveau sont intéressés par un dépistage simple à réaliser et à répéter, sans considération de prise en charge par l'Assurance maladie.

Un état des lieux préliminaire de la littérature scientifique produite sur les prélèvements salivaires (incluant notamment une méta-analyse, la publication princeps du test français EasyCoV de juin 2020 et l'évaluation technologique réalisée par l'HIQA, homologue irlandais de la HAS et prenant en compte les articles publiés jusqu'à fin mai 2020) réalisé fin juin 2020, suggérerait un manque de données suffisamment robustes quant aux performances diagnostiques des tests virologiques par prélèvement salivaire comparativement aux prélèvements nasopharyngés.

En effet, les méthodes de prélèvement s'avèrent variables et pas forcément correctement documentées dans les études disponibles. Quant aux performances diagnostiques, elles s'avèrent tout aussi variables selon les études, les sensibilités variant de 30 à 100 %. Les quelques études de comparaisons directes rapportent des sensibilités inférieures de 10 à 20 % par rapport à celle du test nasopharyngé. La sensibilité de ce dernier étant d'ores et déjà de 70 % en conditions réelles, la sensibilité des tests salivaires pourrait être dans le pire des cas de l'ordre de 50 %, soit équivalente à celle d'un test à pile ou face.

Compte tenu de ces éléments, il semblait pertinent de réaliser une étude comparative à grande échelle permettant la comparaison directe et documentée des tests virologiques salivaires et nasopharyngés en population française. Cette position était d'ailleurs identique à celle de l'HIQA et celle récemment exprimée par l'Académie de médecine.

Première analyse systématique de la littérature (août 2020)

Afin d'actualiser et de renforcer cet état des lieux préliminaire, une première analyse systématique de la littérature scientifique a été réalisée, portant sur les tests virologiques salivaires prenant en compte l'ensemble des articles publiés ou en prépublication jusqu'au 31 juillet 2020. Ainsi, ce sont 50 études qui ont été identifiées par les critères de recherche bibliographique. Après analyse des résumés et du contenu *in extenso*, 24 études ont finalement été retenues pour analyse complète (*cf.* Annexe 1).

La principale question posée est donc une estimation des performances diagnostiques (et tout particulièrement les sensibilités et/ou concordances positives) comparatives entre les tests virologiques réalisés sur prélèvement salivaire vs réalisés sur prélèvement nasopharyngé. La littérature sélectionnée et analysée est donc focalisée sur les études comparatives abordant ces paramètres.

Pour autant, il ne s'agissait pas à ce stade, de réaliser une analyse critique approfondie des études disponibles (notamment en termes de qualité méthodologique), mais de disposer d'un panorama précis de la littérature disponible sur ce sujet.

Ainsi, parmi les 24 études représentant au total 3 335 patients, 21 présentaient des résultats pour la technique de RT-PCR, 3 pour la technique RT-LAMP, 1 pour la technique TMA et 1 pour la technique dd-PCR (PCR digitale sur gouttelettes).

Compte tenu du nombre limité d'étude disponible pour les techniques TMA et dd-PCR, il n'est pas possible de conclure en matière de performances. En effet, il conviendra de disposer d'autres études avec des effectifs plus importants (notamment pour la dd-PCR dont l'effectif de la seule étude disponible était seulement de 12 patients) même si les résultats obtenus avec la TMA s'avèrent encourageant à ce stage (concordances positives et négatives respectivement de 93,8 % [86,0-97,9] et 97,8 % [95,3-99,2] pour 368 patients).

Concernant la technique RT-LAMP, 3 études ont été identifiées dont l'étude princeps du test Easy-CoV (version 1 du test). S'il n'est pas encore possible de conclure en matière de performance compte tenu du nombre d'étude disponible et du nombre de patient (367 patients au total avec des nombres de patients respectivement de 130, 149 et 88 patients dans ces études), les résultats disponibles se révèlent pour le moment décevants avec des sensibilités rapportées de 72,7 % [39-94], de 70,9 % [61,1-79,4] et de 100 % [51-100], cette dernière sensibilité ayant été calculée uniquement sur la base de 4 patients positifs.

Enfin, concernant les tests RT-PCR, les 21 études disponibles ont révélé :

- des spécificités comprises entre 92,8 et 100 % selon les études ;
- une grande hétérogénéité de résultats en matière de sensibilité (variant de 50,5 à 100 %), de concordance positive (variant de 45 à 100 % selon les études) et de coefficient kappa (variant de 0,58 à 0,912) ;
- une hétérogénéité en matière de valeur-seuil de Ct (cycles de RT-PCR en temps réel) variant de 29 à 46 selon les études lorsque cette information était disponible (n=10). La valeur la plus souvent retenue était une valeur seuil de 38 (n=3) ;
- une homogénéité sur les modalités de réalisation des tests en comparaison : les deux tests sur prélèvement nasopharyngé et sur prélèvement salivaire ont majoritairement été réalisés chez les mêmes patients et majoritairement au même moment (le décalage maximal décrit entre la réalisation des deux tests étant de 3 jours dans une étude) ;
- une homogénéité en matière de réalisation du prélèvement salivaire, très majoritairement réalisé par crachat dans un tube standard, sans écouvillon, avec quelques précautions

d'usage (absence de toux, d'expectoration, absence de prise d'aliment, de boisson, de tabac avant le prélèvement...);

- une valeur de Ct significativement plus élevée sur prélèvement salivaire que sur prélèvement nasopharyngé (de 3 à 5 cycles selon les publications), suggérant une capacité de détection plus importante sur prélèvement nasopharyngé que sur prélèvement salivaire en cas de charge virale basse.

Compte tenu de la grande hétérogénéité des résultats relatifs aux sensibilités et aux concordances positives, une analyse plus approfondie a été réalisée en matière de :

- distribution de ces valeurs réparties en plusieurs catégories (>90 %, [80-90 %[, [70-80 %[, <70 %) ;
- indications des tests (dépistage, diagnostic ambulatoire, diagnostic sur patients hospitalisés).

Concernant la distribution des valeurs de sensibilité/concordance positive :

- 4 études ont rapporté des valeurs supérieures à 90 % (96 à 100 %) ;
- 8 études ont rapporté des valeurs comprises entre 80 et 90 % (83,7 à 89,7 %) ;
- 2 études ont rapporté des valeurs comprises entre 70 et 80 % (76 à 78 %) ;
- 6 études ont rapporté des valeurs inférieures à 70 % (45 à 69 %).

Il est à noter que les études rapportant des valeurs supérieures à 90 % ont été réalisées pour de forte prévalence (comprise entre 31 et 100 %, n=332 patients). De plus, rappelons que ces valeurs sont calculées comparativement à celles de la RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé, test dont la sensibilité a été estimée à près de 70 % (cf. Arevalo-Rodriguez *et al.*).

En matière de répartitions des données en fonction des indications du test (lorsque cette information était clairement disponible), la répartition des valeurs de sensibilité/concordance positive sont les suivantes :

- dépistage : 2 études avec respectivement 236 et 622 patients (858 patients au total) avec des prévalences respectives de 5 et 6,3 % ont rapporté des concordances positives de 50 % et 84,6 % [70-93,1] ;
- diagnostic ambulatoire : 3 études avec respectivement 200, 76 et 60 patients (336 patients au total) avec des prévalences respectives de 9, 12 et 50 % ont rapporté des sensibilités de 84,2 % [60,4-96,6], 89 % [56-98] et 100 % [88,7-100] et des spécificités pour les deux premières de 98,9 % [96,1-99,9] et 98,5 %. Il est toutefois à noter la taille très importante des intervalles de confiance des sensibilités, liée aux faibles effectifs, et aux résultats de la 3^{ème} étude pouvant être biaisés par un échantillon artificiellement enrichi pour obtenir une prévalence de 50 % ;
- diagnostic hospitalier : 9 études totalisant 1 010 patients avec de faibles effectifs allant de 25 à 227 patients, avec des prévalences comprises entre 11,0 et 100 % rapportant des sensibilités comprises entre 50,5 % et 100 % (50,5 %, 76,7 %, 78,6 %, 80,6 %, 81,6 %, 83,7 %, 87,1 %, 100 %) ou des concordances positives comprises entre 78 % et 96 % (78 %, 78,9 %, 85 %, 85,7 % et 96 %) selon les études ;
- dépistage massif préalable à un voyage : aucune étude identifiée.

Sur la base de cette première revue systématique de la littérature, il apparaît que les données disponibles sont très hétérogènes, de qualité très variable et ne sont donc pas suffisantes à ce jour pour envisager un remboursement des tests virologiques salivaires compte tenu du faible nombre d'étude disponible, de leurs effectifs et de leurs discordances.

En effet, compte tenu de l'enjeu, il apparaît indispensable de disposer d'une estimation robuste de la sensibilité des tests virologiques sur prélèvement salivaire comparativement aux tests réalisés sur prélèvement nasopharyngé. La standardisation des valeurs de Ct apparaît également nécessaire pour les tests réalisés sur prélèvement salivaire. La réalisation d'une étude clinique comparative bien menée apparaît donc toujours nécessaire suite à cette première revue systématique.

Par ailleurs, en termes d'indication, il semble que l'utilisation la plus pertinente des tests salivaires serait plutôt en condition de dépistage organisé et de diagnostic ambulatoire (pour des patients paucisymptomatique principalement).

Besoin d'étude clinique comparative robuste : le forfait innovation COVISAL

Comme indiqué précédemment, l'état de la littérature en août 2020 ne permettait pas de statuer sur la pertinence de l'utilisation de tests virologiques sur prélèvement salivaire dans les conditions actuelles. Une étude comparative à grande échelle permettant la comparaison directe et documentée des tests virologiques salivaires et nasopharyngés en population française était donc requise.

Afin de répondre à ce besoin, la Société française de microbiologie et le Centre hospitalier Andrée Rosemon de Cayenne ont déposé une demande de forfait innovation visant à évaluer de manière prospective et comparative les performances de la RT-PCR sur prélèvement salivaire par rapport au prélèvement habituel et recommandé par écouvillonnage nasopharyngé (PNP) pour la détection du virus SARS-CoV-2 envisagée :

- lors du diagnostic ambulatoire de patients symptomatiques présentant des symptômes légers d'infection à SARS-CoV-2 ;
- lors de dépistages (cas-contacts, actions ciblées de dépistage local) de personnes asymptomatiques infectées par le virus SARS-CoV-2.

Après validation du caractère innovant de la technologie de santé et du protocole de l'étude envisagée, la HAS s'est prononcée ainsi le 7 août 2020 en faveur d'une attribution d'un forfait innovation pour une étude (COVISAL) évaluant les performances de la RT-PCR sur prélèvement salivaire par rapport au prélèvement habituel et recommandé par écouvillonnage nasopharyngé (PNP) pour la détection du virus SARS-CoV-2. Ce forfait innovation doit permettre, le cas échéant, de valider et de placer le prélèvement salivaire par RT-PCR dans la stratégie de prise en charge actuelle.

Actualisation de l'analyse systématique de la littérature (septembre 2020)

Compte tenu de l'avancée extrêmement rapide de l'étude COVISAL, la moitié des inclusions prévues ont été réalisées en un mois. Ainsi, début septembre 2020, l'analyse intermédiaire à mi-inclusion des données de COVISAL pour les patients symptomatiques et les personnes asymptomatiques était donc disponible. Afin d'analyser ces données à la lumière des dernières connaissances disponibles, l'analyse systématique de la littérature a été actualisée en date du 8 septembre 2020 (date de la recherche documentaire) et complétée par une analyse plus critique sur le plan méthodologique afin d'identifier précisément les études présentant un niveau de preuve suffisant pour être pris en compte.

Recherche bibliographique des études de performances au 8 septembre 2020

Dans les temps très courts impartis, il a été possible de réaliser une recherche documentaire systématique des études évaluant le test salivaire par RT PCR (notamment dans la base *Pubmed*).

Les critères explicites utilisés pour la sélection des études ont été colligés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Critères de sélection des études.

Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">– Cohorte prospective de diagnostic ou de dépistage.– Recrutement avec statut COVID-19 inconnu à l'inclusion.– Patients non hospitalisés (non sévères).– Test moléculaire par RT-PCR.– Comparaison directe : test salivaire par auto-prélèvement vs nasopharyngé (écouvillon) par un professionnel de santé (seul comparateur de référence en France).
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none">– Etudes de surveillance à distance de cas positifs connus, revues systématiques, séries de cas, études cas-témoin.– Statut COVID-19 du patient ou schéma prospectif non rapporté par les auteurs.– Comparateur non préconisé et utilisé en France (prélèvement oropharyngé par écouvillon par exemple).– Population incluse mélangée avec analyse indifférenciée (symptomatique/asymptomatique).– Seuil d'amplification des cas positifs excessif (ct value > 40).– Étude du poolage de prélèvements salivaires.– Comparaison directe entre différentes techniques de RT-PCR sur la salive.

Les motifs d'exclusion des références figurent en Annexe 2.

1. Tests sur prélèvement salivaire pour dépistage de sujets asymptomatiques (n=0 étude retenue)

La première phase de sélection ci-dessus a permis d'identifier cinq études (sujets asymptomatiques) ; toutefois, **aucune d'entre elles n'a été retenue après une deuxième lecture *in extenso* de la publication**. Aucun résultat probant et pertinent ne peut donc être proposé à ce stade. **Leurs motifs d'exclusions des références figurent en Annexe 3.**

2. Tests sur prélèvement salivaire pour diagnostic de sujets symptomatiques (n=4 études retenues)

La première phase de sélection ci-dessus a permis d'identifier huit études ; toutefois, seulement quatre études ont été retenues après une deuxième relecture *in extenso* de la publication. **Les motifs d'exclusion des quatre autres publications figurent en Annexe 4.**

La **concordance positive** (*positive agreement*) entre le test salivaire (*test index*) et la RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé (*standard of care*) est l'indicateur le plus codifié et le plus robuste (**en l'absence de gold standard applicable chez les patients infectés non sévères**) pour savoir si un nouveau test peut être une **alternative acceptable** (en matière de perte diagnostique) à un test de référence clairement recommandé et systématiquement réalisé en pratique courante. **Dans les études retenues, il variait entre 60 % IC95 % [36-80] et 100 % IC95 % [92-100].** Les principaux résultats de ces études figurent dans le Tableau 2.

Il apparaît que les performances les plus élevées (concordances positives à 100 % dans les deux études sélectionnées) ont été rapportées sur crachat bronchique sur toux productive ou le crachat forcé après effort de toux et de reniflement (salive « améliorée » ou « profonde »).

A l'inverse, les tests RT-PCR réalisés sur salive simple (par crachat simple dans un tube ou par pipetage), ont présentés des concordances positives de 60 % et 84,8 % au sein des deux études sélectionnées, bien que les résultats rapportés par Becker *et al.* soient à prendre avec précaution compte tenu du faible effectif (88 patients dont seulement 15 patients positifs en RT-PCR nasopharyngé dont 9 positifs en RT-PCR sur prélèvement salivaire).

La question de la nature du prélèvement salivaire devra donc être précisé.

Tableau 2. Résultats des études retenues avec patients symptomatiques.

Référence étude	Becker et al. (2020)	Otto et al. (2020) ; lettre à l'éditeur	Procop et al. (2020)	Landry et al. (2020)
Population				
Contexte de réalisation du test	Diagnostic ambulatoire	Diagnostic ambulatoire (± surveillance à distance)	Diagnostic ambulatoire	Diagnostic ambulatoire
Nombre de patients inclus	88	92	224	124
Test index				
Nature du prélèvement salivaire	Salive simple	Salive améliorée (mélange avec sécrétion)	Salive améliorée (mélange avec sécrétion)	Salive simple
Nombre de gènes ciblés	NR	Régions IP2 et IP4 du gène RdRp	3 cibles (gène N1, N2, N3)	NR
Seuil d'amplification (Ct value)	NR	CT < 40	NR	CT < 40
Résultat de l'étude				
Population de l'étude				
Nombre patients positifs par le PNP	15	45	38	33

Référence étude	Becker et al. (2020)	Otto et al. (2020) ; lettre à l'éditeur	Procop et al. (2020)	Landry et al. (2020)
Nombre patients positifs par la salive	9	49	38	30
Prévalence de l'étude (%)	17 %*	48,9 %*	17,5 %	26,6 %*

Performances diagnostiques

Concordance positive (patients positifs)	60 % IC [36-80]*	100 % IC [92-100]*	100 % IC [91-100]*	84,8 % IC [69-93]*
--	------------------	--------------------	--------------------	--------------------

* Si la prévalence ou la concordance positive et son intervalle de confiance n'étaient pas fournis dans la publication, le calcul a été réalisé avec le calculateur EpiTools avec le test de Wilson. Outil consultable en ligne sur <https://epitools.ausvet.com.au/ciproportion> ; NR : donnée non rapportée ; IC : Intervalle de confiance à 95 %.

