



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**RAPPORT  
D'ÉVALUATION**

# Évaluation de l'intérêt diagnostique des tests RT-LAMP réalisés sur système intégré et prélèvement salivaire pour détecter les sujets infectés par le SARS-CoV-2

Validé par le Collège le 26 juillet 2021

---

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Évaluation de l'intérêt diagnostique des tests RT-LAMP réalisés sur système intégré et prélèvement salivaire pour détecter les sujets infectés par le SARS-CoV-2</b>
<b>Méthode de travail</b>	Évaluation de technologie de santé impliquant une revue systématique complétée par la consultation d'experts.
<b>Objectif(s)</b>	Actualisation de l'évaluation des tests RT-LAMP intégrés sur prélèvement salivaire en vue d'une position actualisée quant à leur remboursement par l'assurance maladie
<b>Cibles concernées</b>	Professionnels de santé, décideurs publics, patients.
<b>Demandeur</b>	Autosaisine de la Haute Autorité de Santé (HAS).
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Chantal Andriamanga (chef de projet, SEAP), Patricia Minaya-Flores (chef de projet, SEAP), Dominique Tessier (chef de projet, SEAP) sous la direction de Cédric Carbonneil (chef du service évaluation des actes professionnels (SEAP)) et avec la contribution de Suzie Dalour (assistante au SEAP).
<b>Recherche documentaire</b>	Virginie Henry, Maud Lefevre
<b>Auteurs</b>	Chantal Andriamanga, Patricia Minaya-Flores, Dominique Tessier sous la direction de Cédric Carbonneil
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
<b>Validation</b>	Version du 26 juillet 2021
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – juillet 2021 – ISBN :

# Sommaire

---

<b>1. Contexte et rationnel d'actualisation</b>	<b>4</b>
<b>2. Méthode</b>	<b>6</b>
2.1. Questionnement d'évaluation	6
2.2. Recherche et sélection bibliographique	6
2.3. Critères à évaluer	7
2.4. Validité des essais diagnostiques inclus	8
2.5. Méthodes statistiques	8
2.5.1. Analyse principale	8
2.5.2. Analyses secondaires	8
<b>3. Résultats</b>	<b>9</b>
3.1. Sélection bibliographique	9
3.2. Contexte épidémiologique des essais inclus	10
3.3. Contexte technique des essais	11
3.4. Validité méthodologique des essais	13
3.5. Estimations diagnostiques	14
3.6. Position de l' <i>European Centre for disease prevention and control</i> (ECDC)	23
3.7. Position du groupe d'experts	23
<b>Table des annexes</b>	<b>25</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>38</b>
<b>Participants</b>	<b>44</b>

# 1. Contexte et rationnel d'actualisation

• La **RT-PCR**<sup>1</sup> est, en France comme à l'étranger, la **technique de référence de détection du SARS-CoV-2** (HAS, avis du 6 mars 2020 (1)). Cette technique peut être mise en œuvre à partir de prélèvements de nature variée, avec un large consensus pour considérer que l'écouvillonnage nasopharyngé doit être privilégié en 1<sup>ère</sup> intention : ce site est en effet celui qui est associé aux sensibilités les plus élevées. Cet élément explique que les tests mis en œuvre en France depuis mars 2020 pour détecter le SARS-CoV-2 ont impliqué un test RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé dans plus de 85 % des cas (2).

• Au-delà de ces atouts, les tests RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé pourraient présenter une acceptabilité incomplète, tout particulièrement lors de dépistage exigeant la répétition des prélèvements. L'obtention des résultats de tests RT-PCR nécessitent en outre d'attendre le plus souvent jusqu'à 24 heures<sup>2</sup> ce qui pourrait retarder l'application de mesures sanitaires.

• Tenant compte de ces limites, la **HAS a validé plusieurs alternatives aux tests RT-PCR nasopharyngés**, tout particulièrement lors d'écouvillonnage de ce type jugé « difficile voire impossible ». La HAS a ainsi rendu un **avis favorable à l'utilisation en 2<sup>nde</sup> intention des tests** suivants :

➔ **Diagnostic de la COVID-19** (sujets symptomatiques)

- Prélèvement salivaire : tests RT-PCR<sup>3</sup> (symptômes ≤ 7 jours), tests TMA<sup>4</sup> (symptômes ≤ 7 j) ou tests RT-LAMP sur système EasyCOV<sup>5</sup> (sans limite de durée de symptômes) ;
- Ou écouvillonnage nasopharyngé : tests antigéniques<sup>6</sup> (symptômes ≤ 4 jours) ;
- Ou écouvillonnage nasal : tests antigéniques<sup>7</sup> (symptômes ≤ 4 jours, sujets ≥ 15 ans).

➔ **Dépistage ponctuel de l'infection par le SARS-CoV-2 de sujets contact isolés ou en clusters** (sujets asymptomatiques)

- Prélèvement salivaire : tests RT-PCR ou TMA<sup>8</sup> ;
- Ou écouvillonnage oropharyngé : tests RT-PCR<sup>9</sup> ;
- Ou écouvillonnage nasopharyngé : tests antigéniques<sup>10</sup> ;
- Ou écouvillonnage nasal : tests antigéniques<sup>11</sup> (sujets ≥ 15 ans).

➔ **Dépistage répété de l'infection par le SARS-CoV-2 auprès de populations ciblées**<sup>12</sup> (sujets asymptomatiques)

- Écouvillonnage nasal : tests antigéniques<sup>13</sup> (sujets ≥ 15 ans) ;

<sup>1</sup> Technique de transcription inverse suivie d'une amplification en chaîne.

<sup>2</sup> En mars 2021, le résultat de 91 % des tests RT-PCR nasopharyngés est rendu sous 24 heures (2).

<sup>3</sup> Avis HAS du 18/09/2020 (3).

<sup>4</sup> Technique isotherme d'amplification médiée par la transcription (TMA), avis du 11/03/2021 (4).

<sup>5</sup> Avis HAS du 27/11/2020 (5, 6).

<sup>6</sup> Avis HAS du 8/10/2020 (7) ; « La réalisation de ces tests antigéniques rapides présente l'avantage d'une obtention rapide des résultats du test en moins de 30 minutes, induisant ainsi un meilleur accompagnement de la personne en cas de résultat positif. » (avis du 15 mars 2021 (8)).

<sup>7</sup> Avis HAS du 15/03/2021 (8).

<sup>8</sup> Avis HAS du 10/02/2021 (9) et du 11/03/2021 (4).

<sup>9</sup> Avis HAS du 24/09/2020 (10).

<sup>10</sup> Avis HAS du 27/11/2020 (5).

<sup>11</sup> Avis HAS du 15/03/2021 (8).

<sup>12</sup> Écoles, collèges, lycées, universités ou personnels d'établissement de santé ou d'Ehpad...

<sup>13</sup> Avis HAS du 15/03/2021 (8) ; avis le plus récent en date de ce rapport recommandant l'utilisation des tests antigéniques sur prélèvement nasal « chez les personnes asymptomatiques de plus de 15 ans, en première intention dans le cadre d'un dépistage itératif ciblé à large échelle ou en alternative aux tests antigéniques sur prélèvement nasopharyngé lors de dépistage ciblé à large échelle lorsque ce prélèvement est difficile ou impossible ».

- Ou à défaut prélèvement salivaire : tests RT-PCR ou TMA<sup>14</sup> ;
  - Ou à défaut écouvillonnage nasopharyngé : tests antigéniques<sup>15</sup>.
- Dans cette diversité de modalités de détection proposées en 2<sup>nde</sup> intention et en date de ce rapport, les tests RT-LAMP salivaires sur « système intégré<sup>16</sup> » constituent une alternative dont le périmètre d'utilisation recommandé a été circonscrit au contexte de diagnostic de la COVID-19 auprès de sujets symptomatiques, compte tenu des données limitées qui étaient disponibles en 2020.
  - Depuis ce premier avis, de nouvelles données ont été transmises à la HAS. Demeure en outre la nécessité d'identifier un couple de prélèvement-test associé à des performances diagnostiques « suffisantes », à une forte acceptabilité, à un rendu rapide de résultats et à un possible déploiement encadré hors des laboratoires afin d'améliorer l'acceptabilité, la diffusion et la rapidité des pratiques de dépistage, notamment pour ce qui concerne ceux répétés auprès de populations ciblées. Les tests RT-LAMP salivaires sur système intégré constituent à cet effet l'une des alternatives technologiques envisageables.

Considérant la disponibilité de nouvelles données et les enjeux associés au dépistage du SARS-CoV-2, la HAS s'est autosaisie pour actualiser l'avis qu'elle a émis en novembre 2020 au sujet des **tests RT-LAMP sur système intégré appliqués sur prélèvements salivaires**.

---

<sup>14</sup> Avis HAS du 10/02/2021 (9, 11) et du 11/03/2021 (4).

<sup>15</sup> Avis HAS du 8/10/2020 (7).

<sup>16</sup> Dans ce rapport, la HAS qualifie de « système intégré » les équipements dédiés autonomes de RT-LAMP brevetés et distribués par un industriel.

## 2. Méthode

### 2.1. Questionnement d'évaluation

#### → Questionnement principal

Comment se comparent les sensibilités/spécificités de détection d'infection par le SARS-CoV-2 de tests RT-LAMP réalisés sur système intégré<sup>17</sup> et prélèvement salivaire par rapport à des tests RT-PCR réalisés sur prélèvements nasopharyngés et/ou salivaires ?

#### → Questionnement secondaire

• Les sensibilités/spécificités des tests RT-LAMP réalisés sur système intégré varient-elles en fonction du type de prélèvement salivaire, de critères techniques clés ou de caractéristiques de la population testée ? (cf. p15).

### 2.2. Recherche et sélection bibliographique

#### → Stratégie de recherche

• Les bases *Medline*, *Embase*, *medRxiv*, *bioRxiv*, *Covid-19 Research* et *WHO Covid-19 database* ont été consultées afin d'y rechercher toute publication indexée au 12/04/2021 répondant aux critères d'inclusion définis ci-dessous (Annexe 1). Ces recherches ont été complétées en consultant les sites *EUnetHTA*, *COVID-19 diagnostics* et *Cochrane Library*.

• Les publications référencées par les revues systématiques et méta-analyses ciblant la détection du SARS-CoV-2 ont été également examinées afin d'y rechercher<sup>18</sup> tout essai diagnostique répondant aux critères de sélection définis ci-dessous<sup>19</sup>.

#### → Critères d'inclusion

• **Ont été inclus dans ce rapport<sup>20</sup> les essais diagnostiques :**

- publiés *in extenso* dans un journal à comité de lecture ou sous forme de *preprint* ;
- ayant inclus plus de 15 sujets ;
- ayant estimé les sensibilités/spécificités<sup>21</sup> de détection du SARS-CoV-2 de tests RT-LAMP à partir de prélèvements salivaires<sup>22</sup> analysés sur « système intégré » sans extraction d'ARN en se référant aux résultats de tests RT-PCR appliqués sur des prélèvements obtenus au même moment chez chaque sujet.

• Les essais indépendants et non publiés adressés à la HAS ou identifiés par recherche libre et répondant aux critères d'inclusion présentés ci-dessus (à l'exception du critère de publication) ont été également pris en compte. Cette complémentarité d'inclusion (*umbrella review*) a eu pour but d'accélérer (urgence sanitaire) et d'optimiser la recherche bibliographique liée à cette actualisation.

<sup>17</sup> Dans ce rapport et pour rappel, la HAS qualifie de « système intégré » les équipements dédiés autonomes de RT-LAMP brevetés et distribués par un industriel.

<sup>18</sup> En se référant pour ce faire aux descriptions réalisées par les auteurs des revues systématiques concernées.

<sup>19</sup> Ces critères ont été vérifiés à partir de la publication *in extenso* de l'essai diagnostique correspondant.

<sup>20</sup> Les essais répondant à ces critères ont été présélectionnés sur titre et résumé à partir de la recherche documentaire associée à ce rapport ; leur inclusion a été décidée après examen de la publication *in extenso* (cf. Figure 1).

<sup>21</sup> Effectifs de vrai/faux positifs/négatifs des tests RT-LAMP devant pouvoir être reconstitués à partir des données publiées.

<sup>22</sup> Non inclusion des essais ayant exclusivement recouru à des gargarismes ou lavages buccaux.

## 2.3. Critères à évaluer

• Les sensibilités et spécificités de détection du SARS-CoV-2 des tests RT-LAMP salivaires sur système intégré ont été estimées en priorité en *per patient* et selon trois comparaisons potentielles, hiérarchisées comme suit.

### → Comparaison principale : RT-LAMP vs RT-PCR nasopharyngée et salivaire

• Dans ce 1<sup>er</sup> cas de figure, ciblé en priorité, les sensibilité ( $Se_i$ ) et spécificité ( $Sp_i$ ) des tests RT-LAMP salivaires sur système intégré ont été estimées comme suit, pour chaque <sup>ième</sup> essai :

	Tests RT-PCR nasopharyngé ou salivaire +	Tests RT-PCR nasopharyngé et salivaire -
Test RT-LAMP salivaire +	$a_i$	$c_i$
Test RT-LAMP salivaire -	$b_i$	$d_i$
	$Se_i = \frac{a_i}{(a_i + b_i)}$	$Sp_i = \frac{d_i}{(d_i + c_i)}$

L'utilisation d'une association de tests RT-PCR sur les compartiments nasopharyngés et salivaires optimise la sensibilité de la référence biologique imparfaite utilisée comme comparateur pour estimer les performances diagnostiques intrinsèques des systèmes RT-LAMP évalués sur salive ; ce type de comparaison a par conséquent été recherché en 1<sup>ère</sup> intention.

### → Comparaison de 2<sup>ème</sup> intention : RT-LAMP vs RT-PCR nasopharyngée

• Dans ce 2<sup>ème</sup> cas de figure, pris en compte à défaut de disponibilité de données suffisantes en comparaison principale<sup>23</sup>, les « sensibilité<sup>24</sup> » ( $Se_i$ ) et « spécificité<sup>25</sup> » ( $Sp_i$ ) des tests RT-LAMP salivaires sur système intégré ont été estimées comme suit, pour chaque <sup>ième</sup> essai :

	Tests RT-PCR nasopharyngé +	Tests RT-PCR nasopharyngé -
Test RT-LAMP salivaire +	$a_i$	$c_i$
Test RT-LAMP salivaire -	$b_i$	$d_i$
	$Se_i = \frac{a_i}{(a_i + b_i)}$	$Sp_i = \frac{d_i}{(d_i + c_i)}$

<sup>23</sup> Soit < 3 essais disponibles en comparaison principale (RT-LAMP salivaire vs RT-PCR nasopharyngée et salivaire).

<sup>24</sup> Le terme « taux de concordance positive » devrait être privilégié dans cette comparaison afin de souligner le caractère imparfait du test RT-PCR nasopharyngé (sujet infecté non détecté par échec de prélèvement ou en raison de l'absence du SARS-CoV-2 dans le compartiment nasopharyngé).

<sup>25</sup> De même, le terme « taux de concordance négative » devrait être privilégié dans cette comparaison.

## → Comparaison de 3<sup>ème</sup> intention : RT-LAMP vs RT-PCR salivaire

• Dans ce dernier cas de figure, pris en compte à défaut de disponibilité de données suffisantes<sup>26</sup> pour les comparaisons de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> intention (*cf. supra*), les « sensibilité » ( $Se_i$ ) et « spécificité » ( $Sp_i$ ) des tests RT-LAMP salivaires sur système intégré ont été estimées comme suit, pour chaque <sup>i</sup>ème essai :

	Tests RT-PCR salivaire +	Tests RT-PCR salivaire -
Test RT-LAMP salivaire +	$a_i$	$c_i$
Test RT-LAMP salivaire -	$b_i$	$d_i$
	$Se_i = \frac{a_i}{(a_i + b_i)}$	$Sp_i = \frac{d_i}{(d_i + c_i)}$

## 2.4. Validité des essais diagnostiques inclus

• Conformément aux recommandations internationales en vigueur (12, 13), la **validité méthodologique** de chaque essai inclus a été analysée en fonction des critères prévus par le QUADAS-2<sup>27</sup> (Annexe 2) (14).