Première analyse des données intermédiaires de l'étude COVISAL

Les premiers **résultats bruts** de l'étude COVISAL qui ont été communiqués à la HAS le 11 septembre 2020 dans le cadre du forfait innovation étaient donc intermédiaires (moitié du recrutement effectué) et encore parcellaires dans leur présentation et leur interprétation (cf. graphes transmis par les auteurs : **Figures 1 et 2**).

Figure 1. Sensibilité du test salivaire chez les sujets symptomatiques et asymptomatiques de l'étude COVISAL (données intermédiaires transmises par les auteurs).

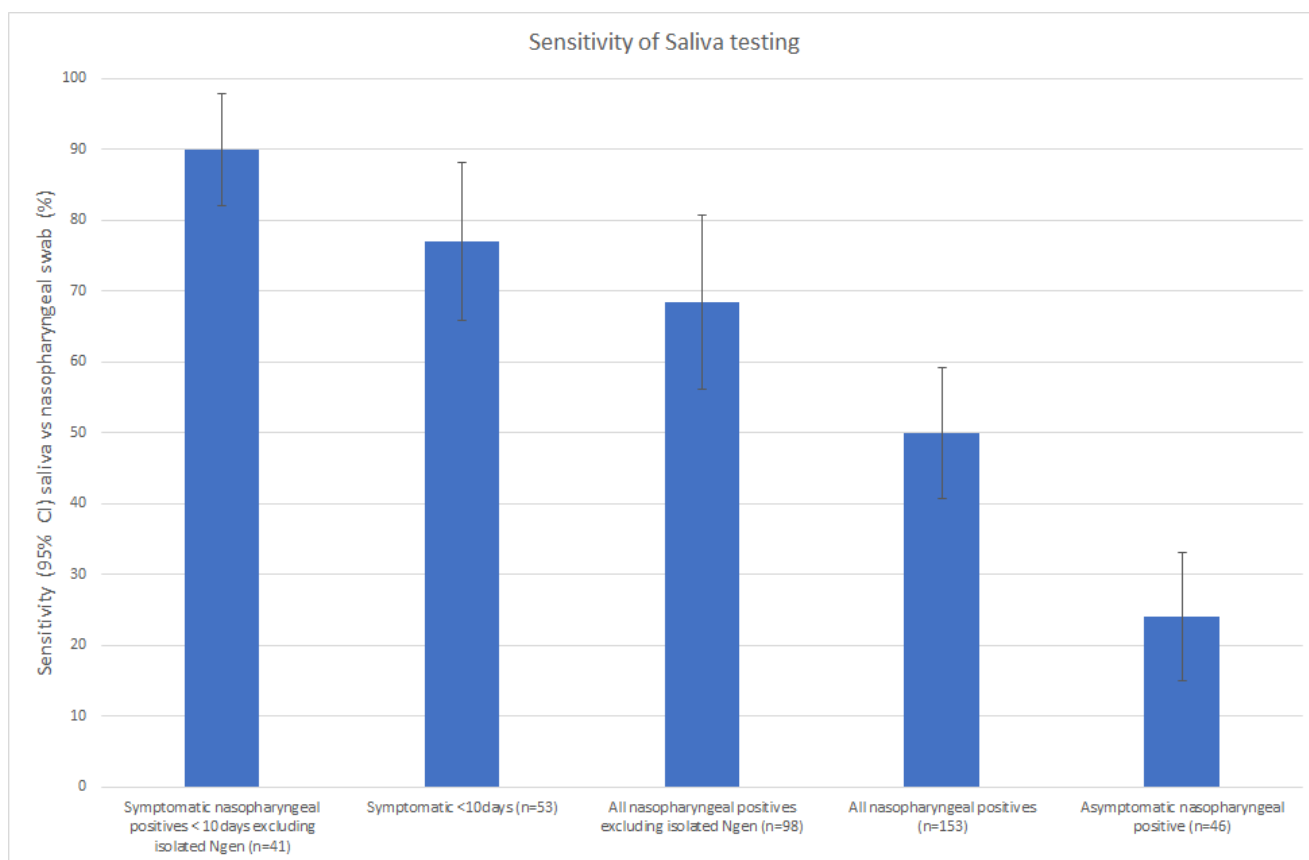
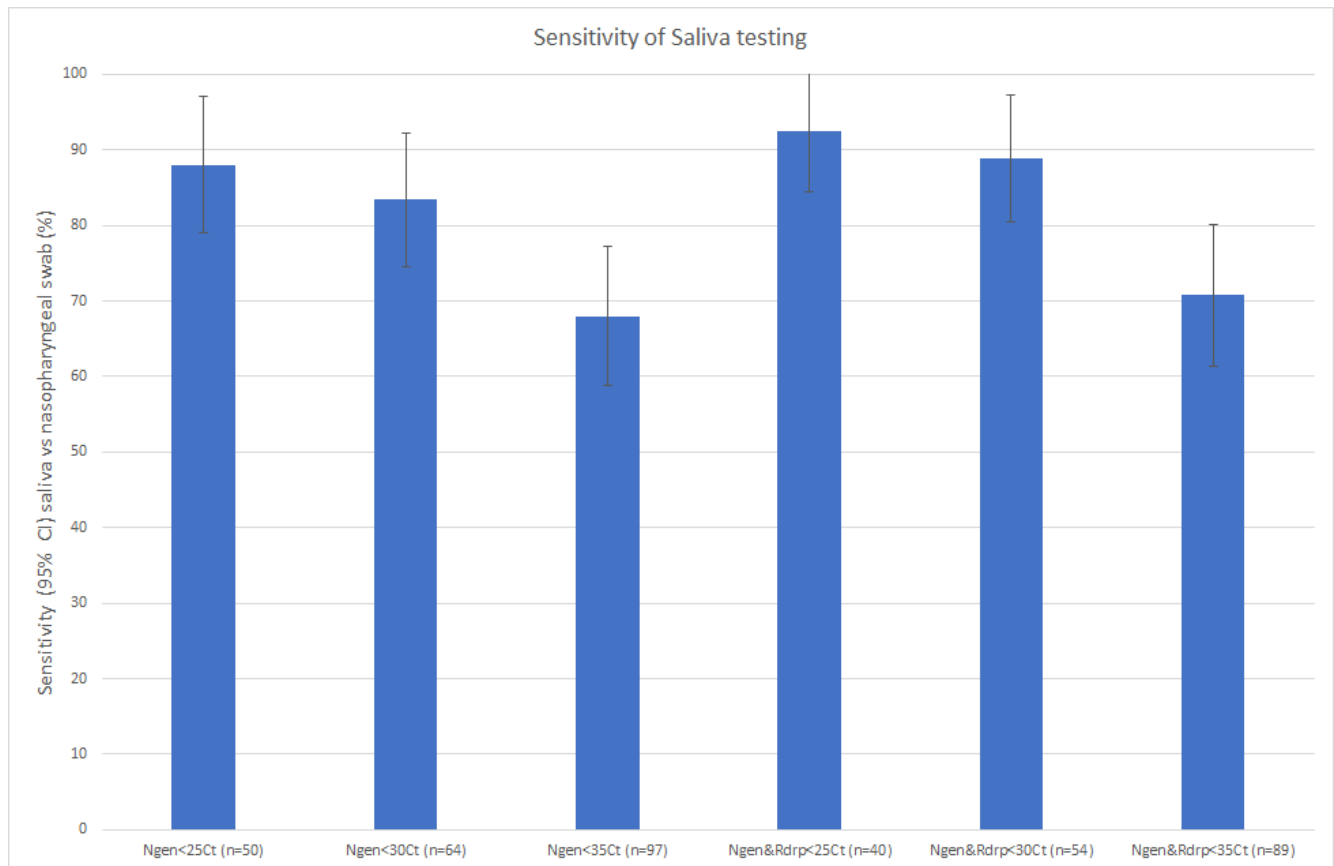


Figure 2. Performances diagnostiques à 1 ou 2 gènes à différents seuils de Ct value chez tous les patients positifs de l'étude COVISAL (données intermédiaires transmises par les auteurs).



Les performances intermédiaires présentées ici se sont révélées plutôt basse au seuil de Ct value prévues au protocole (Ct < 35), tout particulièrement chez les personnes asymptomatiques. **En effet, la sensibilité rapportée chez les patients symptomatiques était de 77 % IC95 % [65-89] (n=53 patients positifs) et la sensibilité rapportée chez les personnes asymptomatiques était de 24 % [15-33] ; n=46 personnes positives).** Ces données incluaient également des analyses exploratoires complémentaires (résultats en fonction de 1 ou 2 gènes positifs, de seuils de Ct value variables...).

Impact organisationnel des tests RT-PCR sur prélèvement salivaire

Les données intermédiaires de sensibilité rapportées par l'étude COVISAL chez les patients symptomatiques (77 %) sont en accord avec les données de sensibilité rapportées dans les études cliniques sélectionnées (respectivement 60 et 84,8 %). La pertinence clinique d'une telle valeur sera donc à clarifier.

Quant aux données intermédiaires de sensibilité rapportées pour les personnes asymptomatiques (24 %), elles s'avèrent d'emblée décevante (3/4 des personnes contaminées ne seront pas détectées par le test).

Selon les mêmes principes que ceux détaillés dans la revue rapide portant sur les tests antigéniques¹ en matière de santé publique, la lutte efficace contre la transmission du virus passe tout d'abord par une détection rapide et performante des personnes contaminées, afin d'une part de les isoler, puis de détecter précocement les cas ayant été en contact avec ces personnes contaminées. Dans cette approche populationnelle, la moindre performance d'un test, se traduisant par une moindre détection de cas, peut potentiellement être compensée par :

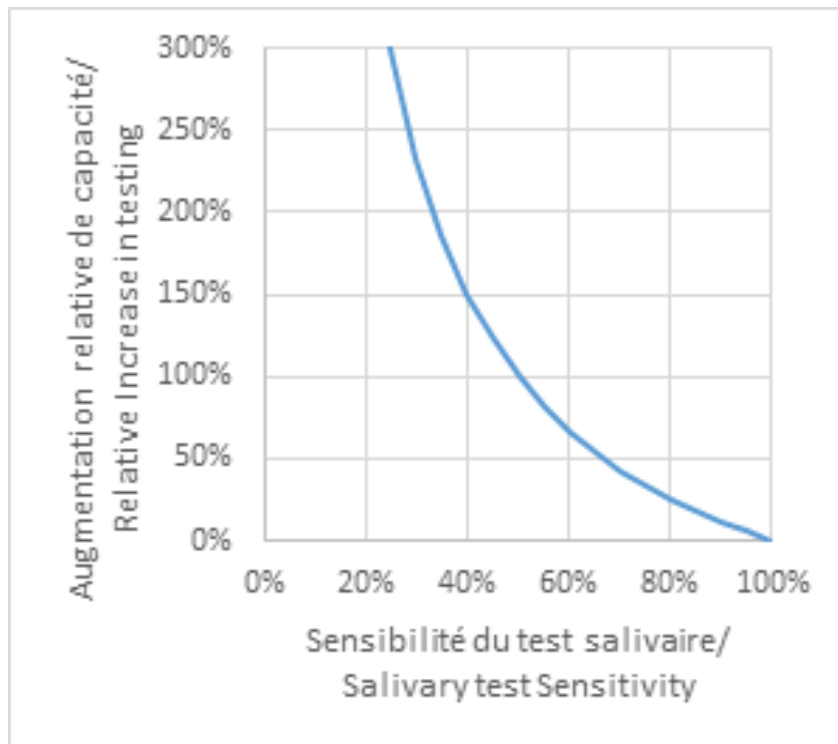
- une augmentation du nombre de cas à tester, ou ;
- une durée de réalisation plus faible conduisant à un nombre plus important de tests réalisés sur une période de temps donnée.

Une moindre performance individuelle d'un test pourrait ainsi être compensée par la mobilisation d'actions sur l'organisation du processus de soins. Toutefois, nous ne disposons pas actuellement d'étude sur cet impact organisationnel populationnel. Il est néanmoins possible de le modéliser.

Soit $i(t)$ l'incidence hebdomadaire (nombre de cas réels). Une fraction $\pi(t)$ se fait tester (symptomatique ou asymptomatique). Le nombre de tests positifs est donc $i(t) \pi(t)$. Avec un test moins performant par rapport au test RT-PCR, on va perdre en nombre de tests positifs, avec uniquement $Se(SLV) i(t) \pi(t)$ tests positifs par rapport à la situation précédente. Pour compenser la perte, il faut une augmentation de la fraction des personnes infectées qui se testent par un facteur ϕ tel que :

- $Se(SLV) i(t) (1 + \phi) \pi(t) > i(t) \pi(t)$
- $Se(SLV) (1 + \phi) > 1$
- $\phi > (1 - Se(SLV)) / Se(SLV)$

Figure 3. Augmentation relative de la capacité de tests en fonction de la sensibilité du test RT-PCR sur prélèvement salivaire pour obtenir au moins le même nombre de tests positifs au total.



¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213483/fr/revue-rapide-sur-les-tests-de-detection-antigenique-du-virus-sars-cov-2 publiée en octobre 2020.

La capacité d'augmentation des tests est limitée par le nombre de personnes qui ne se font pas actuellement tester. On a donc $\phi \pi < 1 - \pi$, donc $\phi < (1 - \pi) / \pi$. La gamme où l'on peut gagner est définie par :

$$(1 - \text{Se}(\text{SLV})) / \text{Se}(\text{SLV}) < \phi < 1 / \pi - 1$$
$$\pi < \text{Se}(\text{SLV})$$

Autrement dit, la fraction déjà testée doit être inférieure à la sensibilité du test RT-PCR sur prélèvement salivaire, sinon le passage à un test moins performant n'est pas intéressant.

Ainsi, d'après ce modèle et dans une perspective populationnelle, le rattrapage d'une sensibilité de près de 80 % (observée pour les patients symptomatiques) nécessiterait une augmentation du nombre de test d'environ 25 %, ce qui est important. Sachant que le gain de temps entre RT-PCR réalisée sur prélèvement salivaire vs RT-PCR réalisée sur prélèvement nasopharyngé est faible (car la période la plus chronophage de la RT-PCR est la phase analytique voire post-analytique et non la phase pré-analytique), cette augmentation du nombre de tests à réaliser ne pourra pas être compensée par une réduction majeure du temps de réalisation du test (contrairement aux tests antigéniques), risquant ainsi d'accroître l'engorgement des laboratoires de biologie médicale.

Au total, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des performances rapportées et des modélisations réalisées, la RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé reste préférable à la RT-PCR sur prélèvement salivaire chez les patients symptomatiques. Toutefois, lorsque le prélèvement nasopharyngé n'est pas possible ou difficilement réalisable (avec alors une suspicion forte de prélèvement non optimal), la réalisation d'une RT-PCR sur prélèvement salivaire apparaît alors tout à fait acceptable, compte tenu de ses performances, chez les patients symptomatiques.

Quant à l'utilisation pour les personnes asymptomatiques, le modèle montre qu'une sensibilité de moins de 25 % ne peut être compensée par une augmentation du nombre de tests. En l'état actuel des connaissances, il n'y a donc pas d'intérêt à utiliser des tests RT-PCR sur prélèvement salivaire pour les personnes asymptomatiques.

Conclusion générale

La détection du génome du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé reste le test de référence pour le diagnostic et le dépistage de l'infection à SARS-CoV-2 compte tenu de son efficacité en matière de sensibilité et de spécificité.