## 2.5. Méthodes statistiques

### 2.5.1. Analyse principale

- Dans ce rapport, les sensibilités/spécificités des tests RT-LAMP sur prélèvement salivaire ont été estimées en se comparant aux tests RT-PCR nasopharyngés et salivaires concomitants ou à défaut aux seuls tests RT-PCR nasopharyngés et en dernier recours aux tests RT-PCR salivaires (*cf. supra*).
- La possibilité d'estimer ces sensibilités/spécificités par méta-analyse dépend de la disponibilité d'au moins trois essais publiés par type de comparaison ; dans le cas contraire, seule une analyse descriptive a été mise en œuvre. En cas de méta-analyses réalisables, celles-ci s'appuient sur une méthode bivariée impliquant un modèle à effets aléatoires et sont complétées par une analyse d'hétérogénéité conduite de façon graphique et à l'aide de l'indice d'inconsistance  $I^2$  (hétérogénéité majeure si  $I^2 > 75\%$  ; logiciel R, v 4.0.3 & package mada, v 0.5.10) (15, 16).

### 2.5.2. Analyses secondaires

- En cas d'essais en nombre suffisant<sup>28</sup> pour conduire une méta-analyse, il a été prévu d'y associer les quatre analyses en sous-groupe complémentaires suivantes afin de distinguer :
  1. les prélèvements de salive simple de ceux de salive enrichie d'expectoration (sous-groupe 1) ;
  2. les prélèvements de salive simple prétraitée de ceux non prétraités (sous-groupe 2) ;
  3. les sujets symptomatiques et asymptomatiques (sous-groupe 3) ;
  4. les tests RT-LAMP interprétés par automate ou par lecture visuelle (sous-groupe 4).

<sup>26</sup> Soit < 3 essais disponibles en comparaison principale et de 2<sup>ème</sup> intention.

<sup>27</sup> QUADAS: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies.

<sup>28</sup> Nécessité de disposer d'au moins 3 essais par sous-groupe considéré.

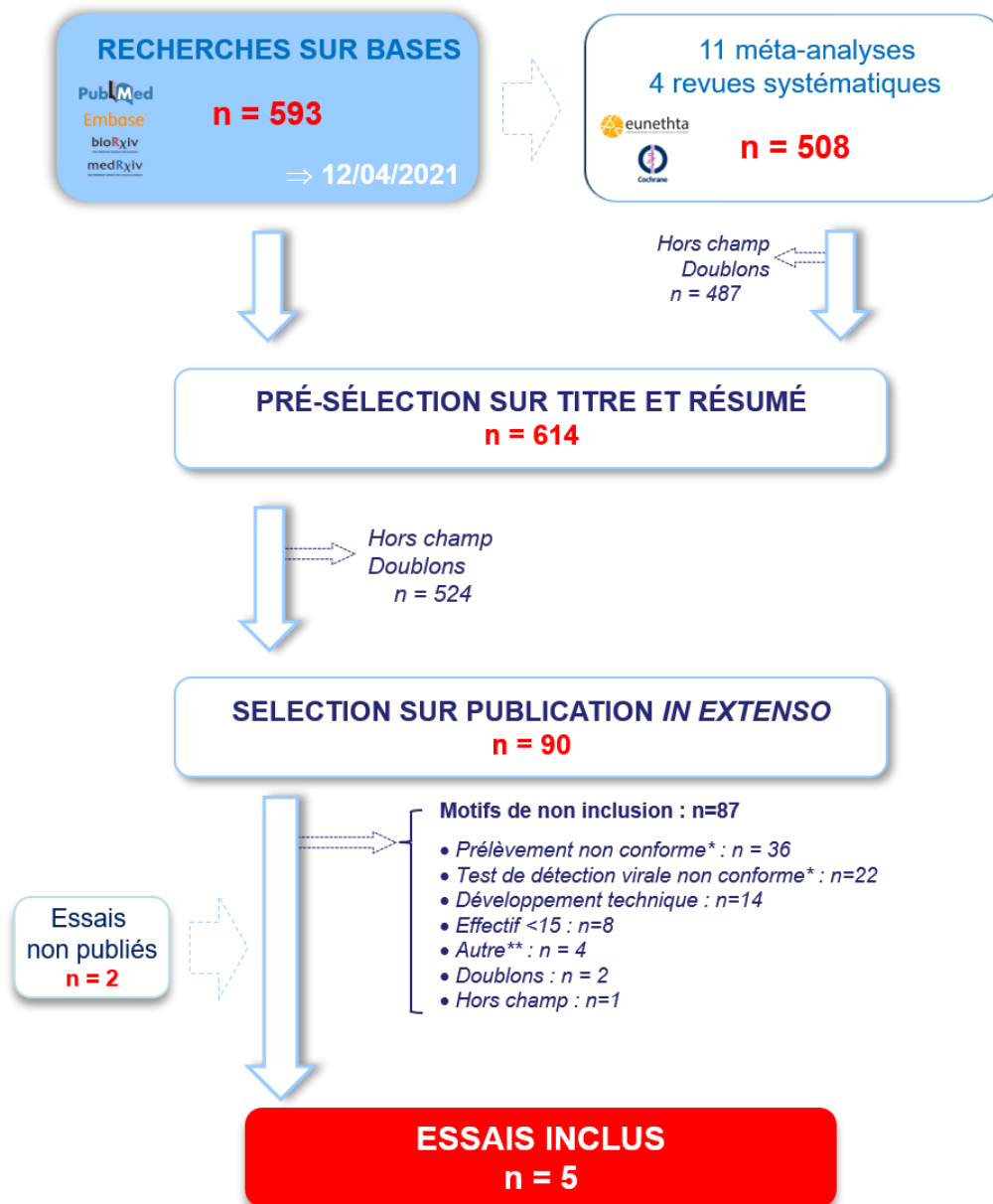


# 3. Résultats

## 3.1. Sélection bibliographique

- La recherche bibliographique associée à ce rapport a permis d'inclure **cinq essais** ayant évalué l'intérêt diagnostique de **tests RT-LAMP sur quatre systèmes intégrés différents** (

Figure 1) ; ces essais ont été publiés par Schneider *et al.*<sup>29</sup> (18), Sorelle *et al.* (19, 20), par Taki *et al.* (21) et LeGoff *et al.* (146 ; préprint) ; le dernier essai, non publié, a été conduit par le *National Health Service* au Royaume-Uni (NHS) (22).



*Non conforme\** : démarche d'essai ne répondant pas aux critères d'inclusion prédéfinis  
*Autre\*\** : performances diagnostiques sur salive non estimées ou non reconstituables ; nature de prélèvement non précisée

Figure 1. Diagramme de sélection des essais inclus dans ce rapport d'actualisation.

<sup>29</sup> Preprint actualisant la publication de L'Helgouach *et al.* analysée dans l'avis HAS précédent (17).

## 3.2. Contexte épidémiologique des essais inclus

- Les cinq essais identifiés ont réuni **9 631 résultats de tests RT-LAMP** ; ces résultats ont tous été comparés à ceux d'une technique RT-PCR concomitante sur prélèvement nasopharyngé et/ou salivaire apparié (Tableau 1).
- Les caractères épidémiologiques des sujets associés à ces résultats n'ont été détaillés que par deux des cinq essais identifiés ; ces deux essais n'ont réuni que 20 % de l'ensemble des résultats colligés (Schneider *et al.*, LeGoff *et al.* ; Tableau 1) ; **l'applicabilité de l'ensemble des résultats identifiés ne peut donc pas être jugée** ; il s'agit là d'une contrainte et limite majeure d'évaluation.
- Sous cette réserve et pour la minorité de résultats caractérisés, les tests RT-LAMP ont été mis en œuvre, en premier lieu, auprès d'adultes d'une trentaine d'année incluant une faible majorité de femmes ; la part des sujets symptomatiques parmi eux varie de 40 à 100 % (Tableau 1).
- Dans ces cinq essais, la **prévalence de sujets ayant été jugés infectés** à partir d'un test RT-PCR nasopharyngé et/ou salivaire concomitant **varie largement de 2 à 55 %** ; cette prévalence est « artificiellement » élevée et supérieure à celle observée en pratique dans les deux essais ayant inclus des sujets de statut viral connu (Sorelle *et al.*, Taki *et al.* ; Tableau 1) ; cette atypie non représentative est une limite propre aux essais cas-témoins ; aucune valeur prédictive ne peut être estimée à partir de tels essais.
- L'essai LeGoff *et al.* est enfin le seul à avoir précisé le moment de recours au test RT-LAMP dans la chronologie de détection du SARS-CoV-2 ; aucune observation sur ce point ne peut dès lors être formalisée sur l'ensemble des cinq essais identifiés.

Tableau 1. Principaux caractères épidémiologiques des cinq essais identifiés (nr : non renseigné).

	OptiGene (NHS)	Schneider <i>et al.</i>	LeGoff <i>et al.</i>	SoRelle <sup>30</sup> <i>et al.</i>	Taki <i>et al.</i>
<b>Effectif de résultats (n=)</b>	7 356	443	1 718	83	31
<i>effectif de sujets correspondant (n=)</i>	nr	443	1 718	nr	nr
<i>sujets symptomatiques, %</i>	nr	59 %	40 %	100 %	nr
<i>sujets asymptomatiques contact, %</i>	nr	41 %	32 %	0 %	nr
<i>sujets asymptomatiques non-contact, %</i>	nr	0 %	28 %	0 %	nr
<b>Caractères épidémiologiques</b>					
<i>âge (moyen/médian, ans)</i>	nr/nr	32,2/nr	nr/37	nr/nr	nr/nr
<i>adultes (%)</i>	nr	100 %	92 %	nr	nr
<i>femmes (%)</i>	nr	59%	55 %	nr	nr

<sup>30</sup> La description faite par les auteurs ne permet pas d'établir avec exactitude le nombre de patients ayant fourni plus d'un échantillon salivaire. En effet, alors que ce sont au total 11 échantillons classés comme faux-négatifs par les auteurs, la relecture des dossiers médicaux n'implique que la recherche de la symptomatologie de 9 individus. « *Chart review of all FN samples in this work revealed a majority (n = 6/9) of patients were tested > 2 weeks after symptom onset.* »

	OptiGene (NHS)	Schneider <i>et al.</i>	LeGoff <i>et al.</i>	SoRelle <sup>31</sup> <i>et al.</i>	Taki <i>et al.</i>
<b>Prévalence SARS-CoV-2 estimée<sup>32</sup></b>					
<i>population globale (%)</i>	2,3 % <sup>33</sup> ?	16 % <sup>34</sup>	6,8 % <sup>35</sup>	-	55 % ? <sup>36</sup>
<i>sujets symptomatiques (%)</i>	nr	21,3 %	11,3 %	47 % ? <sup>37</sup>	nr
<i>sujets asymptomatiques (%)</i>	nr	-	3,8 %	-	nr
<i>sujets asymptomatiques contact (%)</i>	nr	8,3 %	nr	-	nr
<b>Délais médians (jours)</b>					
<i>symptôme-prélèvement</i>	nr	nr	3	nr	nr
<i>contact-prélèvement</i>	nr	nr	6	nr	nr

### 3.3. Contexte technique des essais

- Les cinq essais disponibles ont évalué l'intérêt diagnostique de tests RT-LAMP sur quatre systèmes intégrés différents (Tableau 2) ; il s'agit des systèmes :
  - **EasyCOV®** distribué par Skillcell (France) pour être utilisé à partir de prélèvements salivaires sans extraction d'ARN (23-25) ;
  - **Genelyzer FII®** distribué par Canon Medical (Japon) mais qui n'est autorisé que dans le cadre de la recherche, étant en outre le seul parmi ces systèmes à ne pas disposer du marquage CE (26, 27) ;
  - **ID NOW®** distribué par Abbott Diagnostics (USA) pour être utilisé sans extraction d'ARN à partir de prélèvements nasopharyngés, oropharyngés et nasaux obtenus par écouvillonnage mais pas pour être utilisé à partir de prélèvements salivaires (28) ;
  - **OptiGene®** distribué par la société du même nom (UK) pour être utilisé à partir de prélèvements naso/oropharyngés avec ou sans extraction d'ARN ou pour être utilisé à partir de prélèvements salivaires sans extraction d'ARN (29).

**Deux des cinq essais identifiés ont utilisé les systèmes Genelyzer FII® (Taki<sup>38</sup> *et al.*) et ID NOW® (Sorelle<sup>39</sup> *et al.*) en dehors de leur cadre d'autorisation : leurs résultats ne sont par conséquent pas applicables à la pratique.**

<sup>31</sup> La description faite par les auteurs ne permet pas d'établir avec exactitude le nombre de patients ayant fourni plus d'un échantillon salivaire. En effet, alors que ce sont au total 11 échantillons classés comme faux-négatifs par les auteurs, la relecture des dossiers médicaux n'implique que la recherche de la symptomatologie de 9 individus. « *Chart review of all FN samples in this work revealed a majority (n = 6/9) of patients were tested > 2 weeks after symptom onset.* »

<sup>32</sup> La comparabilité entre essais des prévalences estimées est limitée du fait de leur utilisation de comparateurs variés.

<sup>33</sup> Prévalence estimée pour cet essai à partir des résultats de RT-PCR salivaires ; cet essai ne précise pas si chaque résultat est issu d'un patient unique ; la prévalence estimée doit dès lors être interprétée avec précaution.

<sup>34</sup> Prévalences estimées pour cet essai à partir de l'effectif de 443 sujets ayant fait l'objet d'une RT-PCR nasopharyngée ou salivaire.

<sup>35</sup> Prévalences estimées pour cet essai à partir de l'effectif maximal inclus (n=1 718) ayant fait l'objet d'une RT-PCR nasopharyngée systématique (RT-PCR salivaire obtenue auprès d'un effectif moindre).

<sup>36</sup> Cet essai ne précisant pas l'effectif de sujets impliqués par les résultats recensés, la prévalence estimée doit être interprétée avec précaution. Celle-ci a été estimée ici par comparaison à une RT-PCR salivaire.

<sup>37</sup> Cet essai ne précisant pas l'effectif de sujets impliqués par les résultats recensés, la prévalence estimée doit être interprétée avec précaution. Celle-ci a été estimée ici par comparaison à une RT-PCR nasopharyngée.

<sup>38</sup> Système intégré non autorisé en pratique clinique.

<sup>39</sup> Système intégré non validé par le fabricant sur prélèvement salivaire.

- Ces systèmes intégrés présentent **plusieurs différences techniques principales** :
  - le système EasyCOV® cible ainsi les gènes Orf3a et E du SARS-CoV-2 alors que les systèmes OptiGene® et ID NOW® ciblent respectivement les gènes Orf1ab et RdRp ; cette donnée, comme d'autres ci-dessous, n'a pas été identifiée pour le système Genelyzer FII® ;
  - le système ID NOW® est *a priori* le seul système à intégrer un contrôle interne systématique ;
  - le système ID NOW® ne permet de traiter que des échantillons individuels par équipement alors que les systèmes EasyCOV® et OptiGene® permettraient d'en traiter jusqu'à 24 à 96 ;
  - les prélèvements salivaires font l'objet d'un prétraitement à l'aide d'une incubation à 98°C pendant 2 minutes pour le système OptiGene® contre 10 minutes à 80°C pour le système EasyCOV® ou à 95°C pour le système Genelyzer FII® (non précisé pour ID NOW®) ;
  - le résultat d'analyse est obtenu en 13 minutes pour le système ID NOW® contre 30 à 45 minutes pour les systèmes OptiGene® et EasyCOV® ;
  - l'interprétation est automatisée sur les systèmes ID NOW® et OptiGene® alors qu'elle peut être visuelle ou réalisée à partir d'une application mobile dédiée pour le système EasyCOV®.
- Les procédures techniques précisément appliquées pour les systèmes OptiGene® et ID NOW® n'ont pas été décrites dans les essais du NHS et de Sorelle *et al.* (Tableau 2) ; ce manque limite la portée de l'analyse technique pouvant être présentée dans ce rapport. Le système EasyCOV® est au-delà le seul à avoir fait l'objet de deux essais (Schneider *et al.*, LeGoff *et al.*) alors que les trois autres systèmes intégrés ont chacun été évalué par l'un des articles restants (Tableau 2).
- Bien que le recours à une extraction d'ARN soit en dehors du périmètre de ce rapport, il convient de souligner que lorsque cette éventuelle extraction a été mise en œuvre et décrite dans certains essais identifiés, elle l'a été à partir d'un kit<sup>40</sup> validé pour la recherche mais pas pour la pratique clinique.