Toutefois, son caractère invasif limite son acceptabilité par les patients surtout en cas de test répété. Le recours au prélèvement salivaire, totalement indolore, pourrait permettre d'accroître l'acceptabilité du test de détection virale voire sa faisabilité, liée entre autres à la possibilité d'auto-prélèvement, à condition que les performances de ce test soient satisfaisantes.

Compte tenu des performances diagnostiques actuellement disponibles colligées sur la base des données comparatives méthodologiquement acceptables mais pouvant être préliminaires (telle que l'étude française COVISAL), il apparaît à ce jour que la sensibilité de la détection du génome viral sur prélèvement salivaire est inférieure à celle de la détection sur prélèvement nasopharyngé.

Néanmoins, compte tenu des données disponibles à ce jour, la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement salivaire pourrait être indiquée dans le diagnostic des patients symptomatiques non hospitalisés jusqu'à sept jours après apparition des symptômes, en orientant de préférence les patients lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficilement ou pas réalisable.

Toutefois, la HAS souligne que la réalisation d'un nombre plus important de tests, compte tenu de la meilleure acceptabilité du test sur prélèvement salivaire, risque d'augmenter l'engorgement au niveau de la phase analytique (étape de RT-PCR). Si tel est le cas, l'augmentation des délais de rendu des résultats auraient un impact organisationnel négatif malgré l'augmentation du nombre de tests réalisés.

Par ailleurs, compte tenu des données disponibles à ce jour rapportant une très faible sensibilité, le recours à la détection du génome du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement salivaire n'est pas indiqué en situation de dépistage pour les personnes asymptomatiques.

Enfin, l'absence de données robustes ne permet pas à ce jour de recommander les techniques autres que la RT-PCR lorsqu'un prélèvement salivaire est réalisé.

Ces positions seront susceptibles d'être revues ou précisées en fonction notamment :

- des résultats définitifs de l'étude COVISAL ou d'autres données issues d'études cliniques de même niveau de preuve que COVISAL (dont l'étude SAMILCOV actuellement en cours et promue par le Service de santé des armées) ;
- des performances diagnostiques des tests antigéniques.

Annexe 1. Analyse systématique de la littérature réalisée en juillet 2020.

Tableau 3. Analyse des études 2020 de Helgouach, Hanson, Leung, Griesemer, Byrne et Jamal.

Référence étude	402-Helgouach-2020	401-Hanson-2020	383-Leung-2020	400-Griesemer-2020	398-Byrne-2020	378-Jamal-2020
2020						
Cohorte prospective avec statut du patient vis-à-vis de la maladie était inconnu du médecin et du patient au moment de l'inclusion (suspicion de COVID-19 : diagnostic ou dépistage)	Série de cas et cohorte prospective	Oui	Non	Oui	Oui	Non
Si oui, inclusion de patients de manière consécutive ou protocolisée pour éviter les biais	Non	Oui (prospectif, non consécutif)	Non	Oui	Oui	
Etude de cas-témoins ou série de cas (= le statut du patient vis-à-vis de la maladie était connu au moment de l'inclusion) - statut de COVID-19 authentifié	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui
Autre schéma (à préciser)	Cohorte prospective de sujet à risque (professionnels de santé) avec statut inconnu vis à vis de la maladie+ des cas positifs et des malades guéris	3 bras : NP, salivaire et nasal par auto-prélèvement	Etude de concordance des résultats de tests diagnostiques NP et salivaires chez des patients hospitalisés (patients confirmés (N=29) et patients COVID neg (N=33)). Les auteurs ne précisent pas leur définition de "cas confirmé"	2 cohortes ambulatoires : 1 dans zone de faible prévalence (C1) et 1 de forte (C2)	Non	Inclusion de patients hospitalisés testés positifs, sans précision du type de test réalisé

Référence étude	402-Helgouach-2020	401-Hanson-2020	383-Leung-2020	400-Grieseimer-2020	398-Byrne-2020	378-Jamal-2020
L'objectif était-il précisé ?	Oui	Oui	Oui	Oui plusieurs	Oui	Oui
Si oui, quel était-il ?						
1) faire aussi bien que le NP en matière de perf diag (étude d'équivalence)	Oui	Oui	Oui	Oui	ND	Non
2) éviter les faux-nég du NP car le prélèvement est délicat et peut ne pas « rapporter » de virus alors qu'il est présent (étude supériorité)	Oui	Non	Non	Oui	ND	Non
3) autre (lequel)		Evaluer les performances diagnostics de tests issus d'auto-prélèvements 1) salivaire et 2) nasal par rapport au test par prélèvement NP réalisé par un professionnel de santé		Evaluer stabilité du virus dans salive et milieu ; tester l'association salive + sécrétion nasale	Déterminer la sensibilité analytique du test salivaire	Comparer la sensibilité des tests salivaires avec NP car les NP et OP sont inconfortables pour les patients. Et pénurie ++
Les auteurs ont-ils décrit le calcul du nombre de sujets nécessaires en adéquation avec l'objectif de l'étude (avec une différence min (ou max) souhaitée, et les risques a et b fixés) ?	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Population						
Dépistage (patients asymptomatiques)	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non

Référence étude	402-Helgouach-2020	401-Hanson-2020	383-Leung-2020	400-Griesemer-2020	398-Byrne-2020	378-Jamal-2020
Préciser le contexte de dépistage : recherche de cas contact, contrôle dans des aéroports/gares/..., opérations de dépistage, autre (préciser)	Personnel hospitalier	Centre de dépistage, drive par voiture		Opération de dépistage parking urgences		
Diagnostic (symptomatiques)	Non	Oui	Oui et non	Oui	Oui	Oui
Précisez la sévérité des symptômes (ambulatoire versus hospitalisation)	ND	ND	Patients admis à l'hôpital. Pas d'info sur la symptomatologie	Consult hospi pour symptômes ou exposition	Patients recrutés à l'hôpital	Patients hospitalisés
Suivi de la maladie (confirmer la guérison)	Non	Non	Non	Non	Oui	Non
Test index						
Test sur prélèvement salivaire	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Précisez la nature du prélèvement salivaire (crachat, gargarisme, pipettes, éponge...)	ND	Crachats successifs : min 1 mL	Crachats	Crachat après 30 min de restriction (boisson, cigarette, aliments)	Crachats 200µl minimum	Recueil de la salive dans une cuillère à café (5 ml)
Méthode d'analyse	RT-Lamp	TMA : amplification génique médiée par la transcription en temps réel (méthode isotherme)	RT-PCR	RT-PCR	RT-PCR	RT-PCR
Nombre de gènes ciblés par le test	ND	ND		Plusieurs dont N1, N2 (FDA recos)	ND	ND
Un seuil de positivité a-t-il été fixé par les auteurs ?	Oui CT ≤ 35	Oui	Non	Oui CT < 45	Oui CT ≤ 40	Non
Si oui, les auteurs ont-ils justifié a priori ce choix ?	Non	Oui : CT ≤ 42	Non	Oui	Non	

Référence étude	402-Helgouach-2020	401-Hanson-2020	383-Leung-2020	400-Grieseimer-2020	398-Byrne-2020	378-Jamal-2020
Délai de rendu du résultat	30 minutes	ND		24-72 h	ND	ND
Référence (comparateur)						
Test RT-PCR	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Prélèvement nasopharyngé (NP)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Prélèvement oropharyngé (OP)	Non	Non	Non	Nasal/ écouvillon	Non	Non
Nombre de gènes ciblés par le test	ND	ND		Plusieurs (FDA recos)	ND	
Réalisation des deux tests						
Les résultats de chacun des tests a été rendu en ignorant le résultat de l'autre test	Oui	ND	ND	ND	Oui	ND
Les deux tests ont été réalisés sur le même patient	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Les deux tests ont été réalisés au même moment	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Si non, préciser le délai entre les deux tests (en jours)			Réalisés le même jour			
Résultat utilisé pour classer les patients (gold standard)						
Pour les patients positifs : RT-PCR sur prélèvement NP ou OP	Oui	Non	ND	NP	Oui	Non
Si autre, décrire		TMA sur prélèvement NP	Des patients "confirmés" ont reçu dans la même journée les 2 types de prélèvements			Patients testés positifs à l'inclusion ; puis les 2 tests (NP et salivaires) passés en même

Référence étude	402-Helgouach-2020	401-Hanson-2020	383-Leung-2020	400-Griesemer-2020	398-Byrne-2020	378-Jamal-2020
			(NP et salive). Les auteurs ne précisent pas la définition de "cas confirmé" (certains avaient un prélèvement NP négatif)			temps puis description des positifs aux 2 tests, positifs à un des 2 tests et négatifs aux 2 tests
Pour les patients négatifs : RT-PCR sur prélèvement NP ou OP	Oui	Non		NP	Oui	ND
Si autre, décrire		TMA sur prélèvement NP				
Résultat de l'étude						
Population de l'étude						
Nombres de patients inclus	130	368	62 (dont 29 confirmés COVID19)	463	110	91 (répartition en fonction du délai entre symptôme et prélèvement : voir observation)
Nombre de patients symptomatiques	ND	368	Nd	227	110	91
Nombre de patients asymptomatiques	ND	0	ND	236	0	0
Nombre de patients testés par test NP ou OP	123	368	62 patients (95 prélèvements)	463	110	91
Nombre de patients testés par le test salivaire	123	368	62 patients (95 prélèvements)	463	110	91
Nombre de patients classés positifs par le gold standard (si autre que le comparateur)	ND	80	29 patients (pour lesquels 61 prélèvements ont été réalisés)		ND	

Référence étude	402-Helgouach-2020	401-Hanson-2020	383-Leung-2020	400-Griesemer-2020	398-Byrne-2020	378-Jamal-2020
Nombre patients classés positifs par la RT-PCR sur prélèvement NP ou OP	19	ND	Pop totale (N=62 patients) : 45/95 prélèvements. Soit un taux de détection de 47,4 %	91/227 (C2)	13	
Nombre patients classés positifs par le test salivaire	15	81	Pop totale (N=62 patients) : 51/95 prélèvements. Soit un taux de détection de 53,7 %	81/227	11	
Prévalence dans la population de l'étude (%)	15 %	ND		C1 :5,4 %, C2 :41 %	11,8 %	
Nombre de patients classés négatifs par le gold standard (si autre que le comparateur)	ND	274			ND	
Nombre patients classés négatifs par la RT-PCR sur prélèvement NP ou OP	104	ND	Pop totale (N=62 patients) : 50/95 prélèvements	NP : 136	97	
Nombre patients classés négatifs par le test salivaire	108	273	Pop totale (N=62 patients) : 44/95 prélèvements	146	99	
Performances diagnostiques						
Sensibilité du test salivaire	72,7 % [39-94]	ND		C2 :87,1 % [79,6-93,5]	ND	ND
Si IC pas fournie, préciser le nombre de patients sur lequel a été calculé la Se						
Spécificité du test salivaire	95,7 % [89,2-98,8]	ND	ND	ND	ND	ND
Concordance entre le test salivaire et la RT-PCR sur prélèvement NP ou OP :	ND					

Référence étude	402-Helgouach-2020	401-Hanson-2020	383-Leung-2020	400-Griesemer-2020	398-Byrne-2020	378-Jamal-2020
- Chez les patients positifs	ND	93,8 % [86,0-97,9]		79/93	12/14 (85 %) IC non fourni	Total : 44/91 (48 %) 0-7 jrs : 14/18 (78 %) 8-14jrs : 21/43 (49 %) >=15jrs : 9/30 (30 %)
- Chez les patients négatifs	ND	97,8 % [95,3-99,2]		ND	96/98 (97 %) IC non fourni	Total : 19/91 (21 %) 0-7jrs : 1/18 (6 %) 8-14jrs : 5/43 (12 %) >=15jrs : 13/30 (43 %)
- Autres résultats	ND	Concordance entre les deux tests : $k=0,912$ [0,86-0,96]	Overall agreement : 78,9 % [69,1-86,4]. Concordance entre les deux tests : $k=0,58$ [0,42-0,74] Sur la population des 29 patients confirmés COVID : 20/61 prélèvements étaient discordants (12 patients concernés), parmi lesquels 13 prélèvements salive + avec NP -	Combinaison salive+sécrétion nasale pour augmenter la détection, avec sensi C2 =94,6 % [89,2-98,9]. ARN viral stable dans salive 7 jours à + 4°C et T ambiante		Total patients positifs avec NP uniquement : 20/91 (22 %) Total patients positifs avec salivaire uniquement : 8/91 (9 %)
Observations		Une autre technique d'amplification a été utilisée : TMA		Sensi salive seule = sensi sécrétion nasale seule : 87,1 %. Choix de comparer les sensi des divers prélèvements uniquement sur pop à forte prévalence (41 %)	D'autres prélèvements ont également été recueilli à J2 et J 28. 110 paires de prélèvements (salive vs OP/NP) ont été recueilli à J0, 14 à J2, et 6 paires à J28.	Délai entre symptômes et collection des échantillons chez les 91 patients : 0-7 jours (n=18) 8-14 jours (n=43) >=15 jours (n=30) Brief report

Tableau 4. Analyse des études 2020 de Oberding, Vila, Akgun-Dogan, Pasomsub, Williams et Mc Cormick-Baw.

Référence étude	408-Oberding-2020	391-Vila-2020	396-Akgun-Dogan-2020	386-Pasomsub-2020	394-Williams-2020	384-McCormick-Baw-2020
2020						
Cohorte prospective avec statut du patient vis-à-vis de la maladie était inconnu du médecin et du patient au moment de l'inclusion (suspicion de COVID-19 : diagnostic ou dépistage)	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Si oui, inclusion de patients de manière consécutive ou protocolisée pour éviter les biais	Non	Oui		Non	ND	Oui pour les patients aux urgences
Etude de cas-témoins ou série de cas (= le statut du patient vis-à-vis de la maladie était connu au moment de l'inclusion) - statut de COVID-19 authentifié	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non
Autre schéma (à préciser)	Note de recherche : Inclusion des patients ayant déjà reçu un diag de COVID-19, sans autre précision		Patients hospitalisés pour symptômes : avant admission, 98 RT-PCR NP pos (49 %) et 102 RT-PCR NP nég	Etude transversale, les critères d'inclusion: patients présentant des ATCD de fièvre eu de symp respi aigue avec a) ATCD de voyage en zone endémique dans les 14 jours ou b) ATCD de contact avec une personne ayant eu ou suspect de COVID-19	Inclusion de patients de statut inconnu (centre de dépistage clinique)	Inclusion de patients avec suspicion et des patients hospitalisés dans une unité de COVID positif
L'objectif était-il précisé ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Référence étude	408-Oberding-2020	391-Vila-2020	396-Akgun-Dogan-2020	386-Pasomsub-2020	394-Williams-2020	384-McCormick-Baw-2020
Si oui, quel était-il ?						
1) faire aussi bien que le NP en matière de perf diag (étude d'équivalence)	ND	Oui	Oui	Non	Non	Non
2) éviter les faux-nég du NP car le prélèvement est délicat et peut ne pas « rapporter » de virus alors qu'il est présent (étude supériorité)	ND	Non	Non	Non	Non	Non
3) autre (lequel)	Inciter les labos à explorer d'autres types d'échantillons car pénurie	Faciliter les prélèvements, faire face à de potentielles pénuries d'écouvillons	Auto-prélèvement salivaire évite contamination du personnel	Evaluer la corrélation de la détection du SRAS-COV-2 dans des échantillons de salive et des prvlts NP et de gorge	Evaluer la faisabilité et l'utilité de la collection salivaire en ambulatoire pour détecter le virus	Valider le test salivaire pour faire le diagnostic, recherche d'alternative aux NP car pénurie
Les auteurs ont-ils décrit le calcul du nombre de sujets nécessaires en adéquation avec l'objectif de l'étude (avec une différence min (ou max) souhaitée, et les risques a et b fixés) ?	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Population						
Dépistage (patients asymptomatiques)	Non	Non	Non	Non	Oui	ND
Préciser le contexte de dépistage : recherche de cas contact, contrôle dans des aéroports/gares/..., opérations de dépistage, autre (préciser)	Enquête communautaire			Investigation auprès d'individus symptomatiques se présentant dans une clinique pendant l'épidémie	Dépistage dans un centre de dépistage clinique dédié	

Référence étude	408-Oberding-2020	391-Vila-2020	396-Akgun-Dogan-2020	386-Pasomsub-2020	394-Williams-2020	384-McCormick-Baw-2020
Diagnostic (symptomatiques)	Oui	Oui	Oui	Oui	ND	Oui
Précisez la sévérité des symptômes (ambulatoire versus hospitalisation)	du 3ème au 16ème jour après apparition des symptômes	Patients recrutés à l'hôpital	Admission à hôpital moyennement sévères	Patients en ambulatoire, médiane d'app des sympt 3 jours	Ambulatoire	Une partie aux urgences et une partie hospit
Suivi de la maladie (confirmer la guérison)	ND	Non	Oui	Non	Non	Non
Test index						
Test sur prélèvement salivaire	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Précisez la nature du prélèvement salivaire (crachat, gargarisme, pipettes, éponge...)	Gargarisme, crachat de 3 ml de solution saline normale	Crachats 500µl minimum	Crachat	Crachat sans toux	Crachat 1 ou 2ml dans un pot de 25ml	Salive et non expectoration si possible dans contenant stérile >1 ml après 30 min de restriction cigarette, aliment, boisson
Méthode d'analyse	dd-PCR (PCR digitale en gouttelettes)	RT-PCR (2 méthodes d'analyse en ont utilisée incativation thermique et mélange enzymatique)	RT-PCR	RT-PCR	RT-PCR	RT-PCR
Nombre de gènes ciblés par le test	1	1	2	2	ND	2 (E et N2)
Un seuil de positivité a-t-il été fixé par les auteurs ?	Oui (limite inf théorique de détection entre 2et 4 copies par réaction)	Non	Oui CT ≤ 29	Oui CT=38	Non	ND
Si oui, les auteurs ont-ils justifié a priori ce choix ?	Oui (CT≤ 34)		Non	Non		
Délai de rendu du résultat	ND	ND	24 h	4 h		30 à 51 min

Référence étude	408-Oberding-2020	391-Vila-2020	396-Akgun-Dogan-2020	386-Pasomsub-2020	394-Williams-2020	384-McCormick-Baw-2020
Référence (comparateur)						
Test RT-PCR	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Prélèvement nasopharyngé (NP)	ND	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Prélèvement oropharyngé (OP)	ND	Oui	Oronasopharyngé	Oui	Non	Non
Nombre de gènes ciblés par le test	1	1	2	2		
Réalisation des deux tests						
Les résultats de chacun des tests a été rendu en ignorant le résultat de l'autre test	ND	Non	ND	Oui	Non	ND
Les deux tests ont été réalisés sur le même patient	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Les deux tests ont été réalisés au même moment	ND	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Si non, préciser le délai entre les deux tests (en jours)	ND					ND
Résultat utilisé pour classer les patients (gold standard)						
Pour les patients positifs : RT-PCR sur prélèvement NP ou OP	ND	Oui	Oui NP	Oui	Oui	Oui
Si autre, décrire	Les auteurs décrivent les résultats des positifs aux 2 tests (RT-PCR et dd-PCR)				Tous les NP + sont confirmés par labo de référence local	

Référence étude	408-Oberding-2020	391-Vila-2020	396-Akgun-Dogan-2020	386-Pasomsub-2020	394-Williams-2020	384-McCormick-Baw-2020
Pour les patients négatifs : RT-PCR sur prélèvement NP ou OP	ND	Oui	Oui NP	Oui	ND	Oui
Si autre, décrire						
Résultat de l'étude						
Population de l'étude						
Nombres de patients inclus	12	51	200	200	622	156 paires d'échantillons
Nombre de patients symptomatiques	12	51	200	200	ND	ND
Nombre de patients asymptomatiques	0	0	0	0	ND	ND
Nombre de patients testés par test NP ou OP	12	51	98	200	622	156
Nombre de patients testés par le test salivaire	12	51	98	200	39	156
Nombre de patients classés positifs par le gold standard (si autre que le comparateur)	ND	ND		ND		
Nombre patients classés positifs par la RT-PCR sur prélèvement NP ou OP	9 (75 %)	37	55	19/200	39/622 6,3 % [4,6-8,5]	49
Nombre patients classés positifs par le test salivaire	12 (100 %)	Non fourni	35	18/200	33/39 84,6 % [70,0 -93,1]	47
Prévalence dans la population de l'étude (%)	ND	72 %	49 % (de 200)	9-9,5 %		11,10 %

Référence étude	408-Oberding-2020	391-Vila-2020	396-Akgun-Dogan-2020	386-Pasomsub-2020	394-Williams-2020	384-McCormick-Baw-2020
Nombre de patients classés négatifs par le gold standard (si autre que le comparateur)	ND			ND		
Nombre patients classés négatifs par la RT-PCR sur prélèvement NP ou OP	ND	14	43	181		106
Nombre patients classés négatifs par le test salivaire	ND	Non fourni	63	182		105
Performances diagnostiques						
Sensibilité du test salivaire	ND	83,7 % [67,9-93,8]	63 % IC95 % [ND] contestable car calcul sur 66 et non 98 pats	84,2 % IC95 % [60,4-96,6]	ND	ND
Si IC pas fournie, préciser le nombre de patients sur lequel a été calculé la Se	ND		66 et non 98 qui donne 35,7 % de sensi (35/98)			
Spécificité du test salivaire	ND	92,8 % [66,1-99,8]	ND	98,9 % IC95 % [96,1-99,9]	ND	ND
Concordance entre le test salivaire et la RT-PCR sur prélèvement NP ou OP :	ND					
- Chez les patients positifs	ND		85,7 % (30/35)	97,5 %, k=0,851 IC95 % [0,723-0,979]	33/39 84,6 % [70,0-93,1]	47/49 96 % [86,02-99,5]
- Chez les patients négatifs	ND		60,3 % (38/63)			105/106 95 % [94,86-99,98]
- Autres résultats	ND	LR+=11,7 % [1,76-77,9]	Test sur oronasopharyngé : sensi=83 %			Overall agreement : 153/156

Référence étude	408-Oberding-2020	391-Vila-2020	396-Akgun-Dogan-2020	386-Pasomsub-2020	394-Williams-2020	384-McCormick-Baw-2020
		LR=0,17 % [0,08-0,37]	A 5 jours d'hospi : 20/59 pats RT-PCR +			98 % [94,4-99,6] 1 test neg avec NP et positif avec salive
Observations	Il s'agit d'une "short communication"	Les analyses ont été réalisées sur des prélèvements réalisés pendant plusieurs jours, ces résultats ont été par la suite amalgamés ils ne reflètent donc pas les performances diagnostiques du test au moment de l'inclusion	Patients retestés à l'admission : 66/98 trouvés RT-PCR + et 7/102 sont RT-PCR+ (faux nég ?) Seuls les patients RT-PCR+ avant l'admission sont pris en compte pour calculs sensi soit 98 /200		NP chez 622 patients et recueil de salive chez 522 (83,9 %). Puis confirmation des NP + et test salivaire uniquement chez ces NP + Il s'agit d'une lettre à l'éditeur	2 cibles : E et N2 Détection de (E et N2) ou (N2 seul) = positif. Détection de E seul = présomption de positivité

Tableau 5. Analyse des études 2020 de Chen, Bosworth, Wyllie, Becker, SoRelle et Iwasaki.

Référence étude	370-Chen-2020	369-Bosworth-2020	410-Wyllie-2020	397-Becker-2020	409-SoRelle-2020	377-Iwasaki-2020
2020						
Cohorte prospective avec statut du patient vis-à-vis de la maladie était inconnu du médecin et du patient au moment de l'inclusion (suspicion de COVID-19 : diagnostic ou dépistage)	Non	Non	1 série de cas & 1 cohorte prospective	Cohorte 1 : statut inconnu (diagnostic, suspicion covid19). Cohorte 2 : patients convalescents après infection au covid19	ND (pas de précision "patients symptomatiques" et quelques patients avec statut connu décrits dans la discussion)	Non
Si oui, inclusion de patients de manière consécutive ou protocolisée pour éviter les biais	ND	Non	Non	Oui pour la cohorte 1	ND	ND
Etude de cas-témoins ou série de cas (= le statut du	Oui	Non	1 série de cas & 1 cohorte	Non	Non	Oui

Référence étude	370-Chen-2020	369-Bosworth-2020	410-Wyllie-2020	397-Becker-2020	409-SoRelle-2020	377-Iwasaki-2020
patient vis-à-vis de la maladie était connu au moment de l'inclusion) - statut de COVID-19 authentifié						
Autre schéma (à préciser)	Etude de concordance des résultats de tests diagnostiques NP et salivaires chez des patients hospitalisés	Etude descriptive de plusieurs échantillons (120 patients hospitalisés, 1 283 écouvillons NP et OP des personnels soignants)	Série de cas = COVID sévère ; cohorte = asympto cas contacts (personnel hospitalier)	Inclusions de patients symptomatiques (suspicion COVID), et patients guéris	Etude réalisée sur un total de 96 échantillons salivaires de patients symptomatiques (avec connaissance du diagnostic pour certains patients d'après la discussion portant sur les faux négatifs)	
L'objectif était-il précisé ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
Si oui, quel était-il ?						
1) faire aussi bien que le NP en matière de perf diag (étude d'équivalence)	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non
2) éviter les faux-nég du NP car le prélèvement est délicat et peut ne pas « rapporter » de virus alors qu'il est présent (étude supériorité)	Non	Non	Non	Non	Non	Non
3) autre (lequel)		Décrire la mise en œuvre et la validation du processus de soutien au dépistage des travailleurs de la santé	Evaluer la capacité de détection du COVID-19 entre NP & saliv	Evaluer les performances diagnostiques du test salivaire chez des patients symptomatiques et chez des patients guéris	Objectif principal : Evaluer la performance d'un POC test versus RT-PCR à partir de prélèvement salivaire ; mais les auteurs ont au préalable comparer les résultats RT-PCR salivaire versus NP	

Référence étude	370-Chen-2020	369-Bosworth-2020	410-Wyllie-2020	397-Becker-2020	409-SoRelle-2020	377-Iwasaki-2020
Les auteurs ont-ils décrit le calcul du nombre de sujets nécessaires en adéquation avec l'objectif de l'étude (avec une différence min (ou max) souhaitée, et les risques a et b fixés) ?	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Population						
Dépistage (patients asymptomatiques)	ND	Oui	Oui	Non	Non	Non
Préciser le contexte de dépistage : recherche de cas contact, contrôle dans des aéroports/gares/..., opérations de dépistage, autre (préciser)		Processus de dépistage chez des patients hospitalisés et personnels soignants	Personnel hospitalier à risque élevé ou modéré			
Diagnostic (symptomatiques)	Oui	ND	Non	Oui	Oui	Oui
Précisez la sévérité des symptômes (ambulatoire versus hospitalisation)	Patients hospitalisés, donc on suppose que symptomatiques	Aucune précision sur les symptômes			Symptomatiques sans précision	Non sévère. Symptômes légers à modérés
Suivi de la maladie (confirmer la guérison)	ND	ND	Oui	Oui	Non	Oui
Test index						
Test sur prélèvement salivaire	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Précisez la nature du prélèvement salivaire (crachat, gargarisme, pipettes, éponge...)	Crachats 1ml dans un flacon stérile le matin (avant petit dej)	Salive recueillie sans autre précision	Crachat dans un flacon d'urine stérile (1/3 du volume)	Salive dans tubes (2 kits différents utilisés)	ND	Crachat dans un pot stérile

Référence étude	370-Chen-2020	369-Bosworth-2020	410-Wyllie-2020	397-Becker-2020	409-SoRelle-2020	377-Iwasaki-2020
Méthode d'analyse	RT-PCR	RT-PCR	RT-PCR	RT-PCR (3 méthodes différentes utilisées) : Cohorte 1 NP : une seule méthode salive : méthode 1 et 2 Cohorte 2 NP et salive : méthodes 1, 2 et 3	RT-PCR	RT-PCR (200 microL de salive)
Nombre de gènes ciblés par le test		3	1 gène N, 2 régions (N1 & N2)		3 (2 kit utilisés E et N2 pour un test ou RdRp et N pour l'autre test)	ND (en japonais)
Un seuil de positivité a-t-il été fixé par les auteurs ?	Oui Ct<=46	Oui CT<38	Oui Ct<38	ND	ND	ND
Si oui, les auteurs ont-ils justifié a priori ce choix ?	Non	Non	Non	Non		Non
Délai de rendu du résultat	50 minutes	ND	ND	ND	ND	ND
Référence (comparateur)						
Test RT-PCR	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Prélèvement nasopharyngé (NP)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Prélèvement oropharyngé (OP)	Non	Oui	Non	Non	Non	Non
Nombre de gènes ciblés par le test	2 (E et N2)	3	2 (N1 & N2)	ND	ND	ND
Réalisation des deux tests						
Les résultats de chacun des tests a été rendu en	ND	Non	Non	ND	ND	Non

Référence étude	370-Chen-2020	369-Bosworth-2020	410-Wyllie-2020	397-Becker-2020	409-SoRelle-2020	377-Iwasaki-2020
ignorant le résultat de l'autre test						
Les deux tests ont été réalisés sur le même patient	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Les deux tests ont été réalisés au même moment	Oui	ND	Oui	Oui	ND	Oui
Si non, préciser le délai entre les deux tests (en jours)	Réalisés le même jour	ND		Simultané		
Résultat utilisé pour classer les patients (gold standard)						
Pour les patients positifs : RT-PCR sur prélèvement NP ou OP	Non		Oui	Non applicable	Oui	Oui
Si autre, décrire	ND					
Pour les patients négatifs : RT-PCR sur prélèvement NP ou OP	Non		Oui	Non applicable	Oui	Oui
Si autre, décrire	ND					
Résultat de l'étude						
Population de l'étude						
Nombres de patients inclus	58		142	Cohorte 1 (patients symptomatiques) : N=88 Cohorte 2 (patients guéris) : N=26	67	76
Nombre de patients symptomatiques	ND		44	88	67	76
Nombre de patients asymptomatiques	ND		98		0	0

Référence étude	370-Chen-2020	369-Bosworth-2020	410-Wyllie-2020	397-Becker-2020	409-SoRelle-2020	377-Iwasaki-2020
Nombre de patients testés par test NP ou OP	58		ND	88+26	67	76
Nombre de patients testés par le test salivaire	58		ND	88+26	67	76
Nombre de patients classés positifs par le gold standard (si autre que le comparateur)	58		ND		ND	ND
Nombre patients classés positifs par la RT-PCR sur prélèvement NP ou OP	55 (94,8 %)		ND	Cohorte 1 : N= 15 Cohorte 2 - Méthode 1 : N=6	23	9
Nombre patients classés positifs par le test salivaire	52 (89,7 %)		ND	Cohorte 1 : - Méthode 1 : N=6 - Méthode 2 : N=12 Cohorte 2 - Méthode 1 : N=4	18	9
Prévalence dans la population de l'étude (%)			100 % & 0 % (NP+)		6,4 %	12 %
Nombre de patients classés négatifs par le gold standard (si autre que le comparateur)			ND		ND	ND
Nombre patients classés négatifs par la RT-PCR sur prélèvement NP ou OP	3 (5,2 %)		ND	Cohorte 1 : N=64 Cohorte 2 - Méthode 1 : N=19	43	67
Nombre patients classés négatifs par le test salivaire	0		ND	Cohorte 1 : - Méthode 1 : N= 60 - Méthode 2 : N= 74	43	67