**Tableau 2. Caractéristiques techniques des tests RT-LAMP mis en œuvre sur prélèvement salivaire dans les essais analysés dans ce rapport (nr : non renseigné).**

	<b>OptiGene® (NHS)</b>	<b>LeGoff <i>et al.</i></b>	<b>Schneider <i>et al.</i></b>	<b>Sorelle <i>et al.</i></b>	<b>Taki <i>et al.</i></b>
<b>Système RT-LAMP</b>	OptiGene®	EasyCOV®	EasyCOV®	ID NOW®	Genelyzer FII®
<b>Méthode de prélèvement</b>	nr	auto-prélèvement	par personnel soignant	nr	nr
<b>Conservation des échantillons salivaires</b>	nr	échantillons testés dans les 5 min ou conservés à +4°C pour être testés sous 90 min	échantillons conservés à +4°C et testés sous 24 h	nr	échantillons congelés puis réchauffés
<b>Volume de salive recueillie</b>	nr	200µL	200µL	200µL	nr
<b>Prétraitement</b>	NR (donnée fabricant : incubation à +98°C pendant 2 minutes)	200 µL de salive incubée pendant 10 min à +80°C puis repos 1 minute à température ambiante	200 µL de salive incubée pendant 10 min à +80°C	nr	incubation pendant 10 min à 95°C

<sup>40</sup> « QIAamp Viral RNA Mini Kit », Taki *et al.*

	OptiGene® (NHS)	LeGoff <i>et al.</i>	Schneider <i>et al.</i>	Sorelle <i>et al.</i>	Taki <i>et al.</i>
<b>Extraction ARN</b>	avec et sans extraction	sans extraction	sans extraction	sans extraction	avec et sans extraction
<b>Amplification</b>	incubation pendant 20 à 30 min à 65°C.	3 µL transférés dans un mélange réactionnel puis incubés pendant 30 min à + 65°C suivi d'un repos de 1 min à température ambiante	3 µL transférés dans un mélange réactionnel puis incubés pendant 30 min à + 65°C	nr	5 µL transférés dans un mélange réactionnel puis incubés pendant 20 min à + 68°C
<b>Étape de lecture</b>	Lecture automatisée	Lecture visuelle	Lecture par application sur mobile (EasyCOV® Reader (VOGO))	Lecture automatisée	nr
<b>Contrôles associés</b>	nr	Aucune procédure mise en œuvre conformément aux recommandations du fabricant	Contrôles positifs et négatifs en utilisant un ARN purifié SARS-CoV-2 (CODEX DNA, SC2-RNAC0500), des échantillons de salive positifs et négatifs bien caractérisés	Nr (donnée fabricant : contrôle intégré)	nr
<b>Rendu des résultats</b>	30 min	30 à 45 min	30 à 45 min	< 13 min	nr

### 3.4. Validité méthodologique des essais

- Les **cinq essais** identifiés se présentent sous diverses formes : les essais de Schneider *et al.* et de LeGoff *et al.* ont ainsi été publiés sous forme de *preprint* alors que ceux de Sorelle *et al.* ou de Taki *et al.* l'ont été sous forme de note et de lettre dans un journal à comité de lecture ; le dernier essai, conduits par le NHS (OptiGene®) a été décrit sous forme de synthèse non publiée<sup>41</sup>. Le caractère majoritairement parcellaire de ces formes de publication limite l'analyse méthodologique qui peut en être faite.
- Sous ces réserves, une **majorité de ces essais partagent les principales limites suivantes** :
  - une majorité d'entre eux est monocentrique<sup>42</sup> (3/5 essais), ne fait pas référence à un protocole préétabli<sup>43</sup> (3/5 essais) et ne se définit pas explicitement comme prospectif<sup>44</sup> (3/5 essais) ;

<sup>41</sup> Résumé transmis à la HAS (AP-HP) ou accessible sur un site gouvernemental anglais (NHS).









<sup>42</sup> Schneider *et al.* ; Sorelle *et al.* ; Taki *et al.*

<sup>43</sup> Schneider *et al.* ont quant à eux appliqué un protocole qui a fait l'objet de nombreuses modifications durant la conduite d'essai, certaines de ces modifications concernant les modalités de comparaison mises en œuvre ; l'étude Salicov (LeGoff *et al.*) a également fait l'objet d'un protocole directement transmis par l'AP-HP à la HAS.

<sup>44</sup> Sorelle *et al.* ; Taki *et al.* ; essai OptiGene conduit par le NHS.

- le flux de sélection de patients n’a par ailleurs été décrit que par les essais de LeGoff *et al.* et de Schneider *et al.* ;
  - deux essais<sup>45</sup> ont en outre explicitement inclus des sujets dont le statut viral était connu avant réalisation des tests RT-LAMP, s’éloignant ainsi du contexte clinique d’utilisation attendue et donc du contexte requis d’estimation des performances diagnostiques des tests RT-LAMP (30).
- Pour formaliser ces observations, le niveau de risque de biais de chacun de ces essais a été évalué en appliquant les critères prévus par le **QUADAS-2**<sup>46</sup> (Annexe 2) (14). Cette analyse a conduit à associer **quatre essais à un risque élevé de biais**<sup>47</sup> et à associer le cinquième et dernier essai à un risque faible de biais<sup>48</sup> (essai LeGoff *et al.* ; cf. Tableau 3 et Annexe 2).

Tableau 3. Niveau de risque de biais exprimé par essai (QUADAS-2, cf. analyse détaillée en Annexe 2).

	RISQUE GLOBAL DE BIAIS		
	 risque faible	 risque incertain	 risque élevé
Essai OptiGene (NHS)			
Essai de Schneider <i>et al.</i>			
Essai de LeGoff <i>et al.</i>			
Essai de Sorelle <i>et al.</i>			
Essai de Taki <i>et al.</i>			

### 3.5. Estimations diagnostiques

• Les **cinq essais** identifiés ont évalué l’intérêt diagnostique de tests RT-LAMP sur système intégré et prélèvement salivaire en différenciant trois comparateurs (RT-PCR sur prélèvements nasopharyngés, salivaires ou tous deux associés) et trois populations (population globale, sujets symptomatiques, sujets asymptomatiques). Ces cinq essais ont ainsi généré **neuf comparaisons diagnostiques** répondant chacune à des questionnements de pratique différents<sup>49</sup> (Figure 3 à Figure 5). Parmi ces comparaisons, celle principale au test RT-PCR composite nasopharyngé et salivaire<sup>50</sup> a impliqué un nombre insuffisant d’essais (n=2) pour autoriser la mise en œuvre d’une méta-analyse diagnostique (Figure 3 à Figure 5) ; aucune des analyses en sous-groupe prévues au protocole de ce rapport ne peut dès lors être également menée ; cette évaluation s’appuie par conséquent sur une analyse globale et descriptive.

<sup>45</sup> Taki *et al.*, essai OptiGene conduit par le NHS.

<sup>46</sup> *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS).

<sup>47</sup> Schneider *et al.*, Sorelle *et al.*, Taki *et al.*, essai OptiGene conduit par le NHS.

<sup>48</sup> Essai LeGoff *et al.*

<sup>49</sup> i) La comparaison à un test RT-PCR composite sur prélèvement nasopharyngé et salivaire constitue un comparateur plus performant qu’un test RT-PCR appliqué sur un seul compartiment biologique (30) ; la comparaison à un test RT-PCR composite est par conséquent celle qui permet d’estimer au plus près les performances diagnostiques intrinsèques du test RT-LAMP sur salive. ii) Les comparaisons réalisées à un test RT-PCR « uniquement » nasopharyngé ou salivaire estiment quant à elles avec davantage « d’imperfections » les performances diagnostiques intrinsèques du test RT-LAMP ; elles précisent davantage les modifications de classement « infecté/non infecté » qu’il conviendrait d’attendre si ce test RT-LAMP venait à remplacer respectivement un test RT-PCR nasopharyngé ou salivaire isolé. Ces diverses comparaisons répondent ainsi à des questions de pratique non pleinement superposables.

<sup>50</sup> Ce comparateur RT-PCR composite (nasopharyngé + salivaire) est celui qui présente les performances diagnostiques les plus élevées pour juger du caractère infecté ou non d’un patient par le SARS-CoV-2 (cf. *supra*) (30).



• Sous ces réserves, **les cinq essais identifiés ont réuni 411 diagnostics d'infection par SARS-CoV-2 confirmés par RT-PCR et 9 220 résultats l'excluant.** Quelle que soit la comparaison prise en compte, il apparaît que :

- un test RT-LAMP sur système intégré et salive pourrait conduire à ne pas juger « infectés » par le SARS-CoV-2, 10 à 70 % des « sujets<sup>51</sup> » qui l'auraient été par une technique RT-PCR<sup>52</sup> appliquée sur un prélèvement nasopharyngé et/ou salivaire concomitant (faux-négatifs de RT-LAMP ?) ; ce taux d'omission potentielle fait l'objet d'une hétérogénéité inter-essais majeure, toujours supérieure à 50 % (Figure 3 à Figure 5) ;
- un test RT-LAMP sur salive pourrait à l'inverse ne conduire que très minoritairement à suspecter une infection par le SARS-CoV-2 qui ne l'aurait pas été par un test RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé et/ou salivaire concomitant (faux-positifs de RT-LAMP ?) ; de telles discordances pourraient ne se produire que pour moins de 1 à 3 % des tests RT-PCR négatifs appariés<sup>53</sup> (Figure 3 à Figure 5).

• Cette **hétérogénéité majeure de « sensibilité » du test RT-LAMP sur système intégré et prélèvement salivaire** ne trouve **aucune explication évidente** :

- cette hétérogénéité est en effet observée tant en population globale qu'auprès de sujets exclusivement symptomatiques ou asymptomatiques (Figure 3 à Figure 5) ;
- cette hétérogénéité pourrait ne pas dépendre du système intégré RT-LAMP pris en compte ; les valeurs extrêmes évoquées ci-dessus concernent en effet un même système, le système EasyCOV® (Schneider *et al.*, LeGoff *et al.* ; *cf.* analyse spécifique p20-22) ; cette hétérogénéité est tout autant retrouvée pour le système intégré OptiGene® sous forme de variabilité inter-centre majeure dans l'essai conduit par le NHS (Figure 2).

**Les essais disponibles en date de ce rapport pour évaluer l'intérêt de tests RT-LAMP salivaires sur système intégré dans le cadre du diagnostic et dépistage d'infection par SARS-CoV-2 :**

- sont peu nombreux (cinq essais) et ont regroupé un faible nombre de cas d'infection (n=411) ;
- sont en majorité de validité incertaine (*i.e.*, risque élevé de biais, *cf.* p14) ;
- ont dilué leurs résultats au travers de comparaisons multiples (n=9) ;
- font état d'une hétérogénéité majeure et inexpliquée pour ce qui concerne la sensibilité estimée des tests RT-LAMP ;
- font à l'inverse état d'estimations précises, homogènes de spécificités potentiellement quasi-parfaites associées à ces tests.

**Ces estimations diagnostiques sont ainsi associées à un faible niveau d'évidence : de nouveaux essais pourraient venir modifier le sens et l'amplitude des résultats préliminaires réunis dans ce rapport d'actualisation.**

**Sous toutes ces réserves, les tests RT-LAMP sur système intégré et prélèvement salivaire pourraient être associés à une sensibilité de 30 à 90 % et à une spécificité le plus souvent d'au moins 97 à 99 % pour détecter l'infection d'un sujet par le SARS-CoV-2.**

<sup>51</sup> Le terme « sujets » est ici soumis à réserve : une majorité d'essais n'a en effet pas précisé si les résultats qu'ils ont colligés sont exprimés en « *per patient* » ou « *per prélèvement* » (Tableau 1).

<sup>52</sup> Les estimations les moins favorables sont issues du seul essai jugé à risque faible de biais, l'essai LeGoff *et al.* (Annexe 2).

<sup>53</sup> À l'exception de la comparaison impliquant le test RT-PCR nasopharyngé mis en œuvre dans l'essai de Schneider *et al.* et ce en raison d'un « dysfonctionnement » potentiellement associé à la trousse utilisée dans cet essai (*cf.* p20).

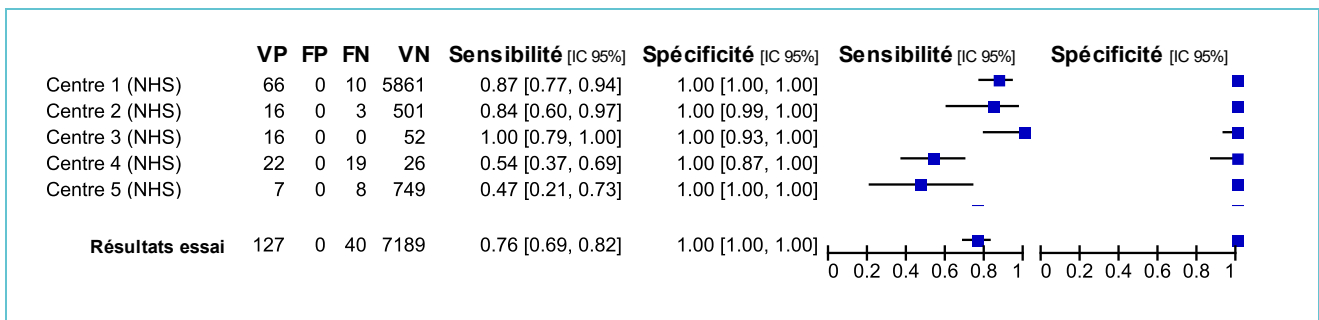


Figure 2. *Forest plot* des sensibilités/spécificités du système RT-LAMP OptiGene® estimées dans les cinq centres réunis dans l'essai conduit par le NHS et par comparaison à un test RT-PCR sur salive (logiciel Revman, v5.4.1, Cochrane ; VP/FP, vrais/faux positifs ; VN/FN, vrais/faux négatifs ; dans ces centres, le test RT-PCR était déclaré « positif » pour un Ct < 45) (22).





## Sujets symptomatiques et asymptomatiques amalgamés dans chaque essai (ou critère non renseigné)

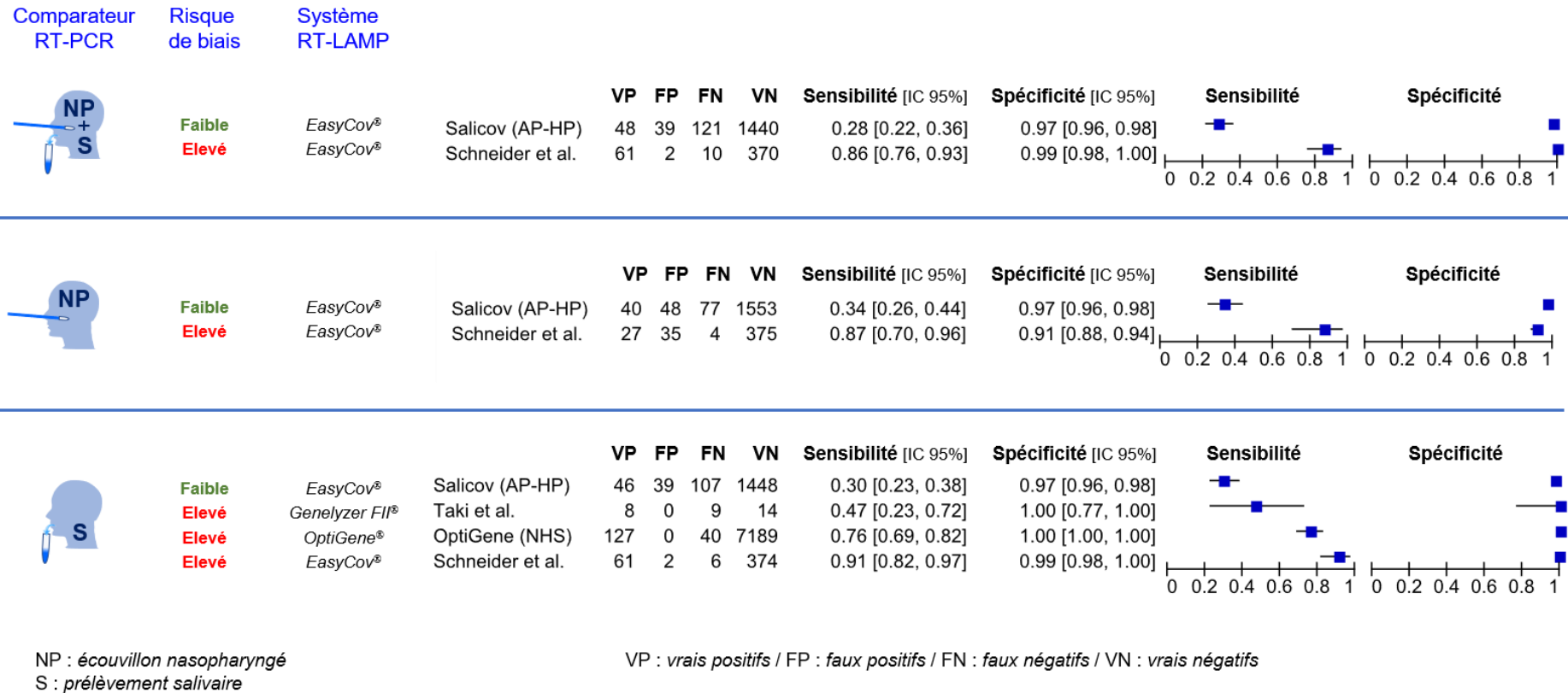


Figure 3. Estimation des performances diagnostiques des tests RT-LAMP sur système intégré et prélèvement salivaire en population globale.