Référence étude	370-Chen-2020	369-Bosworth-2020	410-Wyllie-2020	397-Becker-2020	409-SoRelle-2020	377-Iwasaki-2020
				Cohorte 2 - Méthode 1 : N=21		
Performances diagnostiques						
Sensibilité du test salivaire	ND		ND	Cohorte 1 (patients symptomatiques) : Se test salivaire = 69,2 % [38,6-97,6] La sensibilité du test NP calculé par les auteurs sur cette même population était de 98,9 % [67,6-99,7]	Non applicable	89 % (per patient)
Si IC pas fournie, préciser le nombre de patients sur lequel a été calculé la Se						n=9 -> IC95 % [56-98]
Spécificité du test salivaire	ND		ND	ND	Non applicable	98,5 % (per patient)
Concordance entre le test salivaire et la RT-PCR sur prélèvement NP ou OP :						
- Chez les patients positifs	ND		ND	Cohorte 1 : 84,9 % de NP confirmés par test salivaire	78 % [56-93] (1 échantillon par patient)	89 % (per patient)
- Chez les patients négatifs			ND		100 % [92-100] (1 échantillon par patient)	98,5 % (per patient)
- Autres résultats	Pas de différence entre les taux de détection : test de Mc Nemar non significatif (p=0,5078) :			Les résultats des méthodes RT-PCR 2 et 3 utilisés pour la cohorte 2 (patients guéris) ne sont pas reportés (nombre important de données manquantes)	Positive Predictive Value : 100 % et Negative Predictive Value : 99 % calculé sur la base d'une prévalence institutionnelle de 6,4 %	Kappa = 0,874 (per patient) ; Concordance globale = 97,6 % (per patient)

Référence étude	370-Chen-2020	369-Bosworth-2020	410-Wyllie-2020	397-Becker-2020	409-SoRelle-2020	377-Iwasaki-2020
Observations	<p>>discordances observées chez des patients ayant une faible charge virale</p> <p>> taux de détection plus important pour le gène N2 que le gène E et ce pour les deux techniques (NP et salive)</p>	<p>Salive recueillie auprès de 525 personnes de la cohorte des professionnels de la santé dans le cadre d'une étude de prévalence de l'excrétion virale salivaire asymptomatique. Seuls 15 échant de salive provenant de sujets positifs par plvts OP ont été testés par RT-PCR salivaire, dont 5 positifs. les valeurs Ct étaient inf d'environ 3 à 5 CT</p>	<p>Analyses pré-analytiques non cliniques (quantité de virus) ou résultats non informatifs</p>	<p>Les auteurs ont utilisé un modèle bayésien à classe latente pour estimer les sensibilités des 2 test (NP et salive) sur la population cohorte 1 (patients symptomatiques-suspicion COVID).</p> <p>Les auteurs concluent à des performances du test salivaire inférieures à celles du prélèvement NP, possiblement expliquées par les caractéristiques de la population d'étude (non hospitalisée, charge virale possiblement plus faible que les précédentes études sur patients hospitaliers)</p>	<p>Comparaison de 67 échantillons salivaires appariés à 67 échantillons NP analysés en RT-PCR ; comparaison qui ne fait pas partie de l'objectif principal de cette étude qui était l'évaluation de la performance d'un POC test par rapport à la RTP-PCR à partir de prélèvements salivaires (49 échantillons analysés pour cette comparaison)</p>	<p>Délai médian par rapport au début des symptômes : 9 jours [3-19] ; format "lettre à la rédaction" = données pré-analytiques peu informatives, peu de description technique (renvoi vers un manuel en japonais)</p>

Tableau 6. Analyse des études 2020 de Miller, Kam, Azzi, Wei, Ikeda et Rutgers Clinical Genomic Laboratory.

Référence étude	477-Miller-2020	379-Kam-2020	367-Azzi-2020	393-Wei-2020	403-Ikeda-2020	Rutgers Clinical Genomic Laboratory (FDA autorisation : salive)
2020						
Cohorte prospective avec statut du patient vis-à-vis de la maladie était inconnu du médecin et du patient au moment de l'inclusion (suspicion de COVID-19 : diagnostic ou dépistage)	Oui	Non	Non	Oui	Non	Oui
Si oui, inclusion de patients de manière consécutive ou protocolisée pour éviter les biais	ND	Oui	Non	ND	?	Non
Etude de cas-témoins ou série de cas (= le statut du patient vis-à-vis de la maladie était connu au moment de l'inclusion) - statut de COVID-19 authentifié	Oui	Oui. Tous les patients étaient malades	Oui. Tous les patients étaient malades	Non	Oui. Tous les patients étaient malades	Non
Autre schéma (à préciser)	Mix de cas suspects symptomatiques & asymptomatiques enrichis par des cas authentifiés NP + dans 2 centres primaires US. Aucun diagramme de flux de patients	Tous les enfants confirmés pour COVID-19 dans un hôpital ont les deux tests RT PCR (salive et NP) tous les jours, pendant 8 jours	Etude de la performance diagnostique de tests salivaires RT PCR chez des patients hospitalisés (formes sévères à très sévères) pour COVID-19.	Cohorte prospective avec consentement des patients symptomatiques ou non. Tirage au sort de 12 échantillons NP- (témoins) parmi 143 (8 %)	Analyse de plusieurs tests RT PCR et RT LAMP salivaires et d'un test antigénique salivaire, chez des patients testés positifs au COVID-19 par RT PCR NP ou OP	Patients suspects de COVID-19 symptomatiques recrutés dans 3 centres ambulatoires US
L'objectif était-il précisé ?	Oui	Oui	Oui	Oui	Pas clairement précisé	Oui
Si oui, quel était-il ?						

Référence étude	477-Miller-2020	379-Kam-2020	367-Azzi-2020	393-Wei-2020	403-Ikeda-2020	Rutgers Clinical Genomic Laboratory (FDA autorisation : salive)
1) faire aussi bien que le NP en matière de perf diag (étude d'équivalence)	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
2) éviter les faux-nég du NP car le prélèvement est délicat et peut ne pas « rapporter » de virus alors qu'il est présent (étude supériorité)	Non	Non	Non	Non	Non	Non
3) autre (lequel)	Evaluer les performances analytiques & cliniques de la RT-PCR salivaire vs NP. Au niveau clinique, les auteurs ne rapportent que les concordances entre les 2 tests (étude d'obtention d'une autorisation en urgence de la FDA en juin 2020)	Evaluation de la présence du SARS COV 2 dans les spécimens buccaux d'enfants infectés par le COVID-19	Analyse des échantillons de salive chez les patients atteints de COVID-19 et les comparer aux résultats cliniques et de laboratoire	Evaluer la capacité de détection du COVID-19 dans la salive par RT-LAMP colorimétrique par rapport à la RT PCR NP	Description de la performance diagnostique de plusieurs méthodes moléculaires et de la recherche d'antigènes, sur des prélèvements salivaires	
Les auteurs ont-ils décrit le calcul du nombre de sujets nécessaires en adéquation avec l'objectif de l'étude (avec une différence min (ou max) souhaitée, et les risques a et b fixés) ?	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Population						
Dépistage (patients asymptomatiques)	Oui	Non	Non	Oui	Non	Non
Préciser le contexte de dépistage : recherche de cas	ND			ND (personnes se présentant dans un centre		

Référence étude	477-Miller-2020	379-Kam-2020	367-Azzi-2020	393-Wei-2020	403-Ikeda-2020	Rutgers Clinical Genomic Laboratory (FDA autorisation : salive)
contact, contrôle dans des aéroports/gares/..., opérations de dépistage, autre (préciser)				US sans plus de précisions)		
Diagnostic (symptomatiques)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Précisez la sévérité des symptômes (ambulatoire versus hospitalisation)	ND	Enfants infectés par le COVID-19	Patients infectés par COVID-19 avec symptômes sévères à très	ND (fièvre/toux)	88 (72 avec symptômes modérés, 16 avec symptômes sévères) et 15 asymptomatiques	ND
Suivi de la maladie (confirmer la guérison)	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Test index						
Test sur prélèvement salivaire	Oui	Oui. Un prélèvement par jour pendant 8 jours	Oui. Un prélèvement chez tous les patients Un deuxième effectué à J4 si possible (8 patients)	Oui	Oui. Un prélèvement	Oui
Précisez la nature du prélèvement salivaire (crachat, gargarisme, pipettes, éponge...)	Crachat (sans autre précision) = Kit Orasure Oragene Dx/RT PCR Phosphorus (autorisé en urgence par la FDA en juin 2020)	Ecouvillonnage, bilatéralement sur la muqueuse buccale	Drooling technique ou pipette (si patient intubé)	Crachat dans un tube propre (1 mL). Stockage : - 80°C	Crachat	Crachat dans un flacon à salive
Méthode d'analyse	RT-PCR (dans les 48 h des prélèvements)	RT-PCR	RT-PCR	RT-LAMP colorimétrique (20 microL salive à 63 °C	Plusieurs techniques RT PCR : 1/ LDT RT qPCR, 2/ cobas	RT-PCR (test maison laboratoire Rutgers = autorisation en

Référence étude	477-Miller-2020	379-Kam-2020	367-Azzi-2020	393-Wei-2020	403-Ikeda-2020	Rutgers Clinical Genomic Laboratory (FDA autorisation : salive)
					SARScov2, 3/ trois kits RTqPCR directe). RT-LAMP	
Nombre de gènes ciblés par le test	2 gènes, 3 régions (N1, N2, RP)	Gène E	Région 5'UTR du SARS cov2	1 gène Orf1ab	Selon les techniques utilisées : Nucleocapside N1/N2 (LDT RTqPCR), gène ORF+gene E (3 kits de RTqPCR directe), non précisé pour cobas SARS COV2 et RT LAMP	3 gènes (N, S, Orf1ab)
Un seuil de positivité a-t-il été fixé par les auteurs ?	Non	Non	Non	Oui (seuil de détection : 2 copies/microL)	Non	Oui (Ct<37 pour 2 gènes sur 3)
Si oui, les auteurs ont-ils justifié a priori ce choix ?	Non		SO	Oui		Oui
Délai de rendu du résultat	ND	Non précisé	Non précisé	ND		ND
Référence (comparateur)						
Test RT-PCR	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Prélèvement nasopharyngé (NP)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Prélèvement oropharyngé (OP)	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui
Nombre de gènes ciblés par le test	2 gènes, 3 cibles (N1, N2, RP)	Gène E		1 gène, 2 cibles N1, N2	Non précisé	3 gènes (N, S, Orf1ab)
Réalisation des deux tests						
Les résultats de chacun des tests a été rendu en	Oui	Non précisé	Non précisé	Non	?	Non

Référence étude	477-Miller-2020	379-Kam-2020	367-Azzi-2020	393-Wei-2020	403-Ikeda-2020	Rutgers Clinical Genomic Laboratory (FDA autorisation : salive)
ignorant le résultat de l'autre test						
Les deux tests ont été réalisés sur le même patient	Oui	Oui. Tous les jours, pendant 8 jours	Oui	Oui	Oui	Oui
Les deux tests ont été réalisés au même moment	Oui	Oui	Non précisé	Oui	Non	Oui
Si non, préciser le délai entre les deux tests (en jours)		Même jour			Mediane = 3 jours, après les résultats de la RT PCR naso pharyngée	
Résultat utilisé pour classer les patients (gold standard)						
Pour les patients positifs : RT-PCR sur prélèvement NP ou OP	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Si autre, décrire						
Pour les patients négatifs : RT-PCR sur prélèvement NP ou OP	Oui	Sans objet	Sans objet	Oui	Sans objet	Oui
Si autre, décrire						
Résultat de l'étude						
Population de l'étude						
Nombres de patients inclus	91	11	25	149 (si les échantillons ont été uniques n=149 échantillons)	103	60
Nombre de patients symptomatiques	ND	5	25	ND	88	60

Référence étude	477-Miller-2020	379-Kam-2020	367-Azzi-2020	393-Wei-2020	403-Ikeda-2020	Rutgers Clinical Genomic Laboratory (FDA autorisation : salive)
Nombre de patients asymptomatiques	ND	6	0	ND	15	0
Nombre de patients testés par test NP ou OP	91	11	25	149	103	60
Nombre de patients testés par le test salivaire	91	11	25	18	103	60
Nombre de patients classés positifs par le gold standard (si autre que le comparateur)	ND			ND		ND
Nombre patients classés positifs par la RT-PCR sur prélèvement NP ou OP	34	11	25	4	103	30
Nombre patients classés positifs par le test salivaire	35	9	25	5	52-84 (selon différentes techniques d'amplification)	30
Prévalence dans la population de l'étude (%)	37 %	Tous les patients ont le COVID-19	Tous les patients ont le COVID-19	2,7 %	Tous les patients ont le COVID-19	50 %
Nombre de patients classés négatifs par le gold standard (si autre que le comparateur)	ND			ND		ND
Nombre patients classés négatifs par la RT-PCR sur prélèvement NP ou OP	57	SO	SO	145 (dont 2 non concluants)	SO	30

Référence étude	477-Miller-2020	379-Kam-2020	367-Azzi-2020	393-Wei-2020	403-Ikeda-2020	Rutgers Clinical Genomic Laboratory (FDA autorisation : salive)
Nombre patients classés négatifs par le test salivaire	54	2		13	19-51 (selon différentes techniques d'amplification)	30
Performances diagnostiques						
Sensibilité du test salivaire	97 % (per patient)	1/ Détection sur au moins un prélèvement salivaire (sensibilité per patient) : 81,8 % (9/11) 2/ selon le jour de prélèvement, la sensibilité (per prélèvement) varie de 25 à 71,4 %.	Pour le premier prélèvement : sensibilité = 100 %. Pas de précision sur le deuxième prélèvement à J4 pour les 8 patients	100 %	Selon les techniques utilisées : 1/ LDT RT PCR : 81,6 % [72,7-88,5] 2/ cobas SARScov2 : 80,6 % [71,6-87,7] 3/ RTqPCR directe : méthode A 76,7 % [67,3-84,5] méthode B 78,6 % [69,5-86,1] méthode C 50,5 % [40,5-60,5] et RT LAMP : 70,9 % [61,1-79,4]	100 % [88,7-100] les auteurs appellent cette mesure une concordance positive "positive agreement"
Si IC pas fournie, préciser le nombre de patients sur lequel a été calculé la Se	n=34 -> IC95 % [85-99,5]	11	25	N=4 -> IC95 % [51-100]		
Spécificité du test salivaire	96,5 % si gène N ; 3,5 % si gène RP	SO	SO	93 % (sur 12 échantillons tirés au sort = 8 % de l'effectif	SO	100 %
Concordance entre le test salivaire et la RT-PCR sur prélèvement NP ou OP :						
- Chez les patients positifs	97 % (per patient) = Se			100 %		100 % [88,7-100]

Référence étude	477-Miller-2020	379-Kam-2020	367-Azzi-2020	393-Wei-2020	403-Ikeda-2020	Rutgers Clinical Genomic Laboratory (FDA autorisation : salive)
- Chez les patients négatifs	96,5 % (per patient) = Sp			93 %		100 %
- Autres résultats		Commentaires : A J8 après l'admission, le virus était indétectable dans la salive mais pas dans le nasopharynx.		Non	1/ Sensibilité per patient 2/ gold standard mentionné une fois (p 6), pas de précisions claires concernant sa réalisation. 3/ meilleure sensibilité si prélèvements dans la phase précoce des symptômes (dans les 9 jours) par rapport à la phase tardive	Aucun
Observations	Etude du fabricant. Auteurs = tous salariés. Explorations analytiques de 3 méthodes d'extraction avec Ct valeur moyenne à un seuil de détection de 5 copies/microL. Mise au point du test sur des contrôles et performances sur une cohorte enrichie (case mix) peu informative (aucune description des caractéristiques des patients)					Etude de performances cliniques afin d'avoir l'accréditation FDA pour les tests RT PCR salivaire. Il semble qu'il y est eu un enrichissement de l'échantillon (50 % de prévalence)

Annexe 2. Motifs d'exclusion après première lecture de publications

Références des études	Motifs de l'exclusion
Etudes identifiées en juillet 2020	
399-Czumbel-2020	Revue systématique. Période de recherche désuète (stop avril 2020).
405-Kurshid-2020	Revue systématique. Période de recherche désuète (stop avril 2020).
404-Kashiwagi-2020	Objectifs : évaluer le test salivaire RT-PCR et faire un point sur un antigène test (ESPLINE test). Nombre de patients très faible (n=6). Prélèvement sur plusieurs jours de ces 6 patients avec au total 16 échantillons analysés, sans plus de précision (combien d'échantillon par patient, à quel moment ?). Résultats très succincts : 13/16 échantillons positifs avec NP (81,3 %) et 7/16 avec test salivaire (43,8 %).
387-Sarode-2020	Il s'agit d'une lettre à l'éditeur.
390-To KK(1)-2020	L'objectif de l'étude est d'évaluer la charge virale contenue dans différents échantillons biologiques.
368-BenAssa-2020	Comparaison de technique de détection et non du type de prélèvement. Objectif : comparaison d'un nouveau protocole de RT-LAMP (avec ajout protéinase K et guanidine) avec la méthode standard de RT-qPCR à partir d'écouvillons nasaux et de la gorge puis même comparaison (RT-LAMP versus RT-qPCR) à partir d'échantillon salivaire pour 4 patients.
373-Fukumoto-2020	Comparaison de technique de détection et non du type de prélèvement. Objectif : test de concordance (coefficient Kappa) entre deux méthodes de détections : utilisation du nCoV-DK kit sans phase préalable d'extraction/purification de l'ADN versus la méthode direct de PCR (avec extraction/purification de l'ADN) à partir de prélèvements NP, salivaires et expectorations.
388-Takeuchi-2020	Revue systématique avec recherche menée jusqu'au 18 mai 2020 (Pubmed) : Azzi et al., To et al., Wyllie et al., Williams et al. Conclusion : test PCR sur prélèvement salivaire approuvé par FDA et au Japon.
371-Cheuk-2020	Etude rétrospective avec appariement d'échantillons congelés. Prélèvement salivaire dit de "salive postérieure oropharyngée" obtenue par mouvement de raclement de la gorge par le patient avant crachat et au lever.
389-Thompson-2020	Lettre à l'éditeur sur étude To KK-W 2020 (12 patients). Calcul de l'IC de ce faible échantillon par diverses approches statistiques qui montre que l'IC est très large ; les auteurs pointent que l'incertitude sur la sensibilité du test salivaire varie de 60 à 99 % dans cette étude préliminaire.
372-Fakheran-2020	"Scoping review". Revue systématique.
374-Hamid-2020	Revue générale sur 5 études originales chez patients en majorité asymptomatiques. Les descriptions montrent que les modalités de collecte de salive sont très variables d'une étude à une autre : raclement de gorge au lever, bavage, massage des glandes salivaires et éponge, crachat répété 3 à 5 fois, pipette pour les patients intubés.
380-Khurshid-2020	Revue narrative sur la capacité et l'intérêt de la confortabilité des tests salivaires pour le dépistage précoce du COVID-19 en situation épidémique.
366-Azzi-2020	Validation d'un test rapide salivaire (Rapid Salivary Test ou RST) = antigen test en vue d'un programme de dépistage de masse
376-Hung-2020	Recherche et comparaison de charge virale à différents moments de la journée.

Références des études	Motifs de l'exclusion
406-Meyerson-2020	Etude de validation technique d'un test RT-LAMP.
392-Vinayachandran	Revue narrative sur les perspectives de développement des tests salivaires.
385-Nagura-Ikeda-2020	Comparaison de 7 tests diagnostiques pour COVID-19 sur prélèvements salivaires de 103 patients : pas de comparateur nasopharyngé NP. Etude sur les prélèvements salivaires uniquement.
381-Lalli et al.-2020	Etude pour optimisation d'une technique RT-LAMP sur des échantillons salivaires. Validation clinique sur 5 échantillons salivaires de patients présumés avoir le COVID-19 sans qu'il ne soit précisé si ces patients avaient eu le test nasopharyngé.
Kojima et al.-2020	Recherche manuelle au dos d'une revue systématique. Comparaison entre un test OP par écouvillonnage réalisé par auto-prélèvement vs un test OP par écouvillonnage réalisé par un professionnel.
382-Lamb-2020	Etude préliminaire de faisabilité d'une détection de COVID-19 par RT-LAMP dans différents échantillonsensemencés artificiellement (dont la salive, le sérum, l'urine, NP, OP). Les performances cliniques RT-PCR vs RT-LAMP sont rapportées sur des prélèvements NP avec écouvillonnage mais pas dans la salive.
Fang Z et al.-2020	Recherche manuelle au dos d'une revue systématique. Lettre à l'éditeur. Etude chinoise descriptive en début d'épidémie avec un comparateur inadapté et imprécis (RT-PCR nasale peut être différente du prélèvement NP).
Ye G et al.-2020	Recherche manuelle au dos d'une revue systématique. Etude comparant la RT-PCR en prélèvement d'OP vs de la langue par écouvillonnage.
402-Helgouach-2020	Les auteurs évaluent un test RT-LAMP qui n'est pas inclus dans le champ d'évaluation.
Hanson et al. (peer reviewed)	Les auteurs évaluent une technique d'amplification : Hologic Aptima SARS-CoV-2 ; 62 transcription mediated amplification (TMA) (Hologic Inc.) qui n'est pas incluse dans le champ d'évaluation.
383-Leung-2020	Il s'agit d'une étude de concordance des résultats de tests diagnostiques NP et salivaires chez des patients hospitalisés : patients confirmés (N=29) et patients COVID-19 négatif (N=33). Les auteurs ne précisent pas leur définition de "cas confirmé". L'étude a été exclue car le statut COVID-19 des patients est connu à l'inclusion.
378-Jamal-2020	Les auteurs ont comparé la sensibilité des tests salivaires avec NP. Cette étude a été exclue car il s'agit d'une étude cas-témoin avec des patients COVID-19 positifs (statut connu à l'inclusion).
408-Oberding-2020	Les auteurs ont comparé la sensibilité des tests salivaires avec NP. Cette étude a été exclue car il s'agit d'une étude cas-témoin avec des patients COVID-19 positifs (statut connu à l'inclusion).
391-Vila-2020	Les auteurs ont évalué la performance du test RT-PCR dans des prélèvements salivaires chauffés, réalisés en supprimant la phase d'isolation de l'ARN. L'étude a été exclue car le statut COVID-19 des patients était connu à l'inclusion, cliniquement diagnostiqués positifs (résultats d'analyses médicales ou de scanners).
396-Akgun-Dogan-2020	Cette étude a été exclue car il s'agit d'une étude cas-témoin.
394-Williams-2020	Dans une lettre à l'éditeur, les auteurs ont présenté cette étude, où l'inclusion de patients a été réalisée de façon prospective mais les tests salivaires ont été réalisés a posteriori aux patients classés positifs par le test RT-PCR et à un échantillon de patients classés négatifs (les auteurs ne précisent pas comment a été sélectionné le sous-échantillon de patients négatifs à la RT-PCR).

Références des études	Motifs de l'exclusion
	Les auteurs ne décrivent pas la population, aucune caractéristique socio-démographique, aucune précision sur la présence ou pas de symptômes.
384-McCormick-Baw-2020	<p>Dans une lettre à l'éditeur, les auteurs présentent une étude ayant pour objectif d'évaluer les performances diagnostiques d'un test RT-PCR avec prélèvement salivaire comparé au prélèvement NSP.</p> <p>L'étude a lieu dans le service d'urgence et dans l'unité COVID-19 d'un hôpital américain.</p> <p>Cette étude a été exclue car il existe un biais de sélection sachant que le statut COVID-19 des patients recrutés dans l'unité COVID-19 est a priori connu des investigateurs. Les résultats sont présentés sans distinction (résultats des tests de patients du service d'urgence et de l'unité COVID-19 colligés).</p>
370-Chen-2020	<p>Les auteurs ont évalué la concordance des résultats de tests diagnostiques NP et salivaires chez des patients hospitalisés.</p> <p>Cette étude a été exclue car il s'agit d'une étude cas-témoin.</p>
369-Bosworth-2020	Étude descriptive de plusieurs échantillons : 120 patients hospitalisés, 1 283 écouvillons NP et OP des personnels soignants et 525 échantillons salivaires.
410-Wyllie-2020	<p>Doublon.</p> <p>Il s'agit d'un préprint de l'équipe de Wyllie (Ecole de santé publique de Yale) qui a beaucoup de ressemblances méthodologiques (une série de cas des patients hospitalisés et une cohorte de personnel soignant asymptomatique) avec la lettre à l'éditeur du NEJM (REF) de même équipe. Etant donné qu'il s'agit du même protocole HIC #2000027690, la lettre à l'éditeur est une extension de l'article préprint, de ce fait le préprint a été considéré comme un doublon.</p>
409-SoRelle-2020	<p>Cette étude a été exclue car il existe un biais de sélection sachant que le statut COVID-19 de certains patients était connu d'avance par les investigateurs (selon les éléments de la discussion). Les résultats sont présentés sans distinction (résultats colligés des tests de patients symptomatiques et des patients avec un statut connu).</p> <p>Les auteurs ne décrivent pas si le test salivaire et le test comparateur ont été réalisés au même moment.</p>
377-Iwasaki-2020	Dans une lettre à la rédaction, les auteurs ont présenté les résultats d'une étude de type cas-témoin.
477-Miller-2020	<p>Miller et al. ont réalisé cette étude pour évaluer les performances analytiques & cliniques de la RT-PCR salivaire vs NP afin d'obtenir une autorisation en urgence de la FDA en juin 2020.</p> <p>Cette étude a été exclue pour plusieurs raisons :</p> <p>les auteurs ne décrivent pas la population (aucune description des caractéristiques des patients) ;</p> <p>les sujets inclus sont issus d'un mix de cas suspects symptomatiques et asymptomatiques enrichis par des cas authentifiés par RT-PCR avec prélèvement NP positif dans deux centres primaires américains. Aucun diagramme de flux de patients n'est présenté ;</p> <p>les auteurs ne rapportent que les concordances entre les deux tests (résultats colligés des tests de patients symptomatiques, asymptomatiques, et de statut COVID-19 connu).</p>
375-Ikeda-2020	Doublon avec la référence 403 Ikeda et al. (2020).
379-Kam et al.-2020	<p>Les auteurs ont évalué la présence du SARS-CoV-2 dans les spécimens buccaux d'enfants COVID-19 positifs.</p> <p>Il s'agit d'une étude cas-témoins.</p> <p>L'étude a été exclue car le statut COVID-19 des patients était connu à l'inclusion.</p>

Références des études	Motifs de l'exclusion
367-Azzi et al.-2020	L'objectif de l'étude était d'évaluer la performance diagnostique de tests salivaires RT-PCR chez des patients hospitalisés (formes sévères à très sévères) pour COVID-19. La publication a été exclue car il s'agit d'une étude cas-témoins où le statut COVID-19 des patients était connu à l'inclusion.
393-Wei-2020	Les auteurs évaluent un test RT-LAMP qui n'est pas inclus dans le champ d'évaluation.
403-Ikeda et al.-2020	L'objectif de l'étude était d'évaluer plusieurs tests RT-PCR et RT-LAMP ainsi qu'un test antigénique dans des prélèvements salivaires, chez des patients testés positifs au COVID-19 par RT-PCR avec prélèvement nasopharyngé ou oro-pharyngé. La publication a été exclue car il s'agit d'une étude cas-témoins où le statut COVID-19 des patients était connu à l'inclusion.
Rutgers, 2020	Suspicion forte d'étude cas-témoin (prévalence 50 %, 30 cas et 30 témoins). Cette étude a été réalisée par le fabricant pour obtenir l'autorisation de la FDA.
Mise à jour de la recherche bibliographique (septembre 2020)	
Rao et al, 2020	Etude prospective de surveillance par test salivaire de patients covid connus en quarantaine vs PNP
Cassinari et al.-2020 (pré-print)	Dans cette étude, l'inclusion de patients est réalisée de façon prospective mais les tests salivaires ont été réalisés a posteriori aux patients classés positifs par le test RT-PCR et à un échantillon de patients classés négatifs (les auteurs ne précisent pas comment ont été sélectionnés le sous-échantillon de patients négatifs à la RT-PCR).
Vogel et al. (préprint)	L'objectif de l'étude était d'évaluer les performances diagnostiques du test SalivaDirect (dual-plex RT-qPCR). La publication a été exclue car il s'agit d'une étude cas-témoins où le statut COVID-19 des patients était connu à l'inclusion.
Jing Teo et al. (préprint)	Les auteurs présentent les résultats d'une cohorte prospective. Cependant, les résultats de Se et Sp ne sont pas fournis. Les auteurs ont répertorié le nombre de prélèvements positifs et négatifs obtenus sur des prélèvements obtenus à différents moments et analysés par différents tests. Les résultats sont des résultats de concordances entre les prélèvements. Le statut réel du patient n'est pas donné, il n'est donc pas possible de calculer les performances diagnostiques des tests salivaires.
Matic N (1) et al. (pré-print)	Comparaison de 2 méthodes de PCR sur la salive (manuelle vs automatique). Pas de comparateur NP.
Wong et al. 2020	Concordance entre 2 méthodes de PCR sur la salive. Pas de comparateur NP.
Pasomsub (2) et al. 2020	Données complémentaires sur les patients de 386-Pasomsub-2020 (juillet 2020). Performances du pooling salivaire.
Matic (2) et al. 2020	Etude renseignée dans le tableau mais : 1/ la population incluse est hétérogène : patients symptomatiques en unité intensive, personnel soignant, paucisymptomatiques dont cas contact, résidents de longue durée avec notion de cluster épidémique ; 2/ pas de précision sur le nombre de symptomatiques et d'asymptomatiques, notamment dans les résultats.
Watkins et al. 2020	Pooling salivaire.
Ott et al. (préprint)	Etude ayant pour but d'évaluer la stabilité temporelle de l'ARN du SARS-CoV-2 à différentes températures : frais dans les 12 heures du prélèvement, -80°C (temporalité non précisé), 19°C (température ambiante) à 3 jours et 30°C à 5 jours. Les auteurs ont également comparé la stabilité de l'ARNase P (RP) humaine à la stabilité de l'ARN du SARS-CoV-2 dans les mêmes échantillons. Les auteurs ont aussi évalué le potentiel infectieux des échantillons dans

Références des études	Motifs de l'exclusion
	<p>une culture de cellules VERO-E6 en comparant la différence de CT entre les échantillons avant et après mise en culture.</p> <p>Cette étude a été exclue pour plusieurs raisons :</p> <p>les auteurs ne décrivent pas la population, aucune précision sur le nombre des patients hospitalisés inclus, ni sur le nombre de personnels de santé inclus. Les auteurs ne précisent pas si les personnels de santé présentaient ou pas de symptômes ;</p> <p>les patients ne décrivent pas si les patients ont été inclus de manière consécutive ;</p> <p>les auteurs ne précisent pas sur quel test les individus ont été identifiés comme COVID-19 ;</p> <p>les auteurs ne décrivent pas les conditions de réalisation du test salivaire (jour de prélèvement, ni le délai entre le test de référence et test salivaire) ;</p> <p>les auteurs réalisent l'évaluation de la temporalité sur 20 échantillons, l'analyse du potentiel infectieux sur 43 échantillons, sans préciser le nombre total des échantillons ;</p> <p>la sensibilité du test salivaire n'est pas rapportée. En analysant les graphiques de tests réalisés le jour du prélèvement chez les 20 échantillons utilisés pour l'évaluation de la stabilité temporelle, elle serait de 85 %</p>
To KK et al. - 2020	<p>Etude évaluant les tests salivaires (article originale). Patients inclus avec statut connu : cas de COVID-19 confirmés par test en laboratoire réalisé à partir de prélèvement NSP ou expectorations. Tous les patients étaient hospitalisés au moment du prélèvement salivaire réalisé en moyenne 2 jours après hospitalisation.</p>
Sahajpal et al.-2020	<p>Critère d'exclusion de l'étude :</p> <p>les auteurs n'ont pas reporté si le statut COVID-19 du patient était connu ou inconnu à l'inclusion ;</p> <p>étude qui ne présente pas les performances diagnostiques selon le statut symptomatologique des patients (asymptomatique/symptomatiques) ;</p> <p>étude monocentrique "single-center diagnosis study". Cette étude a été réalisée sur un groupe hétérogène de patients : spectre allant de cas asymptomatique à des cas très sévères. Les prélèvements ont ainsi été réalisés à l'hôpital, en maison de repos "nursing home", patients à domicile et drive. Plusieurs comparaisons ont été réalisées, séries de cas appariées (1 NSP apparié à 1 prélèvement salivaire) :</p> <p>comparaison des résultats de détection de COVID-19 entre salive et NPS via un protocole RT-PCR standard (protocole U),</p> <p>comparaison des résultats de détection de COVID-19 entre salive et NPS via un protocole RT-PCR avec étape de traitement d'homogénéisation du prélèvement salivaire (baisse de sa viscosité notamment) (protocole SalivaAll),</p> <p>comparaison des protocoles U et SalivaAll,</p> <p>détection sur 5 échantillons salivaires poolés.</p> <p>Conclusion : meilleure sensibilité des tests salivaires versus NPS avec le protocole SalivaAll. Résultats présentés sans distinction du statut symptomatologique des patients.</p>
Lai et al.-2020	<p>Critères d'exclusion de l'étude :</p> <p>étude réalisée sur des patients avec un statut connu vis-à-vis de la maladie. L'ensemble des patients inclus avaient obtenus un résultat positif d'un test RT-PCR ;</p> <p>plusieurs prélèvements ont été réalisés sur un même patient, dans l'objectif était de détecter le virus. Les résultats n'ont pas été présenté en termes de performances diagnostiques mais en termes de capacité de détection d'une technique en générale.</p>
Yokota et al. (2)-2020	<p>Critères d'exclusion de l'étude :</p>