## Sujets symptomatiques

Comparateur  
RT-PCR

Risque  
de biais

Système  
RT-LAMP



Faible  
Elevé

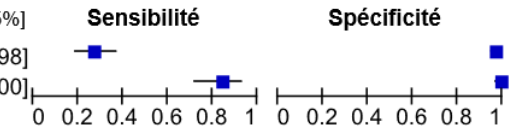
EasyCov®  
EasyCov®

Salicov (AP-HP)  
Schneider et al.

VP	FP	FN	VN
28	19	75	545
47	2	9	205

Sensibilité [IC 95%]	Spécificité [IC 95%]
0.27 [0.19, 0.37]	0.97 [0.95, 0.98]
0.84 [0.72, 0.92]	0.99 [0.97, 1.00]

Sensibilité	Spécificité
0.27	0.97
0.84	0.99



Faible  
Elevé  
Elevé

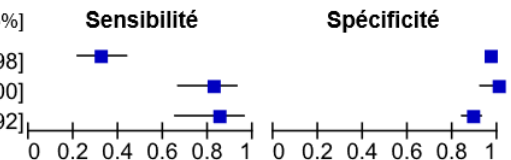
EasyCov®  
ID Now®  
EasyCov®

Salicov (AP-HP)  
Sorelle et al.  
Schneider et al.

VP	FP	FN	VN
25	22	53	591
32	0	7	44
22	27	4	210

Sensibilité [IC 95%]	Spécificité [IC 95%]
0.32 [0.22, 0.44]	0.96 [0.95, 0.98]
0.82 [0.66, 0.92]	1.00 [0.92, 1.00]
0.85 [0.65, 0.96]	0.89 [0.84, 0.92]

Sensibilité	Spécificité
0.32	0.96
0.82	1.00
0.85	0.89



Faible  
Elevé

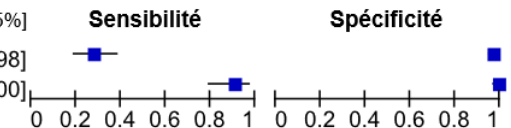
EasyCov®  
EasyCov®

Salicov (AP-HP)  
Schneider et al.

VP	FP	FN	VN
26	19	67	550
47	2	5	209

Sensibilité [IC 95%]	Spécificité [IC 95%]
0.28 [0.19, 0.38]	0.97 [0.95, 0.98]
0.90 [0.79, 0.97]	0.99 [0.97, 1.00]

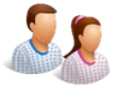
Sensibilité	Spécificité
0.28	0.97
0.90	0.99



NP : écouvillon nasopharyngé  
S : prélèvement salivaire

VP : vrais positifs / FP : faux positifs / FN : faux négatifs / VN : vrais négatifs

Figure 4. Estimation des performances diagnostiques des tests RT-LAMP sur système intégré et prélèvement salivaire en population symptomatique.



## Sujets asymptomatiques

Comparateur  
RT-PCR

Risque  
de biais

Système  
RT-LAMP



Faible  
Elevé

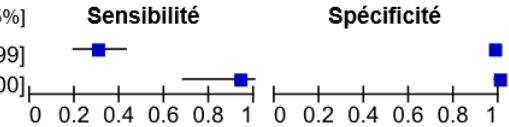
EasyCov®  
EasyCov®

Salicov (AP-HP)  
Schneider et al.

VP	FP	FN	VN
20	20	46	895
14	0	1	165

Sensibilité [IC 95%]	Spécificité [IC 95%]
0.30 [0.20, 0.43]	0.98 [0.97, 0.99]
0.93 [0.68, 1.00]	1.00 [0.98, 1.00]

Sensibilité	Spécificité
0.30	0.98
0.93	1.00



Faible  
Elevé

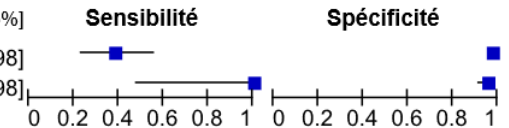
EasyCov®  
EasyCov®

Salicov (AP-HP)  
Schneider et al.

VP	FP	FN	VN
15	26	24	962
5	8	0	165

Sensibilité [IC 95%]	Spécificité [IC 95%]
0.38 [0.23, 0.55]	0.97 [0.96, 0.98]
1.00 [0.48, 1.00]	0.95 [0.91, 0.98]

Sensibilité	Spécificité
0.38	0.97
1.00	0.95



Faible  
Elevé

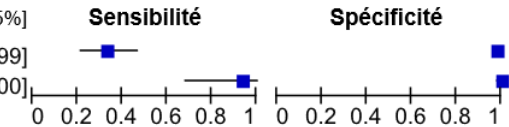
EasyCov®  
EasyCov®

Salicov (AP-HP)  
Schneider et al.

VP	FP	FN	VN
20	20	40	898
14	0	1	165

Sensibilité [IC 95%]	Spécificité [IC 95%]
0.33 [0.22, 0.47]	0.98 [0.97, 0.99]
0.93 [0.68, 1.00]	1.00 [0.98, 1.00]

Sensibilité	Spécificité
0.33	0.98
0.93	1.00



NP : écouvillon nasopharyngé  
S : prélèvement salivaire

VP : vrais positifs / FP : faux positifs / FN : faux négatifs / VN : vrais négatifs

Figure 5. Estimation des performances diagnostiques des tests RT-LAMP sur système intégré et prélèvement salivaire en population asymptomatique.

## → Analyse spécifique du système EasyCOV®

- Le système intégré EasyCOV® est le seul à avoir fait l'objet de deux essais publiés (essai LeGoff *et al.* (146) et Schneider *et al.* (18)).
- Dans ces deux essais, les performances du système RT-LAMP EasyCOV® sur salive ont fait l'objet de multiples estimations<sup>54</sup> par comparaison à des tests RT-PCR appliqués sur prélèvements nasopharyngés et/ou salivaires et en distinguant plusieurs populations et critères de positivité ; selon la comparaison ainsi prise en compte, le taux de sujets jugés « infectés » variait de 3 à 21 % dans l'essai de Schneider *et al.* contre 3,5 à 15,4 % dans l'essai LeGoff *et al.* (Tableau 4 et Tableau 5).
- Comme cela a été souligné dans la partie précédente, ces comparaisons conduisent à des estimations divergentes de sensibilité/spécificité du test RT-LAMP salivaire EasyCOV® : toutes les estimations de sensibilité sont en effet inférieures à 40 % dans l'essai LeGoff *et al.* alors qu'elles excèdent systématiquement 84 % dans l'essai de Schneider *et al.* ; à l'inverse, toutes les estimations de spécificité sont supérieures ou égales à 97 % dans l'essai LeGoff *et al.* alors qu'elles varient plus largement de 88,6 à 100 % dans l'essai de Schneider *et al.* (Tableau 4 et Tableau 5).
- Quatre différences principales de conduite d'essai pourraient avoir contribué à ces divergences de sensibilité : i) Schneider *et al.* ont ainsi utilisé un seuil de RT-PCR plus bas pour juger les sujets testés comme étant infectés<sup>55</sup> ; ii) ils ont au-delà tenu compte de trois tests RT-LAMP EasyCOV® par sujet<sup>56</sup> contre un seul dans l'essai LeGoff *et al.* ; iii) ils ont en outre eu recours à un comparateur RT-PCR nasopharyngé possiblement sous-optimal<sup>57</sup> ; iv) ils ont en revanche interprété les tests RT-LAMP de façon automatisée<sup>58</sup>, à la différence de la lecture colorimétrique visuelle mise en œuvre dans l'essai LeGoff *et al.*. Aucun de ces éléments ne semble permettre d'expliquer avec certitude, en totalité et à lui seul les divergences en particulier de sensibilités objectivées entre ces essais. La publication définitive à venir de l'essai LeGoff *et al.* pourra potentiellement contribuer à compléter et préciser cette analyse.
- Dans leur publication en *preprint*, Schneider *et al.* ont par ailleurs souligné que d'autres essais de plus grands effectifs devaient être obtenus avant de pouvoir juger de la possibilité d'extrapoler leurs résultats en populations asymptomatiques<sup>59</sup>.

<sup>54</sup> 18 estimations associées à l'essai Salicov, 9 associées à l'essai de Schneider *et al.* (cf. Tableau 4 et Tableau 5).

<sup>55</sup> Contrairement à l'essai Salicov (Ct ≤ 40), Schneider *et al.* ont privilégié un seuil de Ct à 35 pour distinguer les « patients avec infection active » (Ct < 35, tests « positifs ») de ceux qualifiés de « convalescents » (Ct : 35-40) ou de « négatifs » (Ct > 40) ; ce critère de Ct ne semble toutefois pas suffire à expliquer à lui seul les différences de sensibilité observées ; l'essai Salicov a en effet appliqué de façon exploratoire un seuil de Ct < 32 ce qui a augmenté ses estimations de sensibilité d'au plus 10 %, soit à un niveau restant encore très inférieur à celui rapporté dans l'essai de Schneider *et al.*

<sup>56</sup> Dans l'essai de Schneider *et al.*, un sujet a été déclaré infecté à partir du test EasyCOV® si au moins 2 tests sur 3 de ce type étaient positifs (cf. note d'analyse finale « RECHMPL20\_0170 » du 13/11/2020, p 5 et 6/38) ; selon les investigateurs de cet essai, 5,5 % des sujets ont été associés à des résultats inconstants de test RT-LAMP sur le triplicata réalisé (« A titre d'information, 366 sujets (82,6 %) avaient trois résultats négatifs, 14 (3,2 %) avaient un résultat positif sur 3, 10 (2,2 %) en avaient deux sur trois et 53 sujets (12,0 %) avaient trois résultats positifs », note d'analyse finale, p 17/38). De façon exploratoire et dans l'hypothèse du pire, c'est-à-dire en ne tenant compte que des tests triplement positifs, la sensibilité du test RT-LAMP sur test unique pourrait être proche de 70 % (et non de 86 %) ce qui reste très supérieur aux valeurs observées dans l'essai Salicov.

<sup>57</sup> L'essai de LeGoff *et al.* a procédé à des prélèvements nasopharyngés et salivaires concomitants chez chaque sujet puis a appliqué une trousse RT-PCR ciblant 3 gènes viraux du SARS-CoV-2. Dans l'essai de Schneider *et al.*, les tests RT-PCR nasopharyngés ont ciblé en majorité un seul gène viral, avec une trousse ayant été remplacée en cours d'essai en raison d'un dysfonctionnement suspecté (261/441 sujets concernés, cf. note d'analyse finale du 13/11/2020, p 19-20/38) ; certains prélèvements nasopharyngés et salivaires d'un même sujet pourraient en outre avoir été espacés de 72 heures, n'étant toutefois pas certain que ce délai concerne les sujets non hospitalisés (cf. note d'analyse finale, p 7/38) ; ces éléments pourraient *in fine* avoir contribué à omettre certains sujets infectés et à avoir surestimé pour partie la sensibilité du test RT-LAMP, dans une amplitude qu'il n'est toutefois pas possible de préciser.

<sup>58</sup> Interprétation de photographies à l'aide de l'application EasyCOV Reader®.

<sup>59</sup> « First, our screening focused only on individuals with mild symptoms or history of COVID-19 cas contact. Likewise, our cohort is relatively small and further studies on larger number of individuals are needed to extrapolate our results on asymptomatic groups' ».

Tableau 4. Sensibilités/spécificités du test RT-LAMP salivaire EasyCOV® estimées dans l'essai de LeGoff *et al.*

Comparateur RT-PCR et critères de positivité pris en compte			Profil des sujets analysés			Sensibilité RT-LAMP salivaire EasyCOV®		Spécificité RT-LAMP salivaire EasyCOV®	
Type de prélèvement	Gènes viraux	Ct	Statut clinique	Effectifs n=	"Malades" %	%	IC 95 %	%	IC 95 %
Écouvillon nasopharyngé (NP)	≥ 1 cible positive sur 3	≤ 40	<b>Effectif global</b>	<b>1 718</b>	<b>6,8</b>	<b>34</b>	<b>26-44</b>	<b>97</b>	<b>96-98</b>
			<i>Sujets symptomatiques</i>	691	11,3	32	22-44	96	95-98
			<i>Sujets asymptomatiques</i>	1 027	3,8	38	23-55	97	96-98
	≥ 2 cibles positives sur 3	≤ 40	<b>Effectif global</b>	<b>1 718</b>	<b>6,3</b>	<b>35</b>	<b>26-45</b>	<b>97</b>	<b>96-98</b>
			<i>Sujets symptomatiques</i>	691	10,6	34	24-46	96	95-98
			<i>Sujets asymptomatiques</i>	1 027	3,5	36	21-54	97	96-98
	≥ 1 cible positive sur 3	≤ 32	<b>Effectif global</b>	<b>1 718</b>	<b>5,7</b>	<b>37</b>	<b>27-47</b>	<b>97</b>	<b>96-98</b>
			<i>Sujets symptomatiques</i>	691	9,3	36	24-49	96	94-98
			<i>Sujets asymptomatiques</i>	1 027	3,3	38	22-56	97	96-98
Salive (S)	≥ 1 cible positive sur 3	≤ 40	<b>Effectif global</b>	<b>1 640</b>	<b>9,3</b>	<b>30</b>	<b>23-38</b>	<b>97</b>	<b>96-98</b>
			<i>Sujets symptomatiques</i>	662	14	28	19-38	97	95-98
			<i>Sujets asymptomatiques</i>	978	6,1	33	22-47	98	97-99
	≥ 1 cible positive sur 3	≤ 40	<b>Effectif global</b>	<b>1 648</b>	<b>10,3</b>	<b>28</b>	<b>22-36</b>	<b>97</b>	<b>96-98</b>
			<i>Sujets symptomatiques</i>	667	15,4	27	19-37	97	95-98
			<i>Sujets asymptomatiques</i>	981	6,7	30	20-43	98	97-99
NP et/ou S	≥ 1 cible positive sur 3	≤ 32	<b>Effectif global</b>	<b>1 646</b>	<b>8,5</b>	<b>34</b>	<b>26-42</b>	<b>97</b>	<b>96-98</b>
			<i>Sujets symptomatiques</i>	666	13,8	30	21-41	97	95-98
			<i>Sujets asymptomatiques</i>	980	4,9	40	26-55	98	97-99

nr : non renseigné / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % (estimé par méthode binomiale exacte si non précisé par les investigateurs).

Tableau 5. Sensibilités/spécificités du test RT-LAMP salivaire EasyCOV® estimées dans l'essai de Schneider *et al.* (18).

Comparateur RT-PCR et critères de positivité pris en compte			Profil des sujets analysés			Sensibilité RT-LAMP salivaire EasyCOV®		Spécificité RT-LAMP salivaire EasyCOV®	
Type de prélèvement	Gènes viraux	Ct	Statut clinique	Effectifs n=	"Infectés actifs" %	%	IC 95 %	%	IC 95 %
Écouvillon nasopharyngé (NP)	≥ 1 cible positive sur 1, 2 ou 3 ciblées	< 35	<b>Effectif global</b>	<b>441</b>	<b>7</b>	<b>87,1</b>	<b>75-99</b>	<b>91,5</b>	<b>89-94</b>
			<i>Sujets symptomatiques</i>	263	9,9	84,6	71-98	88,6	85-93
			<i>Sujets asymptomatiques</i>	178	2,8	100	47,8-100*	95,4	92-98
Salive (S)	≥ 1 cible positive sur 2	< 35	<b>Effectif global</b>	<b>443</b>	<b>15,1</b>	<b>91</b>	<b>84-98</b>	<b>99,5</b>	<b>98,7-100</b>
			<i>Sujets symptomatiques</i>	263	19,8	90,4	82-98	99	97,7-100
			<i>Sujets asymptomatiques</i>	180	8,3	93,3	81-100	100	97,8-100*
<b>NP et/ou S</b>	≥ 1 cible positive sur 1, 2 ou 3 ciblées (NP) et/ou ≥ 1 cible positive sur 2 (S)	< 35	<b>Effectif global</b>	<b>443</b>	<b>16</b>	<b>85,9</b>	<b>78-94</b>	<b>99,5</b>	<b>98,7-100</b>
			<i>Sujets symptomatiques</i>	263	21,3	84	74-94	99	97,7-100
			<i>Sujets asymptomatiques</i>	180	8,3	93,3	81-100	100	97,8-100*

nr : non renseigné / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % / \* : intervalles estimées par méthode binomiale exacte.

### 3.6. Position de l'European Centre for disease prevention and control (ECDC)

- Dans sa recommandation du 3 mai 2021 portant l'utilisation de la matrice salivaire pour les tests COVID-19<sup>60</sup>, l'ECDC a souligné que l'avantage attendu de la RT-LAMP est sa réalisation rapide entre 30 à 60 minutes (il s'agit donc bien ici de l'utilisation de système sans extraction). Pour autant, l'ECDC a considéré que « **des études additionnelles sont requises pour valider les tests RT-LAMP disponibles lorsqu'ils sont utilisés avec d'autres prélèvements respiratoires ou la salive** ».

### 3.7. Position du groupe d'experts

- Le groupe d'experts pluridisciplinaire (virologues, biologiste et médecin généraliste) a été réuni le 13 juillet 2021.
- A titre liminaire, le groupe d'experts a rappelé la pertinence dans la stratégie de prise en charge de l'infection par le SARS-CoV-2 de la RT-LAMP sur prélèvement nasopharyngé ainsi que de la RT-PCR sur prélèvement salivaire.
- Le groupe d'expert a également rappelé que l'avantage revendiqué de la RT-LAMP en matière de rapidité de réalisation (30 à 45 minutes selon les tests), est principalement associé à l'absence de l'étape d'amplification des acides nucléiques. En effet, le recours à une RT-LAMP intégrant cette étape d'amplification sera susceptible de gagner en efficacité mais perdra en rapidité de réalisation.
- Dans le cadre de la présente analyse portant sur les systèmes intégrés de RT-LAMP (sans amplification) sur prélèvement salivaire, le groupe d'experts a souligné la grande hétérogénéité des résultats des études portant sur ces technologies de santé.
- Si aucune explication robuste n'a pu être apportée à ce stade pour cette hétérogénéité de résultats notamment entre sites de réalisation, le groupe d'experts a considéré que les systèmes intégrés de RT-LAMP sur prélèvement salivaire présentent vraisemblablement des difficultés d'ordre technique non-encore résolues susceptible d'altérer la reproductibilité des performances en conditions réelles d'utilisation. La question de l'impact de la matrice salivaire sur la multiplicité des amorces requises par la technique RT-LAMP a d'ailleurs été évoquée par le groupe d'experts.
- Par ailleurs, au-delà des aspects techniques, la question de l'utilité clinique des systèmes intégrés de RT-LAMP sur prélèvement salivaire a été posée par le groupe d'experts. En effet, depuis le précédent avis rendu en novembre 2020, la stratégie de prise en charge s'est considérablement étoffée grâce à l'arrivée et à la validation de nouveaux tests (RT-PCR et TMA sur prélèvement salivaires, tests antigéniques rapides sur prélèvement nasal, tests antigéniques automatisés sur prélèvement nasopharyngés, autotests antigéniques rapides, tests sérologiques en contexte pré-vaccinal). Que ce soit en diagnostic, en contact-tracing, en dépistage ciblé à large échelle, ou pour des indications pré-vaccinales ou sociétales, les besoins sont aujourd'hui largement couverts par les tests aujourd'hui disponibles et parfaitement validés, même lorsque la RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé est impossible ou difficilement réalisable.
- Compte tenu de ces éléments, le groupe d'experts a considéré qu'il n'y avait pas actuellement de pertinence à recourir à des tests RT-LAMP intégrés sur prélèvement salivaire, dans le cadre de l'infection à SARS-CoV-2.

---

<sup>60</sup> <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-use-saliva-sample-material-testing.pdf>

- Le groupe d'experts a également souligné que cette position ne remettait pas en cause l'intérêt et la place dans la stratégie de prise en charge des autres tests moléculaires (RT-PCR et TMA) sur prélèvement salivaire ou de la RT-LAMP sur prélèvement nasopharyngé.



# Table des annexes

---

Annexe 1.	Recherche et sélection bibliographique	26
Annexe 2.	Méthode d'analyse des risques de biais des essais analysés	36

## Annexe 1. Recherche et sélection bibliographique

### Équations de recherche utilisées pour consulter la base *Medline*

- Recherche ciblant les techniques RT-LAMP de détection du SARS-CoV-2 (anglais, français) :

(COVID-19 OR coronavirus disease 2019 OR COVID-19 testing OR COVID-19 nucleic acid testing)/de OR (2019-nCoV OR COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR COVID19)/ti

AND (reverse transcription loop mediated isothermal amplification OR lamp assay)/de OR (LAMP)/ti OR (RT-LAMP OR reverse PRE transcription PRE loop-mediated PRE isothermal PRE amplification OR reverse PRE transcription PRE LAMP)/ti,ab

- Recherche ciblant les tests salivaires de détection du SARS-CoV-2 (anglais, français) :

("2019-nCoV"[Title/Abstract] OR "COVID-19"[Title/Abstract] OR "SARS-CoV-2"[Title/Abstract] OR "COVID19"[Title/Abstract])

AND ("saliva"[Text Word] OR "saliva"[MeSH Terms])

AND ("Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction"[MeSH Terms] OR ("reverse transcription polymerase chain reaction"[Text Word] OR "Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction"[Text Word] OR "RT-PCR"[Text Word]))

### Revue systématique et méta-analyses identifiées et analysées

- La recherche documentaire associée à ce rapport a **identifié 30 revues systématiques et méta-analyses** qui ont toutes été examinées *in extenso*.

- **Les quinze publications suivantes ont fait état d'au moins un essai ayant impliqué des tests RT-LAMP sur prélèvement « salivaire<sup>61</sup> »** (Tableau 6a-c) : Bastos *et al.*, 2020 (31) ; Butler *et al.*, 2021 (32) ; Chaouch *et al.*, 2020 (33) ; EUnetHTA, 2020 (34) ; HAS, 2020 (5) ; Hellou *et al.*, 2020 (35) ; Kivelä *et al.*, 2020 (36) ; Lee *et al.*, 2021 (37) ; Medeiros *et al.*, 2020 (38) ; Moreira *et al.*, 2021 (39) ; O'Leary *et al.*, 2021 (40) ; Ricco *et al.*, 2020 (41) ; Sagredo *et al.*, 2021 (42) ; Subsoontorn *et al.*, 2020 (43) ; Yang *et al.*, 2020 (44).

- A l'inverse, les **quinze publications suivantes n'ont pas fait état d'essai original** impliquant des tests RT-LAMP sur prélèvement salivaire : Axell-House *et al.*, 2020 (45) ; Böger *et al.*, 2021 (46) ; Comber *et al.*, 2020 (47) ; Czumbel *et al.*, 2020 (48) ; Dinnes *et al.*, 2021 (49) ; Fakheran *et al.*, 2020 (50) ; HIQA<sup>62</sup>, 2020 (51) ; HTW<sup>63</sup>, 2020 (52) ; Jarrom *et al.*, 2020 (53) ; Khurshid *et al.*, 2020 (54) ; Meng *et al.*, 2020 (55) ; Nasiri *et al.*, 2021 (56) ; Peeters *et al.*, 2020 (57) ; Viswanathan *et al.*, 2020 (58) ; Yoon *et al.*, 2021 (59).

- **Références des essais ayant appliqué un test RT-LAMP sur prélèvement salivaire et ayant été mentionnées par les méta-analyses et revues systématiques publiées en date de cette évaluation** (Tableau 7a-b) : Asprino *et al.*, 2020 (60) ; Ben-Assa *et al.*, 2020 (61) ; Bramley *et al.*, 2020 (62) ; Brandsma *et al.*, 2021 (63) ; Dudley *et al.*, 2020 (64) ; Flynn *et al.*, 2020 (65) ; Fowler VL *et al.*, 2020 (66) ; Ganguli *et al.*, 2020 (67) ; Jiang *et al.*, 2020 (68) ; Kellner *et al.*, 2020 (69) ; Kim *et al.*, 2020 (70) ; Lalli *et al.*, 2020 (71) ; L'Helgouach *et al.*, 2020 (72) ; Lu *et al.*, 2020 (73) ; Matsumura *et al.*, 2020 (74) ;

<sup>61</sup> Termes mentionnés : « saliva », « sputum ».

<sup>62</sup> L'agence irlandaise HIQA (*Health Information and Quality Authority*) a résumé des méta-analyses et revues systématiques publiées ; ces publications de synthèse ont été examinées individuellement lors de ce processus de sélection.

<sup>63</sup> *Health Technology Wales* (HTW).

Nagura-Ikeda *et al.*, 2020 (75) ; SoRelle *et al.*, 2020 (20) ; Taki *et al.*, 2020 (21) ; Yamazaki *et al.*, 2021 (76) ; Yokota *et al.*, 2020 (77, 78) ; Wei *et al.*, 2020 (79).

### **Motifs de non-inclusion des essais ayant été examinés sur publication *in extenso***

- Le Tableau 8 détaille le motif principal de non-inclusion des essais identifiés par la recherche bibliographique de ce rapport et ayant été examinés sur publication *in extenso*.

Tableau 6a. Caractéristiques principales des revues systématiques et méta-analyses ayant fait état d'au moins un essai impliquant un test RT-LAMP sur prélèvement salivaire.

	HAS	EUnetHTA	Subsoontorn <i>et al.</i>	Butler <i>et al.</i>	Hellou <i>et al.</i>
Bases bibliographiques consultées	<i>Medline, Embase</i>	<i>Medline, Embase</i>	<i>Medline</i>	<i>Medline</i>	<i>Medline, Embase</i>
		<i>Central, WHO</i>			<i>Cochrane Library</i>
	<i>medRxiv, bioRxiv</i>	<i>preprint website</i>	<i>medRxiv, bioRxiv</i>	<i>medRxiv</i>	<i>medRxiv</i>
Période de recherche	Jusqu'au 23/11/2020	Jusqu'au 31/07/2020	Jusqu'au 28/09/2020	Jusqu'au 29/08/2020	Jusqu'au 31/08/2020
Essais diagnostiques ciblant le SARS-CoV-2 (n=)	13	103	65	16	51
	<i>dont essais impliquant une technique RT-LAMP sur prélèvement salivaire (n=)</i>	13	6	1	2
Méta-analyse associée	Non	Oui	Oui	Oui	Oui

Tableau 6b. Caractéristiques principales des revues systématiques et méta-analyses ayant fait état d'au moins un essai impliquant un test RT-LAMP sur prélèvement salivaire.

	Bastos <i>et al.</i>	Kivelä <i>et al.</i>	Lee <i>et al.</i>	Medeiros <i>et al.</i>	Moreira <i>et al.</i>
Bases bibliographiques consultées	<i>Medline, Embase</i>	<i>Medline</i>	<i>Medline</i>	<i>Medline, Embase</i>	<i>Medline</i>
				<i>Cochrane, Scopus</i>	<i>Scopus</i>
	<i>medRxiv, bioRxiv</i>	<i>medRxiv, bioRxiv</i>	<i>medRxiv, bioRxiv</i>		<i>ClinicalTrial.gov</i>
Période de recherche	Jusqu'au 01/11/2020	Jusqu'au 15/09/2020	Jusqu'au 01/10/2020	Jusqu'au 01/10/2020	Jusqu'au 30/12/2020
Essais diagnostiques ciblant le SARS-CoV-2 (n=)	37	14	25	39	33
	<i>dont essais impliquant une technique RT-LAMP sur prélèvement salivaire (n=)</i>	1	1	2	1
Méta-analyse associée	Oui	Oui	Oui	Non	Oui

Tableau 6c. Caractéristiques principales des revues systématiques et méta-analyses ayant fait état d'au moins un essai impliquant un test RT-LAMP sur prélèvement salivaire.

	O'Leary <i>et al.</i>	Ricco <i>et al.</i>	Sagredo <i>et al.</i>	Chaouch <i>et al.</i>	Yang <i>et al.</i>
<b>Bases bibliographiques consultées</b>	<i>Medline</i>	<i>Medline, Embase</i>	<i>Medline</i>	<i>Medline, Embase</i>	<i>Medline, Embase</i>
			<i>Cochrane, Scielo</i>	<i>Scopus</i>	<i>Web of Science</i>
	<i>medRxiv, bioRxiv</i>	<i>medRxiv</i>		<i>medRxiv, bioRxiv</i>	
<b>Période de recherche</b>	Jusqu'au 17/08/2020	Jusqu'au 01/06/2020	Jusqu'au 01/07/2020	Non renseigné mais antérieur à 10/2020	Jusqu'au 25/03/2020
<b>Essais diagnostiques</b> ciblant le SARS-CoV-2 (n=)	19	14	20	41	18
	<i>dont essais impliquant une technique RT-LAMP sur prélèvement salivaire (n=)</i>	2	2	3	4
<b>Méta-analyse associée</b>	Oui	Oui	Non	Non	Oui

Tableau 7a. Liste des essais ayant appliqué un test RT-LAMP sur prélèvement salivaire et ayant été pris en compte par les méta-analyses et revues systématiques publiées en date de cette évaluation (« 1 » : essai inclus).

	HAS	EUnetHTA	Subsoontorn <i>et al.</i>	Butler <i>et al.</i>	Hellou <i>et al.</i>	Bastos <i>et al.</i>	Kivelä <i>et al.</i>
Asprino <i>et al.</i>	1						
Ben-Assa <i>et al.</i>	1	1	1				
Bramley <i>et al.</i>	1						
Brandsma <i>et al.</i>					1		
Dudley <i>et al.</i>	1						
Flynn <i>et al.</i>	1						
Fowler <i>et al.</i>	1						
Ganguli <i>et al.</i>	1						
Jiang <i>et al.</i>		1	1		1		
Kellner <i>et al.</i>			1				
Kim <i>et al.</i>			1				
L'Helgouach <i>et al.</i>	1	1	1				
Lalli <i>et al.</i>	1						
Lu <i>et al.</i>		1					
Matsumura <i>et al.</i>		1					
Nagura-Ikeda <i>et al.</i>	1						
Sorelle <i>et al.</i>		1	1				
Taki <i>et al.</i>	1						
Wei <i>et al.</i>	1						
Yamazaki <i>et al.</i>	1						
Yokota <i>et al.</i>				1		1	1

Tableau 7b. Liste des essais ayant appliqué un test RT-LAMP sur prélèvement salivaire et ayant été pris en compte par les méta-analyses et revues systématiques publiées en date de cette évaluation (« 1 » : essai inclus).

	Lee <i>et al.</i>	Medeiros <i>et al.</i>	Moreira <i>et al.</i>	O'Leary <i>et al.</i>	Ricco <i>et al.</i>	Sagredo <i>et al.</i>	Chaouch <i>et al.</i>	Yang <i>et al.</i>
Asprino <i>et al.</i>								
Ben-Assa <i>et al.</i>							1	
Bramley <i>et al.</i>								
Brandsma <i>et al.</i>								
Dudley <i>et al.</i>								
Flynn <i>et al.</i>								
Fowler <i>et al.</i>								
Ganguli <i>et al.</i>								
Jiang <i>et al.</i>								
Kellner <i>et al.</i>								
Kim <i>et al.</i>								
L'Helgouach <i>et al.</i>	1			1	1			
Lalli <i>et al.</i>						1	1	
Lu <i>et al.</i>								1
Matsumura <i>et al.</i>							1	
Nagura-Ikeda <i>et al.</i>		1				1	1	
Sorelle <i>et al.</i>					1			
Taki <i>et al.</i>								
Wei <i>et al.</i>						1		
Yamazaki <i>et al.</i>								
Yokota <i>et al.</i>	1	1	1	1				

**Tableau 8. Motifs de non-inclusion des essais examinés sur publication *in extenso*.**

Auteurs	Motif principal d'exclusion
Ali <i>et al.</i> (80)	Absence de prélèvement salivaire.
Asprino <i>et al.</i> (60)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré".
Baek <i>et al.</i> (81)	Absence de prélèvement salivaire.
Bektas <i>et al.</i> (82)	Essai de développement technique (salive enrichie de virus en laboratoire).
Ben Assa <i>et al.</i> (61)	Effectif insuffisant (n<15).
Bikos <i>et al.</i> (83)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré".
Bokelmann <i>et al.</i> (84)	Absence de prélèvement salivaire.
Bramley <i>et al.</i> (62)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré".
Brandsma <i>et al.</i> (63)	Absence de performances diagnostiques exprimées à partir de prélèvements salivaires.
Chow <i>et al.</i> (85)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré".
Crone <i>et al.</i> (86)	Absence de prélèvement salivaire.
Deckert <i>et al.</i> (87)	Protocole d'essai.
Diaz <i>et al.</i> (88)	Essai de développement technique (salive enrichie de virus en laboratoire).
Ding <i>et al.</i> (89)	Effectif insuffisant (n<15).
Ding <i>et al.</i> (90)	Essai de développement technique (salive enrichie de virus en laboratoire).
Dong <i>et al.</i> (91)	Absence de prélèvement salivaire.
Dudley <i>et al.</i> (64)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré" ; essai de développement technique n'exprimant pas de performances diagnostiques sur salive.
Eckel <i>et al.</i> (92)	Absence de prélèvement salivaire.
Flynn <i>et al.</i> (65)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré".
Fowler <i>et al.</i> (66)	Effectif insuffisant (n<15).
Freire-Paspuel <i>et al.</i> (93)	Absence de prélèvement salivaire.
Ganguli <i>et al.</i> (67)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré".



Auteurs	Motif principal d'exclusion
Garcia-Bernalt <i>et al.</i> (94)	Absence de prélèvement salivaire.
Garcia-Venzor <i>et al.</i> (95)	Effectif insuffisant (n<15).
Gonzalez <i>et al.</i> (96)	Effectif insuffisant (n<15).
Gonzalez <i>et al.</i> (97)	Absence de prélèvement salivaire.
Haq <i>et al.</i> 2020 (98)	Absence de prélèvement salivaire.
Haq <i>et al.</i> 2021 (99)	Absence de prélèvement salivaire.
Hou <i>et al.</i> (100)	Absence de prélèvement salivaire.
Howson <i>et al.</i> 2020 (101)	Doublon (publication <i>preprint</i> de Howson <i>et al.</i> , 2021 (102)).
Howson <i>et al.</i> 2021 (102)	Essai de développement technique n'exprimant pas de performances diagnostiques sur salive.
Huang <i>et al.</i> (103)	Absence de prélèvement salivaire.
Hu <i>et al.</i> (104)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré".
Huang <i>et al.</i> bis (105)	Absence de prélèvement salivaire.
Huete-Perez <i>et al.</i> (106)	Effectif insuffisant (n<15).
James <i>et al.</i> (107)	Absence de prélèvement salivaire.
Jang <i>et al.</i> (108)	Absence de prélèvement salivaire.
Janikova <i>et al.</i> (109)	Essai de développement technique (salive enrichie de virus en laboratoire).
Jiang <i>et al.</i> (68)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré".
Jiao <i>et al.</i> (110)	Technique autre que RT-LAMP.
Joung <i>et al.</i> (111)	Essai de développement technique.
Kellner <i>et al.</i> 2020 (69)	Absence de performances diagnostiques exprimées à partir de prélèvements salivaires.
Kellner <i>et al.</i> 2021 (112)	Absence de prélèvement salivaire.
Kim <i>et al.</i> (70)	Effectif insuffisant (n<15).
Lalli <i>et al.</i> 2020 (71)	Effectif insuffisant (n<15).
Lalli <i>et al.</i> 2021 (113)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré".

Auteurs	Motif principal d'exclusion
Lamb <i>et al.</i> (114)	Essai de développement technique (salive enrichie de virus en laboratoire).
Lau <i>et al.</i> (115)	Absence de prélèvement salivaire.
Lau <i>et al.</i> (116)	Absence de prélèvement salivaire.
Lee <i>et al.</i> (117)	Technique autre que RT-LAMP.
Lu <i>et al.</i> (73) et Lu <i>et al.</i> (118)	Absence de prélèvement salivaire.
Matsumara <i>et al.</i> (74)	Technique RT-LAMP sur « système intégré » mise en œuvre après extraction d'ARN.
Mohon <i>et al.</i> (119)	Absence de prélèvement salivaire.
Mohon <i>et al.</i> (120)	Absence de prélèvement salivaire.
Nawattanapaiboon <i>et al.</i> (121)	Absence de prélèvement salivaire.
Nagura-Ikeda <i>et al.</i> (75)	Prélèvements non réalisés simultanément ; technique RT-LAMP sur « système intégré » mise en œuvre après extraction d'ARN.
Newman <i>et al.</i> (122)	Technique RT-LAMP réalisée après extraction ARN.
Ptasinska <i>et al.</i> (123)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré".
Peto <i>et al.</i> (124)	Absence de prélèvement salivaire.
Qian <i>et al.</i> (125)	Absence de performances diagnostiques exprimées à partir de prélèvements salivaires.
Rabe <i>et al.</i> (126)	Essai de développement technique (« <i>mock swab</i> »).
Reynés <i>et al.</i> (127)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré".
Rohaim <i>et al.</i> (128)	Absence de prélèvement salivaire.
Schellenberg <i>et al.</i> (129)	Absence de prélèvement salivaire.
Schmid-Burgk <i>et al.</i> (130)	Absence de prélèvement salivaire.
Serei <i>et al.</i> (131)	Absence de prélèvement salivaire.
Sherrill-Mix <i>et al.</i> (132)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré".
Urrutia-Cabrera <i>et al.</i> (133)	Essai de développement technique.
Wang <i>et al.</i> (134)	Absence de prélèvement salivaire.
Wang <i>et al.</i> (135)	Absence de prélèvement salivaire.

Auteurs	Motif principal d'exclusion
Wei <i>et al.</i> (79)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré".
Wei <i>et al.</i> (136)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré".
Wilson-Davies <i>et al.</i> (137)	Absence de prélèvement salivaire.
Wu <i>et al.</i> (138)	Essai de développement technique (salive enrichie de virus en laboratoire).
Yamazaki <i>et al.</i> (76)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré".
Yan <i>et al.</i> (139)	Absence de prélèvement salivaire.
Yang <i>et al.</i> (140)	Technique RT-LAMP non réalisée sur "système intégré".
Yaren <i>et al.</i> (141)	Essai de développement technique (salive enrichie de virus en laboratoire).
Yu <i>et al.</i> 2020 (142)	Nature des échantillons biologiques utilisés non précisée.
Yokota <i>et al.</i> (78)	Comparaison inconstante à un test RT-PCR dans la cohorte "aéroport" ; technique RT-LAMP réalisée sur "système intégré" après extraction d'ARN.
Yu <i>et al.</i> 2021 (143)	Essai de développement technique.
Zhang <i>et al.</i> (144)	Absence de prélèvement salivaire.
Zhang <i>et al.</i> (145)	Essai de développement technique.

## Annexe 2. Méthode d'analyse des risques de biais des essais analysés

Conformément aux recommandations internationales en vigueur, les risques de biais des essais analysés ont été évalués en adaptant la grille du QUADAS 2<sup>64</sup> (14) au contexte de ce rapport (PRISMA-DTA (12), Cochrane (13)). Des critères de risque de biais ont ainsi été définis pour chacun des quatre domaines de conduite d'essai prévus par le QUADAS 2 (Tableau 9) ; l'application de ces critères a permis de qualifier le risque de biais de chaque essai de faible, d'incertain ou d'élevé<sup>65</sup> (Tableau 10).

Tableau 9. Critères appliqués pour évaluer le niveau de risque de biais de chaque essai analysé.

DOMAINE 1 : SELECTION DES SUJETS	
<b>Q1/</b> Le processus de sélection des sujets a-t-il pu introduire un biais ?	<b>Risque de biais :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>faible</b> : inclusion prospective et consécutive de sujets de statut infectieux inconnu et en fonction de critères prévus au protocole ;</li><li>- <b>élevé</b> : inclusion de plus de 10 % de sujets de statut infectieux préalablement établi par RT-PCR ;</li><li>- <b>incertain</b> : autres cas de figures ou critère non renseigné.</li></ul>
DOMAINE 2 : INTERPRETATION DU TEST RT-LAMP A EVALUER	
<b>Q2/</b> La positivité des tests RT-LAMP salivaires a-t-elle été affirmée à partir de critères explicites prévus au protocole ?	<b>Risque de biais :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>faible</b> : test RT-LAMP interprété en fonction de critères prévus au protocole, à partir d'un prélèvement concomitant de celui utilisé pour le test RT-PCR et en insu de ce test ;</li><li>- <b>élevé</b> : test RT-LAMP interprété en l'absence d'insu vis-à-vis du test RT-PCR et/ou à partir de plusieurs tests par sujet sans exigence de concordance complète entre ces tests RT-LAMP répétés ;</li><li>- <b>incertain</b> : autres cas de figures ou critère non renseigné.</li></ul>
DOMAINE 3 : INTERPRETATION DU TEST RT-PCR DE COMPARAISON	
<b>Q3/</b> La positivité des tests RT-PCR a-t-elle été affirmée à partir de critères explicites prévus au protocole ?	<b>Risque de biais :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>faible</b> : positivité des tests RT-PCR affirmée à partir d'un seuil de Ct et d'un nombre minimal de gènes viraux concernés prévus au protocole et conformes aux directives de l'industriel devant être appliquées en pratique ;</li><li>- <b>élevé</b> : critères de positivité des tests RT-PCR adaptés <i>a posteriori</i> en fonction des observations réunies ;</li><li>- <b>incertain</b> : autres cas de figures ou critère non renseigné.</li></ul>
DOMAINE 4 : PROCESSUS DE COMPARAISON DIAGNOSTIQUE	
<b>Q4/</b> Les comparaisons diagnostiques réalisées ont-elles pu introduire un biais ?	<b>Risque de biais :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>faible</b> : ensemble des tests RT-LAMP réalisés ayant été comparés à un test RT-PCR mis en œuvre chez le même sujet sur un prélèvement dont la nature a été fixée au protocole ;</li><li>- <b>élevé</b> : absence de prise en compte de plus de 20 % des tests RT-LAMP mis en œuvre, pour des critères non définis ou non indépendants de ces tests ;</li><li>- <b>incertain</b> : autres cas de figures ou critère non renseigné.</li></ul>

<sup>64</sup> QUADAS : *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*.

<sup>65</sup> Le risque de biais d'un essai correspond au risque le plus élevé observé au sein des quatre domaines évalués.

Tableau 10. Niveau de risque de biais exprimé par domaine puis globalement par essai.

	Domaine concerné du QUADAS-2				RISQUE de BIAIS de l'ESSAI
	1	2	3	4	
Optigene (NHS)					
Schneider <i>et al.</i>					
LeGoff <i>et al.</i>					
Sorelle <i>et al.</i>					
Taki <i>et al.</i>					

# Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0020/AC/SEAP du 6 mars 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection du génome du coronavirus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3161218/fr/avis-n-2020-0020/ac/seap-du-6-mars-2020-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-de-la-detection-du-genome-du-coronavirus-sars-cov-2-par-technique-de-transcription-inverse-suivie-d-une-amplification](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161218/fr/avis-n-2020-0020/ac/seap-du-6-mars-2020-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-de-la-detection-du-genome-du-coronavirus-sars-cov-2-par-technique-de-transcription-inverse-suivie-d-une-amplification)
2. Ministère de l'économie des finances et de la relance, Ministère du travail de l'emploi et de l'insertion, Ministère des solidarités et de la santé. Résultats des tests RT-PCR et antigéniques à partir des données SI-DEP et de la plateforme DREES. Paris; 2021.
3. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0047/AC/SEAP du 18 septembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement salivaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3202319/fr/avis-n-2020-047/ac/seap-du-18-septembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-inscription-sur-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-la-detection-du-genome-du-virus-sars-cov-2-par-technique-de-transcription-inverse-suivie-d-une-amplification-rt-pcr-sur-prelevement-salivaire](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202319/fr/avis-n-2020-047/ac/seap-du-18-septembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-inscription-sur-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-la-detection-du-genome-du-virus-sars-cov-2-par-technique-de-transcription-inverse-suivie-d-une-amplification-rt-pcr-sur-prelevement-salivaire)
4. Haute Autorité de Santé. Avis n°2021.0012/AC/SEAP du 11 mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique isotherme d'amplification médiée par la transcription (TMA) sur prélèvement salivaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3243221/fr/avis-n-2021-0012/ac/seap-du-11-mars-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-de-la-detection-du-genome-du-virus-sars-cov-2-par-technique-isotherme-d-amplification-mediee-par-la-transcription-tma-sur-prelevement-salivaire](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243221/fr/avis-n-2021-0012/ac/seap-du-11-mars-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-de-la-detection-du-genome-du-virus-sars-cov-2-par-technique-isotherme-d-amplification-mediee-par-la-transcription-tma-sur-prelevement-salivaire)
5. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0081/AC/SEAP du 27 novembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de l'acte de détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique RT-LAMP intégrée sur prélèvement salivaire (système EASYCOV). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3221176/fr/avis-n-2020-0081/ac/seap-du-27-novembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-inscription-sur-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-l-acte-de-detection-du-genome-du-virus-sars-cov-2-par-technique-rt-lamp-integree-sur-prelevement-salivaire-systeme-easycov](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221176/fr/avis-n-2020-0081/ac/seap-du-27-novembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-inscription-sur-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-l-acte-de-detection-du-genome-du-virus-sars-cov-2-par-technique-rt-lamp-integree-sur-prelevement-salivaire-systeme-easycov)
6. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0082/AC/SEAP du 27 novembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de l'acte de détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique RT-LAMP sur prélèvement salivaire (hors système intégré de type EasyCoV). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3221181/fr/avis-n-2020-0082/ac/seap-du-27-novembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-inscription-sur-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-l-acte-de-detection-du-genome-du-virus-sars-cov-2-par-technique-rt-lamp-sur-prelevement-salivaire-hors-systeme-integre-de-type-easycov](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221181/fr/avis-n-2020-0082/ac/seap-du-27-novembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-inscription-sur-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-l-acte-de-detection-du-genome-du-virus-sars-cov-2-par-technique-rt-lamp-sur-prelevement-salivaire-hors-systeme-integre-de-type-easycov)
7. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0059/AC/SEAP du 8 octobre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'utilisation de la détection antigénique du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé en contexte ambulatoire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3212101/fr/avis-n-2020-0059/ac/seap-du-8-octobre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-utilisation-de-la-detection-antigenique-du-virus-sars-cov-2-sur-prelevement-nasopharynge-en-contexte-ambulatoire](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212101/fr/avis-n-2020-0059/ac/seap-du-8-octobre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-utilisation-de-la-detection-antigenique-du-virus-sars-cov-2-sur-prelevement-nasopharynge-en-contexte-ambulatoire)
8. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0015/AC/SEAP du 15 mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la détection antigénique rapide du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasal (TDR, TROD et autotest). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3243455/fr/avis-n-2021-0015/ac/seap-du-15-mars-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-la-detection-antigenique-rapide-du-virus-sars-cov-2-sur-prelevement-nasal-tdr-trod-et-autotest](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243455/fr/avis-n-2021-0015/ac/seap-du-15-mars-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-la-detection-antigenique-rapide-du-virus-sars-cov-2-sur-prelevement-nasal-tdr-trod-et-autotest)
9. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0007/AC/SEAP du 10 février 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux modifications des conditions d'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, à la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement salivaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/ac\\_2021\\_0007\\_rt-pcr\\_salivaire\\_covid-19.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/ac_2021_0007_rt-pcr_salivaire_covid-19.pdf)
10. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0049/AC/SEAP du 24 septembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement oropharyngé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3203120/fr/avis-n-2020-0049/ac/seap-du-24-septembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-inscription-sur-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-la-detection-du-genome-du-virus-sars-cov-2-par-technique-de-transcription-inverse-suivie-d-une-amplification-rt-pcr-sur-prelevement-oropharynge](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3203120/fr/avis-n-2020-0049/ac/seap-du-24-septembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-inscription-sur-la-liste-des-actes-et-prestations-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-code-de-la-securite-sociale-de-la-detection-du-genome-du-virus-sars-cov-2-par-technique-de-transcription-inverse-suivie-d-une-amplification-rt-pcr-sur-prelevement-oropharynge)
11. Haute Autorité de Santé. Méta-analyse de l'intérêt diagnostique des tests RT-PCR salivaires de détection du SARS-CoV-2 [10 février 2021]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3237008/fr/meta-analyse-de-l-interet-diagnostique-des-tests-rt-pcr-salivaires-de-detection-du-sars-cov-2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237008/fr/meta-analyse-de-l-interet-diagnostique-des-tests-rt-pcr-salivaires-de-detection-du-sars-cov-2)
12. McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM, Clifford T, et al. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy



Studies: The PRISMA-DTA Statement. JAMA 2018;319(4):388-96.

13. Reitsma JB, Rutjes AWS, Whiting P, Vlassov VV, Leeflang MMG, Deeks JJ. Assessing methodological quality. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy: The Cochrane Collaboration; 2009. [https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/ch09\\_Oct09.pdf](https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/ch09_Oct09.pdf)

14. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Annals of internal medicine 2011;155(8):529-36.

15. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J, Harbord R, Takwoingi Y. Analysing and presenting results. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy: The Cochrane Collaboration; 2010.

16. Bossuyt P, Davenport C, Deeks J, Hyde C, Leeflang M, Scholten R. Interpreting results and drawing conclusions. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy: The Cochrane Collaboration; 2013.

17. 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. medRxiv 2020:2020.05.30.20117291.

18. Schneider FS, Molina L, Picot MC, L'Helgoualch N, Espeut J, Champigneux P, et al. Comparative Evaluation of Rapid Salivary RT-LAMP Assay for Screening of SARS-CoV-2 Infection. [En ligne] 2021.

19. SoRelle JA, Mahimainathan L, McCormick-Baw C, Cavuoti D, Lee F, Thomas A, et al. Saliva for use with a point of care assay for the rapid diagnosis of COVID-19. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry 2020;510:685-6.

20. 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. medRxiv 2020:2020.06.01.20119198.

21. Taki K, Yokota I, Fukumoto T, Iwasaki S, Fujisawa S, Takahashi M, et al. SARS-CoV-2 detection by fluorescence loop-mediated isothermal amplification with and without RNA extraction. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy 2020.

22. Department of Health and Social Care. Technical validation report by the NHS Test and Trace Scientific Validation and Assurance Group: Rapid evaluation of OptiGene RT-LAMP assay (Direct and RNA formats). London: DH; 2020. <https://www.gov.uk/government/publications/rapid-evaluation-of-optigene-rt-lamp-assay-direct-and-rna-formats/rapid-evaluation-of-optigene-rt-lamp-assay-direct-and-rna-formats>

23. Skillcell-Alcen. EASYCOV. Test salivaire rapide de dépistage de la COVID-19. Paris: Skillcell; 2021.

24. Skillcell-Alcen. EASYVID. Le dispositif de mise en oeuvre du test salivaire EASYCOV. Paris: Skillcell; 2021.

25. Skillcell-Alcen. Schéma simplifié de fonctionnement. Test salivaire virologique rapide pour le dépistage de la Covid-19. Paris: Skillcell; 2021.

26. Canon Medical. Genelyzer [En ligne] 2019. <https://cf-store.widencdn.net/canonmedical/5/a/3/5a3e064d-d0d4-4586-aa5e-498e0bac398b.pdf?response-content->

[disposition=inline%3B%20filename%3D%22636928107856426561SU.pdf%22&Expires=1618411957&Signature=Wgou73QLZMa6mpM9PuxZeOoRT1kkazhpLhTsnObXC49pt5KxSc0-Bum0kvjV9Rtjsg-pGz8tkC~RVfUzUnpzTb9x3tpOBmO8vX8MI0TNKWLMIYUz86tut9eU8C07c~XMCxY7k7cjJ1kDYqs98O1VN-vNpk7NbnzCoT1zQRn3hD5-7Npl02ET3x2~CyKPLJJN-qMpFH1geeHin5hg3vMI1TG8P0NRjcKTyRG9KS2wb0UZZoReHWssc29Ea9C-wMjh8fG7x8S7AK~zc0p0gQ4F21VFVj7BqM0JeWKqCvp51VHQtckWiCzofRNuAl69anAeylReDkTozwTL~BD0jLePw\\_&Key-Pair-Id=APKAJD5XONOBVWVWOA65A](https://www.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/ch09_Oct09.pdf)

27. Yamamoto K, Ohmagari N. Microbiological Testing for Coronavirus Disease 2019. J Japan Med Assoc 2021.

28. Abbott. ID NOW™ COVID-19product insert. Scarborough : Abbott Diagnostics Scarborough; 2020. <https://www.globalpointofcare.abbott/fr/index.html>

29. Optigene. COVID-19\_Direct plus RT-LAMP KIT-500. OptiGene limited instructions for use [12 03 2021]. Horsham: Optigene Limited; 2021. [http://www.optigene.co.uk/wp-content/uploads/2021/03/IFU\\_RNA\\_v1.3.pdf](http://www.optigene.co.uk/wp-content/uploads/2021/03/IFU_RNA_v1.3.pdf)

30. Doust JA, Bell KJL, Leeflang MMG, Dinnes J, Lord SJ, Mallett S, et al. Guidance for the design and reporting of studies evaluating the clinical performance of tests for present or past SARS-CoV-2 infection. BMJ (Clinical research ed.) 2021;372:n568.

31. Bastos ML, Perlman-Arrow S, Menzies D, Campbell JR. The sensitivity and costs of testing for sars-cov-2 infection with saliva versus nasopharyngeal swabs : A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2021.

32. Butler-Laporte G, Lawandi A, Schiller I, Yao MC, Dendukuri N, McDonald EG, et al. Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA internal medicine 2021.

33. Chaouch M. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): An effective molecular point-of-care technique for the rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2. Reviews in Medical Virology 2021.

34. European Network for Health Technology Assessment. Rapid collaborative review on the diagnostic accuracy of molecular methods that detect the presence of the sarscov-2 virus in people with suspected COVID-19 [ 14 december]. Diemen: EUnetHTA; 2020. [https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/12/RCR\\_OT\\_02\\_Final\\_Adrian\\_v1.2.pdf](https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/12/RCR_OT_02_Final_Adrian_v1.2.pdf)

35. Mustafa Hellou M, Górska A, Mazzaferri F, Cremonini E, Gentilotti E, De Nardo P, et al. Nucleic acid amplification tests on respiratory samples for the diagnosis of coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2021;27(3):341-51.

36. Kivelä JM, Jarva H, Lappalainen M, Kurkela S. Saliva-based testing for diagnosis of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. Journal of medical virology 2020.

37. Lee RA, Herigon JC, Benedetti A, Pollock NR, Denkinge CM. Performance of Saliva, Oropharyngeal Swabs, and Nasal Swabs for SARS-CoV-2 Molecular Detection: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of clinical microbiology 2021.

38. Medeiros da Silva RC, Nogueira Marinho LC, de Araújo Silva DN, Costa de Lima K, Pirihi FQ, Luz de Aquino Martins AR. Saliva as a possible tool for the SARS-CoV-2 detection: A review. *Travel medicine and infectious disease* 2020;38:101920.
39. Moreira VM, Mascarenhas P, Machado V, Botelho J, Mendes JJ, Taveira N, et al. Diagnosis of SARS-CoV-2 infection using specimens other than naso- and oropharyngeal swabs: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2021:2021.01.19.21250094.
40. O'Leary TJ. Relative Sensitivity of Saliva and Upper Airway Swabs for Initial Detection of SARS-CoV-2 in Ambulatory Patients: Rapid Review. *The Journal of molecular diagnostics : JMD* 2021.
41. Riccò M, Ranzieri S, Peruzzi S, Valente M, Marchesi F, Balzarini F, et al. RT-qPCR assays based on saliva rather than on nasopharyngeal swabs are possible but should be interpreted with caution: results from a systematic review and meta-analysis. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* 2020;91(3):e2020025.
42. Sagredo-Olivares K, Morales-Gómez C, Aitken-Saavedra J. Evaluation of saliva as a complementary technique to the diagnosis of COVID-19: a systematic review. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal* 2021.
43. Subsoontorn P, Lohitnavy M, Kongkaew C. The diagnostic accuracy of isothermal nucleic acid point-of-care tests for human coronaviruses: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports* 2020;10(1):22349.
44. Yang Z, Wang M, Zhu Z, Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020:1-4.
45. Axell-House DB, Lavingia R, Rafferty M, Clark E, Amirian ES, Chiao EY. The estimation of diagnostic accuracy of tests for COVID-19: A scoping review. *The Journal of infection* 2020;81(5):681-97.
46. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *American journal of infection control* 2021;49(1):21-9.
47. Comber L, Walsh KA, Jordan K, O'Brien KK, Clyne B, Teljeur C, et al. Alternative clinical specimens for the detection of SARS-CoV-2: A rapid review. *Reviews in Medical Virology* 2020.
48. Czumbel LM, Kiss S, Farkas N, Mandel I, Hegyi A, Nagy Á, et al. Saliva as a Candidate for COVID-19 Diagnostic Testing: A Meta-Analysis. *Frontiers in medicine* 2020;7:465.
49. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;8:CD013705.
50. Fakheran O, Dehghannejad M, Khademi A. Saliva as a diagnostic specimen for detection of SARS-CoV-2 in suspected patients: a scoping review. *Infectious diseases of poverty* 2020;9(1):100.
51. Health Information and Quality Authority. Rapid health technology assessment (HTA) of alternatives to laboratory-based real-time RT-PCR to diagnose current infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [ 21 october]. Dublin: HIQA; 2020 <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-10/Rapid-HTA-of-alternative-diagnostic-tests.pdf>
52. Wales HT. The clinical effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis. Cardiff: HTW; 2020. <https://www.healthtechnology.wales/reports-guidance/tests-to-inform-covid-19-diagnosis/>
53. Jarrom D, Elston L, Washington J, Prettyjohns M, Cann K, Myles S, et al. Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. *BMJ evidence-based medicine* 2020.
54. 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. *medRxiv* 2020:2020.05.09.20096354.
55. Meng M, Zhou X, Zhang Q, Zou J. The positive rate of saliva for the detection of 2019-nCoV and possible factors related to the sensitivity results. *Journal of medical virology* 2020.
56. Nasiri K, Dimitrova A. Comparing saliva and nasopharyngeal swab specimens in the detection of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of dental sciences* 2021.
57. Peeters E, Kaur Dhillon 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. *medRxiv* 2020:2020.08.05.20168716.
58. Viswanathan M, Kahwati L, Jahn B, Giger K, Dobrescu AI, Hill C, et al. Universal screening for SARS-CoV-2 infection: a rapid review. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;9:CD013718.
59. Yoon SH, Yang S, Cho H, Eun S, Koo CM, Kim MK. Point-of-care testing for the detection of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences* 2021;25(1):503-17.
60. Asprino P, Bettoni F, Camargo A, Coelho D, Coppini G, Correa I, et al. A scalable saliva-based, extraction-free rt-lamp protocol for sars-cov-2 diagnosis. *medRxiv* 2020:2020.10.27.20220541.
61. 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. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.) 2020:1535370220941819.
62. Bramley JC, Waligorski JE, Kremitzki CL, Liebeskind MJ, Yenkin A, Xu XE, et al. Low-Cost Manually Assembled Open Source Reader for Isothermal Pathogen Detection from Saliva using RT-LAMP: SARS-CoV-2 Use Case. *medRxiv* 2020:2020.10.19.20215319.
63. Brandsma E, Verhagen HJMP, van de Laar TJW, Claas ECJ, Cornelissen M, van den Akker E. Rapid, Sensitive, and Specific Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection: A Multicenter Comparison Between Standard Quantitative Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction and CRISPR-Based DETECTR. *The Journal of infectious diseases* 2021;223(2):206-13.
64. 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. *medRxiv* 2020:2020.08.30.20184796.



65. Flynn MJ, Snitser O, Yelin I, Flynn J, Green S, Szwarcwort M, et al. A simple direct RT-LAMP SARS-CoV-2 saliva diagnostic. medRxiv 2020:2020.11.19.20234948.
66. Fowler VL, Armson B, Gonzales JL, Wise EL, Howson ELA, Vincent-Mistiaen Z, et al. A highly effective reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) assay for the rapid detection of SARS-CoV-2 infection. medRxiv 2020:2020.06.30.20142935.
67. Ganguli A, Mostafa A, Berger J, Stewart de Ramirez SA, Baltaji A, Roth K, et al. RT-LAMP assay for ultra-sensitive detection of SARS-CoV-2 in saliva and VTM clinical samples. medRxiv 2020:2020.11.16.20232678.
68. Jiang M, Pan W, Arasthfer A, Fang W, Ling L, Fang H, et al. Development and Validation of a Rapid, Single-Step Reverse Transcriptase Loop-Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) System Potentially to Be Used for Reliable and High-Throughput Screening of COVID-19. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2020;10:331.
69. Kellner MJ, Ross JJ, Schnabl J, Dekens MP, Heinen R, Grishkovskaya I, et al. A rapid, highly sensitive and open-access SARS-CoV-2 detection assay for laboratory and home testing. bioRxiv : the preprint server for biology 2020:n/a.
70. 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. medRxiv : the preprint server for health sciences 2020.
71. 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. medRxiv : the preprint server for health sciences 2020.
72. 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. medRxiv 2020:2020.05.30.20117291.
73. Lu R, Wu X, Wan Z, Li Y, Zuo L, Qin J, et al. Development of a Novel Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Method for Rapid Detection of SARS-CoV-2 (vol 18, pg 615, 2020). *Virologica Sinica* 2020;35(4).
74. Matsumura Y, Shimizu T, Noguchi T, Nakano S, Yamamoto M, Nagao M. Comparison of 12 molecular detection assays for SARS SARS-CoVCoV-2. bioRxiv 2020.
75. 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.
76. Yamazaki W, Matsumura Y, Thongchankaew-Seo U, Yamazaki Y, Nagao M. Development of a highly sensitive point-of-care test to detect SARS-CoV-2 from saliva combining a simple RNA extraction method with colorimetric reverse transcription loop-mediated isothermal amplification detection. medRxiv 2020:2020.11.08.20227702.
77. 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. medRxiv 2020:2020.08.13.20174078.
78. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020.
79. 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. medRxiv : the preprint server for health sciences 2020.
80. Ali Z, Aman R, Mahas A, Rao GS, Tehseen M, Marsic T, et al. iSCAN: An RT-LAMP-coupled CRISPR-Cas12 module for rapid, sensitive detection of SARS-CoV-2. *Virus Research* 2020;288.
81. Baek YH, Um J, Antigua KJC, Park J-H, Kim Y, Oh S, et al. Development of a reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification as a rapid early-detection method for novel SARS-CoV-2. *Emerging microbes & infections* 2020;9(1):998-1007.
82. Bektaş A, Covington MF, Aidelberg G, Arce A, Matute T, Núñez I, et al. Accessible LAMP-Enabled Rapid Test (ALERT) for detecting SARS-CoV-2. medRxiv 2021:2021.02.18.21251793.
83. Bikos DA, Hwang C, Brileya KA, Parker A, Loveday EK, Rodriguez M, et al. SLAMP: A Rapid Fluorometric RT-LAMP Assay for Sensitive and Specific Detection of SARS-CoV-2 from Human Saliva. medRxiv 2021:2021.03.31.21254634.
84. Bokelmann L, Nickel O, Maricic T, Paabo S, Meyer M, Borte S, et al. Rapid, reliable, and cheap point-of-care bulk testing for SARS-CoV-2 by combining hybridization capture with improved colorimetric LAMP (Cap-iLAMP). medRxiv 2020:2020.08.04.20168617.
85. 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. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(15):1-10.
86. Crone MA, Priestman M, Ciecionska M, Jensen K, Sharp DJ, Anand A, et al. A role for Biofoundries in rapid development and validation of automated SARS-CoV-2 clinical diagnostics. *Nature Communications* 2020;11(1).
87. Deckert A, Anders S, de Allegri M, Nguyen HT, Souares A, McMahon S, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of four different strategies for SARS-CoV-2 surveillance in the general population (CoV-Surv Study): a structured summary of a study protocol for a cluster-randomised, two-factorial controlled trial. *Trials* 2021;22(1):39.
88. Diaz LM, Johnson BE, Jenkins DM. Real-time optical analysis of a colorimetric LAMP assay for SARS-CoV-2 in saliva with a handheld instrument improves accuracy compared to endpoint assessment. medRxiv 2021:2021.01.13.21249412.
89. Ding X, Yin K, Li Z, Sfeir MM, Liu C. Sensitive quantitative detection of SARS-CoV-2 in clinical samples using digital warm-start CRISPR assay. medRxiv 2020:2020.11.21.20236109.
90. Ding S, Chen G, Wei Y, Dong J, Du F, Cui X, et al. Sequence-specific and multiplex detection of COVID-19 virus (SARS-CoV-2) using proofreading enzyme-mediated probe cleavage coupled with isothermal amplification. *Biosensors & bioelectronics* 2021;178:113041.
91. Dong Y, Wu X, Li S, Lu R, Li Y, Wan Z, et al. Comparative evaluation of 19 reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assays for detection of SARS-CoV-2. *Scientific reports* 2021;11(1):2936.
92. Eckel F, Küsters F, Drossel B, Konert M, Mattes H, Schopf S. Variplex™ test system fails to reliably detect SARS-CoV-2 directly from respiratory samples without RNA extraction. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2020;39(12):2373-7.

93. Freire-Paspuel B, Garcia-Bereguain MA. Low clinical performance of the Isopollo COVID-19 detection kit (M Monitor, South Korea) for RT-LAMP SARS-CoV-2 diagnosis: A call for action against low quality products for developing countries. *International Journal of Infectious Diseases* 2021;104:303-5.
94. García-Bernalt Diego JF-SPD-GMB-GMBJLMMA. A Simple, Affordable, Rapid, Stabilized, Colorimetric, Versatile RT-LAMP Assay to Detect SARS-CoV-2. *Diagnostics* 2021;11(3):438-.
95. Garcia-Venzor A, Rueda-Zarazua B, Marquez-Garcia E, Maldonado V, Moncada-Morales A, Olivera H, et al. SARS-CoV-2 Direct Detection Without RNA Isolation With Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) and CRISPR-Cas12. *Frontiers in Medicine* 2021;8.
96. Gonzalez-Gonzalez E, Lara-Mayorga IM, Rodriguez-Sanchez IP, Yee-de Leon F, Garcia-Rubio A, Garciamendez-Mijares CE, et al. Scaling diagnostics in times of COVID-19: Colorimetric Loop-mediated Isothermal Amplification (LAMP) assisted by a 3D-printed incubator for cost-effective and scalable detection of SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020:2020.04.09.20058651.
97. González-González E, Lara-Mayorga IM, Rodríguez-Sánchez IP, Zhang YS, Martínez-Chapa SO, Santiago GT-d, et al. Colorimetric loop-mediated isothermal amplification (LAMP) for cost-effective and quantitative detection of SARS-CoV-2: the change in color in LAMP-based assays quantitatively correlates with viral copy number. *Analytical methods : advancing methods and applications* 2021;13(2):169-78.
98. Haq F, Sharif S, Khurshid A, Shabbir I, Salman M, Badar N, et al. Development Optimization and Validation of RT-LAMP based COVID-19 Facility in Pakistan. *bioRxiv* 2020:2020.05.29.124123.
99. Haq F, Sharif S, Khurshid A, Ikram A, Shabbir I, Salman M, et al. Reverse transcriptase loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP)-based diagnosis: A potential alternative to quantitative real-time PCR based detection of the novel SARS-COV-2 virus. *Saudi journal of biological sciences* 2021;28(1):942-7.
100. Hou T, Zeng W, Yang M, Chen W, Ren L, Ai J, et al. Development and evaluation of a rapid CRISPR-based diagnostic for COVID-19. *PLoS pathogens* 2020;16(8):e1008705.
101. Howson E, Kidd S, Sawyer J, Cassar C, Cross D, Lewis T, et al. Preliminary optimisation of a simplified sample preparation method to permit direct detection of SARS-CoV-2 within saliva samples using reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *medRxiv* 2020:2020.07.16.20155168.
102. Howson ELA, Kidd SP, Armson B, Goring A, Sawyer J, Cassar C, et al. Preliminary optimisation of a simplified sample preparation method to permit direct detection of SARS-CoV-2 within saliva samples using reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *Journal of virological methods* 2021:114048.
103. Huang J, Zhao L. A high-throughput strategy for COVID-19 testing based on next-generation sequencing. *medRxiv : the preprint server for health sciences* 2020.
104. Hu X, Deng Q, Li J, Chen J, Wang Z, Zhang X, et al. Development and Clinical Application of a Rapid and Sensitive Loop-Mediated Isothermal Amplification Test for SARS-CoV-2 Infection. *mSphere* 2020;5(4).
105. Huang WE, Lim B, Hsu CC, Xiong D, Wu W, Yu Y, et al. RT-LAMP for rapid diagnosis of coronavirus SARS-CoV-2. *Microbial biotechnology* 2020;13(4):950-61.
106. Huete-Pérez JA, Cabezas-Robelo C, Páiz-Medina L, Hernández-Álvarez CA, Quant-Durán C, McKerrow JH. First report on prevalence of SARS-CoV-2 infection among health-care workers in Nicaragua. *PloS one* 2021;16(1):e0246084.
107. James P, Stoddart D, Harrington ED, Beaulaurier J, Ly L, Reid S, et al. LamPORE: rapid, accurate and highly scalable molecular screening for SARS-CoV-2 infection, based on nanopore sequencing. *medRxiv* 2020:2020.08.07.20161737.
108. Jang WS, Lim DH, Yoon J, Kim A, Lim M, Nam J, et al. Development of a multiplex Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) assay for onsite diagnosis of SARS CoV-2. *PLoS ONE* 2021;16(3 March).
109. Janíková M, Hodosy J, Boor P, Klempa B, Celec P. Loop-mediated isothermal amplification for the detection of SARS-CoV-2 in saliva. *Microbial biotechnology* 2021.
110. Jiao J, Duan C, Xue L, Liu Y, Sun W, Xiang Y. DNA nanoscaffold-based SARS-CoV-2 detection for COVID-19 diagnosis. *Biosensors & bioelectronics* 2020;167:112479.
111. Joung J, Ladha A, Saito M, Segel M, Bruneau R, Huang MW, et al. Point-of-care testing for COVID-19 using SHERLOCK diagnostics. *medRxiv : the preprint server for health sciences* 2020.
112. Kellner MJ, Matl M, Ross JJ, Schnabl J, Handler D, Heinen R, et al. Head-to-head comparison of direct-input RT-PCR and RT-LAMP against RT-qPCR on extracted RNA for rapid SARS-CoV-2 diagnostics. *medRxiv* 2021:2021.01.19.21250079.
113. Lalli MA, Langmade JS, Chen X, Fronick CC, Sawyer CS, Burcea LC, et al. Rapid and Extraction-Free Detection of SARS-CoV-2 from Saliva by Colorimetric Reverse-Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification. *Clinical chemistry* 2021;67(2):415-24.
114. 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.
115. Lau YL, Ismail I, Mustapa NI, Lai MY, Tuan Soh TS, Hassan A, et al. Real-time reverse transcription loop-mediated isothermal amplification for rapid detection of SARS-CoV-2. *PeerJ* 2020;2020(6).
116. Lau YL, Ismail IB, Mustapa NIB, Lai MY, Soh TST, Hassan AH, et al. ASensitive reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay for direct visual detection of SARS-CoV-2. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2020;103(6):2350-2.
117. Lee CY, Degani I, Cheong J, Lee J-H, Choi H-J, Cheon J, et al. Fluorescence polarization system for rapid COVID-19 diagnosis. *Biosensors & bioelectronics* 2021;178:113049.
118. Lu R, Wu X, Wan Z, Li Y, Xia J, Zhang C. A Novel Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Method for Rapid Detection of SARS-CoV-2. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(8):2826.
119. Mohon AN, Hundt J, van Marle G, Pabbaraju K, Berenger B, Griener T, et al. Development and validation of direct RT-LAMP for SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020:2020.04.29.20075747.

120. Mohon AN, Oberding L, Hundt J, van Marle G, Pabbaraju K, Berenger BM, et al. Optimization and clinical validation of dual-target RT-LAMP for SARS-CoV-2. *Journal of Virological Methods* 2020;286.
121. Nawattanapaiboon K, Pasomsub E, Prombun P, Wongbunmak A, Jenjitwanich A, Mahasupachai P, et al. Colorimetric reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) as a visual diagnostic platform for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2. *The Analyst* 2020.
122. Newman CM, Ramuta MD, McLaughlin MT, Wiseman RW, Karl JA, Dudley DM, et al. Initial evaluation of a mobile SARS-CoV-2 RT-LAMP testing strategy. *medRxiv : the preprint server for health sciences* 2021.
123. Ptasinska A, Whalley C, Bosworth A, Poxon C, Bryer C, Machin N, et al. Diagnostic accuracy of Loop mediated isothermal amplification coupled to Nanopore sequencing (LampPORE) for the detection of SARS-CoV-2 infection at scale in symptomatic and asymptomatic populations. *medRxiv* 2020:2020.12.15.20247031.
124. Peto J, Hunter DJ, Riboli E, Griffin JL. Unnecessary obstacles to COVID-19 mass testing. *The Lancet* 2020;396(10263):1633.
125. Qian J, Boswell SA, Chidley C, Lu Z-X, Pettit ME, Gaudio BL, et al. An enhanced isothermal amplification assay for viral detection. *Nature communications* 2020;11(1):5920.
126. Rabe BA, Cepko C. SARS-CoV-2 detection using isothermal amplification and a rapid, inexpensive protocol for sample inactivation and purification. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2020;117(39):24450-8.
127. Reynés B, Serra F, Palou A. Rapid visual detection of SARS-CoV-2 by colorimetric loop-mediated isothermal amplification. *BioTechniques* 2021.
128. Rohaim MA, Clayton E, Sahin I, Vilela J, Khalifa ME, Al-Natour MQ, et al. Artificial intelligence-assisted loop mediated isothermal amplification (AI-LAMP) for rapid detection of SARS-CoV-2. *Viruses* 2020;12(9).
129. Schellenberg JJ, Ormond M, Keynan Y. Extraction-free RT-LAMP to detect SARS-CoV-2 is less sensitive but highly specific compared to standard RT-PCR in 101 samples. *Journal of Clinical Virology* 2021;136.
130. Schmid-Burgk JL, Schmithausen RM, Li D, Hollstein R, Ben-Shmuel A, Israeli O, et al. LAMP-Seq: Population-Scale COVID-19 Diagnostics Using Combinatorial Barcoding. *bioRxiv* 2020:n/a.
131. Serei VD, Cristelli R, Joho K, Salaru G, Kirn T, Carayannopoulos MO, et al. Comparison of abbott ID NOW COVID-19 rapid molecular assay to cepheid xpert xpress SARS-CoV-2 assay in dry nasal swabs. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2021;99(4):115208.
132. Sherrill-Mix S, Hwang Y, Roche AM, Glascock A, Weiss SR, Li Y, et al. LAMP-BEAC: Detection of SARS-CoV-2 RNA Using RT-LAMP and Molecular Beacons. *medRxiv* 2020:2020.08.13.20173757.
133. Urrutia-Cabrera D, Liou RH-C, Chan J, Hung SS-C, Hewitt AW, Martin KR, et al. Comparative analysis of loop-mediated isothermal amplification (LAMP)-based assays for rapid detection of SARS-CoV-2 genes. *medRxiv* 2020:2020.12.21.20248288.
134. Wang R, Qian C, Pang Y, Li M, Yang Y, Ma H, et al. opvCRISPR: One-pot visual RT-LAMP-CRISPR platform for SARS-cov-2 detection. *Biosensors & bioelectronics* 2020;172:112766.
135. Wang Y, Li K, Xu G, Chen C, Song G, Dong Z, et al. Low-Cost and Scalable Platform with Multiplexed Microwell Array Biochip for Rapid Diagnosis of COVID-19. *Research (Washington, D.C.)* 2021;2021:2813643.
136. Wei S, Suryawanshi H, Djangji A, Kohl E, Morgan S, Hod EA, et al. Field-deployable, rapid diagnostic testing of saliva for SARS-CoV-2. *Scientific reports* 2021;11(1):5448.
137. Wilson-Davies ESW, Mahanama AIK, Samaraweera B, Ahmed N, Friar S, Pelosi E. Concerns regarding the sensitivity of the OptiGene direct SARS-CoV-2 LAMP assay and its suitability for use in at-risk groups and hospital staff. *Journal of Infection* 2021;82(2):282-327.
138. 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. *Sci Adv* 2020;7:n/a.
139. Yan C, Cui J, Huang L, Du B, Chen L, Xue G, et al. Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Clinical Microbiology and Infection* 2020;26(6):773-9.
140. Yang Q, Meyerson NR, Clark SK, Paige CL, Fattor WT, Gilchrist AR, et al. Saliva TwoStep for rapid detection of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *medRxiv : the preprint server for health sciences* 2021.
141. Yaren O, McCarter J, Phadke N, Bradley KM, Overton B, Yang Z, et al. Ultra-rapid detection of SARS-CoV-2 in public workspace environments. *PLoS One* 2021;16(2):e0240524.
142. Yu L, Wu S, Hao X, Dong X, Mao L, Pelechano V, et al. Rapid Detection of COVID-19 Coronavirus Using a Reverse Transcriptional Loop-Mediated Isothermal Amplification (RT-LAMP) Diagnostic Platform. *Clinical chemistry* 2020;66(7):975-7.
143. Yu AD, Galatsis K, Zheng J, Le JQ, Ma D, Perlman S, et al. Development of a saliva-optimized RT-LAMP assay for SARS-CoV-2. *medRxiv* 2021:2020.12.26.20248880.
144. Zhang C, Zheng T, Wang H, Chen W, Huang X, Liang J, et al. Rapid One-Pot Detection of SARS-CoV-2 Based on a Lateral Flow Assay in Clinical Samples. *Analytical chemistry* 2021;93(7):3325-30.
145. Zhang Y, A Tanner N. Development of multiplexed reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification for detection of SARS-CoV-2 and influenza viral RNA. *BioTechniques* 2021.
146. LeGoff J, Kernéis S, Elie C, Mercier-Delarue S, Gastli N, Choupeaux L, et al. Evaluation of saliva molecular point of care for detection of SARS-CoV-2 in ambulatory care. *MedRxiv*.doi : 2021.06.12.21258811;

# Participants

---

## Groupe de travail

- Professeur Serge Gilberg, médecin généraliste – Paris
- Professeur Jean-Louis Guéant, biologiste médical – Vandoeuvre Les Nancy
- Professeur Bruno Lina, virologue – Lyon
- Professeur Sylvie van der Werf, virologue – Paris

## Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