Références des études	Motifs de l'exclusion
	<p>étude réalisée sur des patients hospitalisés avec un statut connu vis-à-vis de la maladie. L'ensemble des patients inclus (42) avaient obtenu un résultat positif d'un test RT-PCR sur un prélèvement nasopharyngé ;</p> <p>chez ces patients COVID-19 inclus dans l'étude, un nouveau prélèvement NP a été réalisé, simultanément à un prélèvement salivaire afin de comparer les charges virales. Les résultats n'ont pas été présentés en termes de performances diagnostiques.</p>
Kim et al.-2020	<p>Critères d'exclusion de l'étude :</p> <p>étude réalisée sur des patients avec un statut connu vis-à-vis de la maladie : patients hospitalisés dont deux patients asymptomatiques ;</p> <p>faible effectif = 15 patients.</p>

Annexe 3 Motifs d'exclusions des études chez des sujets asymptomatiques après deuxième lecture *in extenso*

Références des études	Motifs de l'exclusion
Wyllie et al. 2020	<p>L'étude de Wyllie et al. a été présentée en tant que lettre à l'éditeur. Cette étude a inclus des personnels soignants asymptomatiques à qui étaient réalisés des tests RT-PCR avec auto-prélèvement nasopharyngé et salivaire. Il ne s'agit pas de prélèvements nasopharyngés réalisés suivant les conditions de réalisation optimales.</p> <p>Raisons d'exclusion de l'étude :</p> <p>La principale limite de cette étude est l'auto-prélèvement nasopharyngé qui n'a été donc réalisé de façon optimale selon les recommandations actuelles</p> <p>Des nombreuses données manquantes dans les cas des paires de prélèvement (auto-prélèvement nasopharyngé et salivaires) ne sont pas systématiques (estimation de 25% de tests non réalisés).</p> <p>Tous les personnels soignants n'ont pas réalisé les prélèvements nasopharyngé et salivaire en même temps.</p> <p>Les sujets testés positifs par le test RT-PCR salivaire ont été retestés par un laboratoire certifié mais les valeurs du CT de ce dernier ne sont pas rapportées.</p>
Caulley et al. 2020	<p>L'étude de Caulley a été présentée en tant qu'une lettre à l'éditeur. Dans cette étude monocentrique. Le test de référence était la RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé ou oro-pharyngé, cette dernière technique de prélèvement représentant 86% des tests.</p> <p>La principale raison d'exclusion de cette étude est la mixité de l'échantillon des patients en matière de présence de symptômes ou non et les proportions ne sont pas rapportées. En effet, les résultats sont présentés de façon agrégée pour des patients symptomatiques et asymptomatiques.</p> <p>Les résultats ne sont pas détaillés, les auteurs n'ont pas fourni de résultats concernant les performances diagnostiques du test salivaire.</p> <p>Enfin, 60% des patients ont refusé de participer à l'étude.</p>
Yokota et al. (1) 2020	<p>L'étude de Yokota présente les résultats des deux cohortes, à savoir, une cohorte dans deux aéroports internationaux et une autre de contact tracing.</p> <p>Le test de référence dans la cohorte des aéroports ne sont pas exploitables car 2 techniques sont utilisées sur les prélèvements nasopharyngés: RT-PCR ou RT-LAMP. La proportion de chacune des 2 techniques réalisées n'est pas précisée. De plus, aucune analyse de sous-groupe n'est réalisée.</p> <p>Le test de référence de la cohorte est la RT-PCR avec prélèvement nasopharyngé mais le taux de prévalence rapporté de 25% n'est pas en accord avec les prévalences rapportées dans les cohortes de sujets asymptomatiques.</p>
Griesemer et al. 2020	<p>L'étude de Griesemer et al. Présente les résultats correspondant à deux cohortes, à savoir une ayant eu lieu dans un parking des urgences et une autre concernant des patients symptomatiques où des sujets étaient testés avec un test RT-PCR avec prélèvement nasopharyngé et salivaire, avec une prévalence respectivement de 5,4% et 41%.</p> <p>La principale raison d'exclusion de cette étude est la mixité de l'échantillon des patients en matière de présence de symptômes ou non, notamment le fait que les proportions ne sont pas rapportées.</p> <p>De plus, les auteurs indiquent un seuil de CT < 45, qui n'est pas en accord avec la borne supérieur entre 35 et 40 recommandé par le groupe d'appui. Il existe donc un trop haut risque de faux positifs avec ce seuil.</p>

Références des études	Motifs de l'exclusion
Migueres et al. 2020	<p>L'étude de Migueres et al. a été présentée en tant que lettre à l'éditeur.</p> <p>La principale raison d'exclusion est le fait que les auteurs n'explicitent pas s'il s'agit d'une cohorte prospective ni si le statut des patients était inconnu à l'inclusion. Suspicion forte d'étude cas-témoin.</p> <p>Prévalence de plus de 20% chez les asymptomatiques.</p> <p>Patients hospitalisés chez les patients symptomatiques (33%)</p>

Annexe 4 Motifs d'exclusions des études chez des patients symptomatiques après deuxième lecture *in extenso*

Références des études	Motifs de l'exclusion
Miguères et al. 2020	<p>L'étude de Miguères et al. a été présentée en tant que lettre à l'éditeur.</p> <p>La principale raison d'exclusion est le fait que les auteurs n'explicitent pas s'il s'agit d'une cohorte prospective ni si le statut des patients était inconnu à l'inclusion. Suspicion forte d'étude cas-témoins.</p> <p>Patients hospitalisés chez les patients symptomatiques (33%).</p>
Vaz et al. 2020	<p>L'étude de Vaz et al. a été exclue car le test de référence était la RT-PCR avec des prélèvements nasopharyngé ou oropharyngé.</p>
Pasomsub et al. 2020	<p>L'étude de Pasomsub et al. a été exclue car le test de référence était la RT-PCR avec des prélèvements nasopharyngé ou oropharyngé.</p>
Byrne et al. 2020	<p>L'étude de Byrne et al. a été exclue car le test de référence était la RT-PCR avec des prélèvements nasopharyngé ou oropharyngé.</p>

Bibliographie

1. Perspectives on meeting the COVID-19 testing challenge: a dental school collaborative. *J Dent Educ* 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/jdd.12395>
2. Akgun Dogan O, Kose B, Agaoglu NB, Yildiz J, Alkurt G, Kendir Demirkol Y, et al. Does sampling saliva increase detection of SARS-CoV-2 by RT-PCR? Comparing saliva with oro-nasopharyngeal swabs [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.07.26.20158618. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.07.26.20158618>
3. Alekseenko A, Barrett D, Pareja-Sanchez Y, Howard R, Strandback E, Ampah-Korsah H, et al. Detection of SARS-CoV-2 using non-commercial RT-LAMP reagents and raw samples [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.08.22.20179507. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.22.20179507>
4. Ali F, Sweeney DA. No One Likes a Stick up Their Nose: Making the Case for Saliva-Based Testing for COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1314>
5. Au CH, Chan WS, Lam HY, Ho DN, Lam SYM, Zee JST, et al. Genome sequences of SARS-CoV-2 strains detected in Hong Kong. *Microbiol Resource Announc* 2020;9(31). <http://dx.doi.org/10.1128/mra.00697-20>
6. Azzi L, Baj A, Alberio T, Lualdi M, Veronesi G, Carcano G, et al. Rapid salivary test suitable for a mass screening program to detect SARS-CoV-2: A diagnostic accuracy study. *J Infect* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.042>
7. Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Gasperina DD, Genoni A, et al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J Infect* 2020;81(1):e45-e50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.005>
8. Becker D, Sandoval E, Amin A, De Hoff P, Diets A, Leonetti N, et al. Saliva is less sensitive than nasopharyngeal swabs for COVID-19 detection in the community setting [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.05.11.20092338. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.11.20092338>
9. Ben-Assa N, Naddaf R, Gefen T, Capucha T, Hajjo H, Mandelbaum N, et al. Direct-on-the-spot detection of SARS-CoV-2 in patients. *Experiment Biol Med* 2020:1535370220941819. <http://dx.doi.org/10.1177/1535370220941819>
10. Borro L, Mazzei L, Raponi M, Piscitelli P, Miani A, Secinaro A. The role of air conditioning in the diffusion of sars-cov-2 in indoor environments: a first computational fluid dynamic model, based on investigations performed at the Vatican State Childrens Hospital [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.08.25.20181420. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.25.20181420>
11. Bosworth A, Whalley C, Poxon C, Wanigasooriya K, Pickles O, Aldera EL, et al. Rapid implementation and validation of a cold-chain free SARS-CoV-2 diagnostic testing workflow to support surge capacity. *J Clin Virol* 2020;128:104469. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104469>
12. Bryant M. FDA OKs at-home collection for Rutgers' saliva-based COVID-19 test Cortellis (BioWorld). Philadelphia: Clarivate Analytics; 2020.
13. Byrne RL, Kay GA, Kontogianni K, Brown L, Collins AM, Cuevas LE, et al. Saliva offers a sensitive, specific and non-invasive alternative to upper respiratory swabs for SARS-CoV-2 diagnosis [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.07.09.20149534. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.07.09.20149534>
14. Calame A, Mazza L, Renzoni A, Kaiser L, Schibler M. Sensitivity of nasopharyngeal, oropharyngeal and nasal washes specimens for SARS-CoV-2 detection in the setting of sampling device shortage [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.08.01.20166397. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.01.20166397>
15. Cassinari K, Alessandri E, Chambon P, Charbonnier F, Gracias S, Beaussire L, et al. Assessment of multiplex digital droplet RT-PCR as an accurate diagnosis tool for SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swabs and saliva samples [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.08.02.20166694. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.02.20166694>
16. Caulley L, Corsten M, Eapen L, Whelan J, Angel JB, Antonation K, et al. Salivary detection of COVID-19. *Ann Intern Med* 2020. <http://dx.doi.org/10.7326/m20-4738>
17. Chen JH, Yip CC, Poon RW, Chan KH, Cheng VC, Hung IF, et al. Evaluating the use of posterior oropharyngeal saliva in a point-of-care assay for the detection of SARS-CoV-2. *Emerg Microb Infect* 2020;9(1):1356-9. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1775133>
18. Cheuk S, Wong Y, Tse H, Siu HK, Kwong TS, Chu MY, et al. Posterior oropharyngeal saliva for the detection of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis* 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa797>
19. Chow FW-N, Chan TT-Y, Tam AR, Zhao S, Yao W, Fung J, et al. A rapid, simple, inexpensive, and mobile colorimetric assay covid-19-lamp for mass on-site screening of covid-19. *Int J Mol Sci* 2020;21(15):1-10. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21155380>
20. Czumbel LM, Kiss S, Farkas N, Mandel I, Hegyi AE, Nagy AK, et al. Saliva as a candidate for COVID-19 diagnostic testing: a meta-analysis [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.05.26.20112565. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.26.20112565>
21. Dudley DM, Newman CM, Weiler AM, Ramuta MD, Shortreed CG, Heffron AS, et al. Optimizing direct RT-LAMP to detect transmissible SARS-CoV-2 from primary patient samples [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.08.30.20184796. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.30.20184796>
22. Elledge SK, Zhou XX, Byrnes JR, Martinko AJ, Lui I, Pance K, et al. Engineering luminescent biosensors for point-of-care SARS-CoV-2 antibody detection [Preprint]. *medRxiv* 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.17.20176925>
23. Fakheran O, Dehghannejad M, Khademi A. Saliva as a diagnostic specimen for detection of SARS-CoV-2 in suspected patients: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020;9(1):100. <http://dx.doi.org/10.1186/s40249-020-00728-w>

24. Fukumoto T, Iwasaki S, Fujisawa S, Hayasaka K, Sato K, Oguri S, et al. Efficacy of a novel SARS-CoV-2 detection kit without RNA extraction and purification. *Int J Infect Dis* 2020;98:16-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.074>
25. Godkin D. TSX gives thumbs up on documentation supporting agreement on rapid saliva, COVID-19 test Cortellis (BioWorld). Philadelphia: Clarivate Analytics; 2020.
26. Griesemer SB, Van Slyke G, Ehrbar D, Strle K, Yildirim T, Centurioni DA, et al. Evaluation of specimen types and saliva stabilization solutions for SARS-CoV-2 testing [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.06.16.20133041. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.16.20133041>
27. Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Arribi-Vilela A, Arriola-Villalobos P, Vidal-Villegas B, Mendez-Fernandez R, et al. SARS-CoV-2 RNA detection in tears and conjunctival secretions of COVID-19 patients with conjunctivitis. *J Infect* 2020;81(3):452-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.070>
28. Hall EW, Luisi N, Zlotorzynska M, Wilde G, Sullivan P, Sanchez T, et al. SARS-CoV-2/COVID-19 testing for research: willingness to use home specimen collection methods. *J Med Internet Res* 2020. <http://dx.doi.org/10.2196/19471>
29. Hamid H, Khurshid Z, Adanir N, Zafar MS, Zohaib S. COVID-19 pandemic and role of human saliva as a testing biofluid in point-of-care technology. *Europ J Dentist* 2020. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1713020>
30. Hanson KE, Barker AP, Hillyard D, Gilmore N, Barrett JW, Orlandi RR, et al. Self-collected anterior nasal and saliva specimens versus healthcare worker-collected nasopharyngeal swabs for the molecular detection of SARS-CoV-2 [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.07.17.20155754. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.07.17.20155754>
31. Hanson KE, Barker AP, Hillyard DR, Gilmore N, Barrett JW, Orlandi RR, et al. Self-collected anterior nasal and saliva specimens versus healthcare worker-collected nasopharyngeal swabs for the molecular detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol* 2020. <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01824-20>
32. Harikrishnan P. Saliva as a Potential Diagnostic Specimen for COVID-19 Testing. *J Craniofac Surg* 2020. <http://dx.doi.org/10.1097/scs.0000000000006724>
33. Haymond A, Mueller C, Steinberg H, Hodge KA, Lehman CW, Lin SC, et al. clinical utility of a highly sensitive lateral flow immunoassay as determined by titer analysis for the detection of anti-sars-cov-2 antibodies at the point-of-care [Preprint]. *medRxiv* 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.07.30.20163824>
34. Hung DL, Li X, Chiu KH, Yip CC, To KK, Chan JF, et al. Early-morning vs spot posterior oropharyngeal saliva for diagnosis of sars-cov-2 infection: implication of timing of specimen collection for community-wide screening. *Open Forum Infect Dis* 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofaa210>
35. Hung KF, Sun YC, Chen BH, Lo JF, Cheng CM, Chen CY, et al. New COVID-19 saliva-based test: How good is it compared to the current nasopharyngeal or throat swab test? *J Chinese Med Ass* 2020. <http://dx.doi.org/10.1097/jcma.0000000000000396>
36. Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Mizuno T, Murahara N, et al. Clinical evaluation of self-collected saliva by RT-qPCR, direct RT-qPCR, RT-LAMP, and a rapid antigen test to diagnose COVID-19. [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.06.06.20124123. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.06.20124123>
37. Isho B, Abe KT, Zuo M, Jamal AJ, Rathod B, Wang JH, et al. Mucosal versus systemic antibody responses to SARS-CoV-2 antigens in COVID-19 patients [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.08.01.20166553. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.01.20166553>
38. Iwasaki S, Fujisawa S, Nakakubo S, Kamada K, Yamashita Y, Fukumoto T, et al. Comparison of SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab and saliva. *J Infect* 2020;81(2):e145-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.071>
39. Jamal AJ, Mozafarihashjin M, Coomes E, Powis J, Li AX, Paterson A, et al. Sensitivity of nasopharyngeal swabs and saliva for the detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* : 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa848>
40. Jiao J, Duan C, Xue L, Liu Y, Sun W, Xiang Y. DNA nanoscaffold-based SARS-CoV-2 detection for COVID-19 diagnosis. *Biosens Bioelectron* 2020;167:112479. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2020.112479>
41. Kam KQ, Yung CF, Maiwald M, Chong CY, Soong HY, Loo LH, et al. Clinical utility of buccal swabs for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection in coronavirus disease 2019-infected children. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2020;9(3):370-2. <http://dx.doi.org/10.1093/jpids/piaa068>
42. Kashiwagi K, Ishii Y, Aoki K, Yagi S, Maeda T, Miyazaki T, et al. Immunochromatographic test for the detection of SARS-CoV-2 in saliva [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.05.20.20107631. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.20.20107631>
43. Khurshid Z, Asiri FYI, Al Wadaani H. Human Saliva: Non-Invasive fluid for detecting novel coronavirus (2019-nCoV). *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(7). <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17072225>
44. Khurshid Z, Zohaib S, Joshi C, Moin SF, Zafar MS, Speicher DJ. Saliva as a non-invasive sample for the detection of SARS-CoV-2: a systematic review [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.05.09.20096354. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.09.20096354>
45. Kim SE, Lee JY, Lee A, Kim S, Park KH, Jung SI, et al. Viral Load Kinetics of SARS-CoV-2 Infection in Saliva in Korean patients: a prospective multi-center comparative study. *J Korean Med Sci* 2020;35(31):e287. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e287>
46. Kim Y, Yaseen AB, Kishi JY, Hong F, Saka SK, Sheng K, et al. Single-strand RPA for rapid and sensitive detection of SARS-CoV-2 RNA [Preprint]. *medRxiv* 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.17.20177006>
47. Kochhar AS, Bhasin R, Kochhar GK, Dadlani H. Diagnostic tests for SARS-CoV-2: implications in head and neck oncology. *Oral Oncol* 2020;107:104813. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104813>
48. Lai CKC, Chen Z, Lui G, Ling L, Li T, Wong MCS, et al. Prospective study comparing deep-throat saliva with other respiratory tract specimens in the diagnosis of novel coronavirus disease (COVID-19). *J Infect Dis* 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa487>
49. Lalli MA, Chen X, Langmade SJ, Fronick CC, Sawyer CS, Burcea LC, et al. Rapid and extraction-free detection of SARS-CoV-2 from saliva with colorimetric LAMP [Preprint]. *medRxiv* 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.07.20093542>

50. Lamb LE, Bartolone SN, Ward E, Chancellor MB. Rapid detection of novel coronavirus/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. *PLoS ONE* 2020;15(6):e0234682. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0234682>
51. Landry ML, Criscuolo J, Peaper DR. Challenges in use of saliva for detection of SARS CoV-2 RNA in symptomatic outpatients. *J Clin Virol* 2020;130:104567. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104567>
52. Leung EC, Chow VC, Lee MK, Lai RW. Deep throat saliva as an alternative diagnostic specimen type for the detection of SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26258>
53. L'Helgouach N, Champigneux P, Santos-Schneider F, Molina L, Espeut J, Alali M, et al. EasyCOV : LAMP based rapid detection of SARS-CoV-2 in saliva [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.05.30.20117291. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.30.20117291>
54. Lio CF, Cheong HH, Lei CI, Lo IL, Lam C, Leong IH. Minimizing the risk of community spread of COVID-19 via institutional quarantine of high-risk travelers with serial viral RNA testing: A successful experience from Macao SAR, China. *World J Clin Cases* 2020;8(13):2674-8. <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v8.i13.2674>
55. Lopez-Lopes GIS, Ahagon CM, Bonega MA, Santos FPd, Santos KCdO, Cilli A, et al. Throat wash as a source of SARS-CoV-2 RNA to monitor community spread of COVID-19 [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.07.29.20163998. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.07.29.20163998>
56. Lübke N, Senff T, Scherger S, Hauka S, Andrée M, Adams O, et al. Extraction-free SARS-CoV-2 detection by rapid RT-qPCR universal for all primary respiratory materials. *J Clin Virol* 2020;130. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104579>
57. MacMullan MA, Ibrayeva A, Trettner K, Deming L, Das S, Tran F, et al. ELISA detection of SARS-CoV-2 antibodies in saliva [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.08.17.20176594. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.17.20176594>
58. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. Household transmission of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of secondary attack rate [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.07.29.20164590. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.07.29.20164590>
59. Makatsa MS, Tincho MB, Wendoh JM, Ismail SD, Nesamari R, Pera F, et al. SARS-CoV-2 antigens expressed in plants detect antibody responses in COVID-19 patients [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.08.04.20167940. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.04.20167940>
60. Martinez RM. Clinical samples for SARS-CoV-2 detection: review of the early literature. *Clin Microbiol Newsletter* 2020;42(15):121-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2020.07.001>
61. Matic N, Lawson T, Ritchie G, Stefanovic A, Leung V, Champagne S, et al. Automated molecular testing of saliva for SARS-CoV-2 detection [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.08.11.20170613. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.11.20170613>
62. Matic N, Stefanovic A, Leung V, Lawson T, Ritchie G, Li L, et al. Practical challenges to the clinical implementation of saliva for SARS-CoV-2 detection [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.08.27.20170589. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.27.20170589>
63. McCarty M. Giroir touts Yale saliva test for COVID-19 as a 'testing innovation game changer' Cortellis (BioWorld). Philadelphia: Clarivate Analytics; 2020.
64. McCarty M. Saliva-based tests for COVID-19 continue to perplex FDA, test developers Cortellis (BioWorld). Philadelphia: Clarivate Analytics; 2020.
65. McCormick-Baw C, Morgan K, Gaffney D, Cazares Y, Jaworski K, Byrd A, et al. Saliva as an alternate specimen source for detection of SARS-CoV-2 in symptomatic patients using cepheid xpert xpress SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol* 2020;58(8). <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01109-20>
66. Meyerson NR, Yang Q, Clark SK, Paige CL, Fattor WT, Gilchrist AR, et al. A community-deployable SARS-CoV-2 screening test using raw saliva with 45 minutes sample-to-results turnaround [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.07.16.20150250. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.07.16.20150250>
67. Miguères M, Mengelle C, Dimeglio C, Didier A, Alvarez M, Delobel P, et al. Saliva sampling for diagnosing SARS-CoV-2 infections in symptomatic patients and asymptomatic carriers. *J Clin Virol* 2020;130:104580. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104580>
68. Miller M, Jansen M, Bisignano A, Mahoney S, Wechsberg C, Albanese N, et al. Validation of a Self-administrable, Saliva-based RT-qPCR Test Detecting SARS-CoV-2 [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.06.05.20122721. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.05.20122721>
69. Muniz IdAF, Van der Linden L, Santos ME, Rodrigues RCdS, de Souza JR, Oliveira RADS, et al. SARS-CoV-2 and saliva as a diagnostic tool: a real possibility. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada* 2020;20:1-7. <http://dx.doi.org/10.1590/pboci.2020.126>
70. Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, et al. Clinical evaluation of self-collected saliva by RT-qPCR, direct RT-qPCR, RT-LAMP, and a rapid antigen test to diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol* 2020. <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01438-20>
71. Nikolaev EN, Indeykina MI, Brzhozovskiy AG, Bugrova AE, Kononikhin AS, Starodubtseva NL, et al. Mass-spectrometric detection of sars-cov-2 virus in scrapings of the epithelium of the nasopharynx of infected patients via nucleocapsid n protein. *J Proteome Res* 2020. <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00412>
72. Oberding L, Hu J, Berenger B, Mohon AN, Pillai DR. Quantification of SARS-CoV-2 viral copy number in saliva mouthwash samples using digital droplet PCR [Preprint]. *medRxiv* 2020:2020.06.13.20130237. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.13.20130237>
73. Ott IM, Strine MS, Watkins AE, Boot M, Kalinich CC, Harden CA, et al. Simply saliva: stability of SARS-CoV-2 detection negates the need for expensive collection devices [Preprint]. *medRxiv : the preprint server for health sciences* 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.03.20165233>
74. Otto MP, Darles C, Valero E, Benner P, Dutasta F, Janvier F. Posterior oropharyngeal saliva for the detection of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis* 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1181>
75. Pasomsub E, Watcharananan SP, Boonyawat K, Janchompoo P, Wongtabtim G, Suksuwan W, et al. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.001>

76. Pasomsub E, Watcharananan SP, Watthanachockchai T, Rakmanee K, Tassaneetrithep B, Kiertiburanakul S, et al. Saliva sample pooling for the detection of SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26460>
77. Peeters E, Kaur Dhillion Ajit Singh S, Vandesompele J, Mestdagh P, Hutse V, Arbyn M. Rapid systematic review of the sensitivity of SARS-CoV-2 molecular testing on saliva compared to nasopharyngeal swabs [Preprint]. medRxiv 2020:2020.08.05.20168716. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.05.20168716>
78. Procop GW, Shrestha NK, Vogel S, Van Sickle K, Harrington S, Rhoads DD, et al. A direct comparison of enhanced saliva to nasopharyngeal swab for the detection of SARS-CoV-2 in symptomatic patients. *J Clin Microbiol* 2020. <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01946-20>
79. Rajendra Santosh AB, Krishnamurthy K, Baddam VRR. Proposal of research model for the detection of covid-19 among asymptomatic carriers. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2020;24(3):e376-e8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1712936>
80. Rao M, Rashid FA, Sabri F, Jamil NN, Zain R, Hashim R, et al. Comparing nasopharyngeal swab and early morning saliva for the identification of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis* 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1156>
81. Sahajpal NS, Mondal AK, Ananth S, Njau A, Ahluwalia P, Chaubey A, et al. Saliva all: clinical validation of a sensitive test for saliva collected in healthcare and community settings with pooling utility for SARS-CoV-2 mass surveillance [Preprint]. medRxiv 2020:2020.08.26.20182816. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.26.20182816>
82. Sapkota D, Seland TM, Galtung HK, Sand LP, Giannecchini S, To KKW, et al. COVID-19 salivary signature: diagnostic and research opportunities. *J Clin Pathol* 2020. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206834>
83. Sarode SC, Sarode GS, Gopalakrishnan D, Patil S. Critical appraisal on salivary diagnostic for COVID-19. *Oral Oncol* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104926>
84. SoRelle J, Mahimainathan L, McCormick-Baw C, Cavuoti D, Lee F, Bararia A, et al. Evaluation of symptomatic patient saliva as a sample type for the Abbott ID NOW COVID-19 assay [Preprint]. medRxiv 2020:2020.06.01.20119198. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.01.20119198>
85. Takeuchi Y, Furuchi M, Kamimoto A, Honda K, Matsumura H, Kobayashi R. Saliva-based PCR tests for SARS-CoV-2 detection. *J Oral Sci* 2020;62(3):350-1. <http://dx.doi.org/10.2334/josnusd.20-0267>
86. Thompson RN, Cunniffe NJ. The probability of detection of SARS-CoV-2 in saliva. *Stat Methods Med Res* 2020;29(4):1049-50. <http://dx.doi.org/10.1177/0962280220915049>
87. To KK, Tsang OT, Yip CC, Chan KH, Wu TC, Chan JM, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):841-3. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa149>
88. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):565-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
89. Torretta S, Zuccotti G, Cristofaro V, Etori J, Solimeno L, Battilocchi L, et al. Diagnosis of SARS-CoV-2 by RT-PCR using different sample sources: review of the literature. *Ear Nose Throat J* 2020:145561320953231. <http://dx.doi.org/10.1177/0145561320953231>
90. Valentine-Graves M, Hall E, Guest JL, Adam E, Valencia R, Shinn K, et al. At-home self-collection of saliva, oropharyngeal swabs and dried blood spots for SARS-CoV-2 diagnosis and serology: Post-collection acceptability of specimen collection process and patient confidence in specimens. *PLoS ONE* 2020;15(8):e0236775. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0236775>
91. Varadhachary A, Chatterjee D, Garza J, Garr RP, Foley C, Letkeman AF, et al. Salivary anti-SARS-CoV-2 IgA as an accessible biomarker of mucosal immunity against COVID-19 [Preprint]. medRxiv 2020:2020.08.07.20170258. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.07.20170258>
92. Vaz SN, Santana DS, Netto EM, Pedrosa C, Wang WK, Santos FDA, et al. Saliva is a reliable, non-invasive specimen for SARS-CoV-2 detection. *Braz J Infect Dis* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2020.08.001>
93. Vila J, Fernandez-Pittol M, Hurtado JC, Moreno-García E, Elisa Rubio G, Navarro M, et al. Assessment of the use and quick preparation of saliva for rapid microbiological diagnosis of COVID-19 [Preprint]. medRxiv 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.25.172734>
94. Vinayachandran D, Saravanakarhikeyan B. Salivary diagnostics in COVID-19: Future research implications. *J Dent Scienc* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jds.2020.04.006>
95. Vogels CBF, Brackney D, Wang J, Kalinich CC, Ott I, Kudo E, et al. Saliva direct: simple and sensitive molecular diagnostic test for SARS-CoV-2 surveillance [Preprint]. medRxiv 2020:2020.08.03.20167791. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.03.20167791>
96. Watkins AE, Fenichel EP, Weinberger DM, Vogels CBF, Brackney DE, Casanovas-Massana A, et al. Pooling saliva to increase SARS-CoV-2 testing capacity [Preprint]. medRxiv 2020:2020.09.02.20183830. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.09.02.20183830>
97. Wei S, Kohl E, Djandji A, Morgan S, Whittier S, Mansukhani M, et al. Field-deployable, rapid diagnostic testing of saliva samples for SARS-CoV-2 [Preprint]. medRxiv 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.13.20129841>
98. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a noninvasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol* 2020;58(8). <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.00776-20>
99. Wong RC, Wong AH, Ho YI, Leung EC, Lai RW. Evaluation on testing of deep throat saliva and lower respiratory tract specimens with Xpert Xpress SARS-CoV-2 assay. *J Clin Virol* 2020;131:104593. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104593>
100. Wu Q, Suo C, Brown T, Wang T, Teichmann SA, Bassett AR. INSIGHT: a population scale COVID-19 testing strategy combining point-of-care diagnosis with centralised high-throughput sequencing. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2020.

101. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs [Preprint]. medRxiv 2020:2020.04.16.20067835. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.16.20067835>
102. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva or nasopharyngeal swab specimens for detection of SARS-CoV-2. N Engl J Med 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2016359>
103. Yang J-R, Deng D-T, Wu N, Yang B, Li H-J, Pan X-B. Persistent viral RNA positivity during the recovery period of a patient with SARS-CoV-2 infection. J Med Virol 2020;92(9):1681-3. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25940>
104. Yip CC, Sridhar S, Leung KH, Ng AC, Chan KH, Chan JF, et al. Development and evaluation of novel and highly sensitive single-tube nested real-time rt-pcr assays for sars-cov-2 detection. Int J Mol Sci 2020;21(16). <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21165674>
105. Yokota I, Hattori T, Shane PY, Konno S, Nagasaka A, Takeyabu K, et al. Equivalent SARS-CoV-2 viral loads between nasopharyngeal swab and saliva in symptomatic patients [Preprint]. medRxiv 2020:2020.09.01.20186254. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.09.01.20186254>
106. Yokota I, Shane PY, Okada K, Unoki Y, Yang Y, Inao T, et al. Mass screening of asymptomatic persons for SARS-CoV-2 using saliva [Preprint]. medRxiv 2020:2020.08.13.20174078. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.13.20174078>

Ce document présente les points essentiels de la publication : Revue rapide sur les tests RT-PCR SARS-CoV-2, Méthode, 18 septembre 2020

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr