



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Méta-analyse de l'intérêt diagnostique des tests RT-PCR salivaires de détection du SARS- CoV-2

Validé par le Collège le 10 février 2021

Descriptif de la publication

Titre	Méta-analyse de l'intérêt diagnostique des tests RT-PCR salivaires de détection du SARS-CoV-2
Méthode de travail	Évaluation de technologie de santé impliquant une revue systématique et une méta-analyse complétées par la consultation d'experts et de représentants de patients.
Objectif(s)	Estimer les performances diagnostiques des tests RT-PCR sur prélèvement salivaire par comparaison aux tests RT-PCR sur écouvillonnage nasopharyngé afin d'actualiser l'avis émis par la HAS en septembre 2020.
Cibles concernées	Professionnels de santé, décideurs publics, patients.
Demandeur	Autosaisine de la Haute Autorité de Santé (HAS).
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS).
Pilotage du projet	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 de Nadia ZEGHARI-SQUALLI (adjoite au chef de service, SEAP) et avec la contribution de Suzie DALOUR (assistante au SEAP).
Recherche documentaire	Virginie HENRY, Maud LEFEVRE
Auteurs	Chantal ANDRIAMANGA, Patricia MINAYA-FLORES, Dominique TESSIER avec la participation de Nassim BRAHMI (chef de projet, SEAP) et sous la direction de Cédric CARBONNEIL et de Nadia ZEGHARI-SQUALLI ; les méta-analyses de ce rapport ont été réalisées avec le soutien méthodologique et statistique du Pr Michel CUCHERAT (PU-PH de Pharmacologie, faculté de médecine Laennec, Lyon).
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . 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.
Validation	Version du 10 février 2021
Actualisation	
Autres formats	

This document and its bibliographic reference are available to download at 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 – février 2021 – ISBN : 978-2-11-162622-5

Sommaire

Résumé	4
1. Rationnel d'actualisation du 1^{er} avis émis par la HAS	6
2. Méthode	7
2.1. Questionnement d'évaluation	7
2.1.1. Questionnement principal	7
2.1.2. Questionnement secondaire	7
2.2. Recherche bibliographique	7
2.3. Critères à évaluer	8
2.4. Amendement apporté en cours d'évaluation	9
2.5. Méthode d'évaluation de la validité des essais inclus	10
2.6. Méthodes de méta-analyse	11
2.6.1. Méta-analyse principale	11
2.6.2. Méta-analyses secondaires	11
3. Résultats	12
3.1. Sélection bibliographique	12
3.2. Contextes cliniques et techniques des essais	12
3.3. Validité méthodologique des essais	15
3.4. Résultats principaux	16
3.5. Résultats secondaires	20
4. Mise en perspective avec les méta-analyses publiées	23
5. Modélisation d'impact diagnostique	24
5.1. Objectif	24
5.2. Hypothèses	24
5.3. Résultats	25
6. Opinions émises par les experts consultés	27
Table des annexes	28
Références bibliographiques	48
Participants	53

Résumé

Contexte & objectif d'évaluation

- Utilisé à des fins de détection du SARS-CoV-2 par RT-PCR, le prélèvement de salive pourrait être moins sensible mais mieux accepté et lié à un moindre risque de contamination pour le personnel soignant que l'écouvillonnage nasopharyngé (NP). L'estimation de la perte de chance diagnostique induite par les tests RT-PCR sur prélèvement salivaire constitue ainsi un préalable à toute définition de leurs indications.
- La HAS a mené à cet effet une 1^{ère} évaluation rapide en septembre 2020 ce qui l'a amenée à constater l'insuffisance et l'hétérogénéité des données disponibles à cette date. La HAS a alors préconisé à cette issue de limiter le recours aux tests RT-PCR salivaires en 2^{nde} intention auprès des patients symptomatiques, en cas de difficulté voire d'impossibilité de prélèvement NP.
- Depuis cet avis, de nombreux essais comparatifs ont été publiés ce qui a conduit la HAS à décider de réévaluer la perte de sensibilité que pourrait induire la substitution de l'écouvillonnage NP par un prélèvement de salive, en conservant la technique RT-PCR comme référence d'isolement viral.

Méthode

- Les essais et méta-analyses publiés jusqu'au 28 janvier 2021 ont fait l'objet d'une recherche systématique (*Medline, Embase, medRxiv*) ; ont alors été inclus les essais publiés ($n \geq 15$) ayant comparé la sensibilité de détection du SARS-CoV-2 par une même technique RT-PCR appliquée sur prélèvements salivaire et NP et obtenus au même moment chez un même sujet. La HAS a méta-analysé les essais répondant à ces critères pour estimer la différence de sensibilité existant entre les tests salivaires et NP, en prenant tout positif à l'un ou l'autre comme un vrai-positif (= sujet jugé infecté).
- Un groupe d'experts et de représentants de patients a été consulté en complément le 21 janvier 2021.

Résultats

- Dix méta-analyses et 65 essais ayant comparé près de 19 500 paires de tests salivaires et nasopharyngés ont été inclus et méta-analysés. Dans ces essais en majorité à risque incertain ou élevé de biais (59/65 essais), les sujets symptomatiques ont constitué le profil dominant d'inclusion (55/65 essais) ; les prélèvements réalisés ont impliqué en majorité de la salive sans expectoration (49/65) et un écouvillonnage exclusivement NP (52/65) ; les techniques RT-PCR ont ciblé quant à elles en majorité un seul gène viral et ont été pour le reste imprécisément décrites.
- La méta-analyse de ce rapport a estimé avec une bonne précision mais avec une hétérogénéité majeure que la sensibilité des tests RT-PCR salivaires en population¹ pourrait être de 0,85 [0,81-0,88] ; ces tests pourraient ainsi induire une perte significative de sensibilité de 3 à 13 % s'ils venaient à se substituer aux tests RT-PCR NP, ces derniers disposant d'une sensibilité en population de 0,92 [0,90-0,94]. Aucune analyse en sous-groupe n'a permis d'expliquer cette hétérogénéité, qui est au demeurant également associée aux tests NP.
- Les projections modélisées en population à partir d'hypothèses de taux de prévalence d'infection par SARS-CoV-2 variant de 5 à 25 % ont conduit complémentirement à estimer que les tests RT-PCR salivaires pourraient induire des résultats faussement négatifs auprès de moins de 5 % des sujets

¹ Les performances diagnostiques attendues « en population » sont celles attendues sur l'ensemble des centres de soins qui analyseront des tests RT-PCR salivaires ; cela correspond à l'indice global de méta-analyse associé à son intervalle de précision.

testés, soit une augmentation *a priori* d'au plus 2 à 3 % par rapport aux faux-négatifs induits par les tests RT-PCR NP.

- Les experts consultés ont estimé que ces méta-analyses réalisées par la HAS clarifient l'intérêt diagnostique des tests RT-PCR salivaires ; ils ont observé que la sensibilité estimée de ces tests reste supérieure au seuil minimal de 80 % attendu, la perte de sensibilité qu'ils pourraient induire par rapport aux tests RT-PCR NP étant jugée limitée. Les experts consultés ont alors considéré que cela validait l'intérêt de principe des tests RT-PCR salivaires auprès de sujets symptomatiques et asymptomatiques, en complément de ceux actuellement disponibles. Ils ont unanimement souligné que les indications de ces tests RT-PCR salivaires ne pourraient au demeurant être définies qu'après avoir clarifié les capacités de traitement de prélèvements salivaires des laboratoires français et après avoir précisé leurs conditions optimales de réalisation, notamment à partir d'essais français en voie de finalisation.

Conclusions

- La validation et la hiérarchisation des tests de diagnostic et de dépistage du SARS-CoV-2 est une démarche complexe qui tient compte de leur intérêt diagnostique, de leur accessibilité, acceptabilité, de leurs contraintes organisationnelles et analytiques et de la rapidité de rendu de leurs résultats ; tous ces critères doivent concourir à satisfaire les deux objectifs d'utilité clinique des tests utilisés dans le contexte épidémique actuel et qui sont : i) identifier les malades infectés pour leur assurer une surveillance et des soins optimaux ; ii) assurer l'isolement effectif des sujets testés positifs.
- Ce rapport est ainsi une première étape qui valide l'intérêt diagnostique des tests RT-PCR salivaires pour le diagnostic et le dépistage du SARS-CoV-2. Un travail complémentaire en voie de finalisation vient préciser les indications effectives à prévoir en pratique pour les tests RT-PCR salivaires, avec la préoccupation première de compléter la stratégie diagnostique actuelle sans la complexifier afin qu'elle reste lisible et effectivement appliquée.

1. Rationnel d'actualisation du 1^{er} avis émis par la HAS

- La **détection virale du SARS-CoV-2 par transcription inverse suivie d'une amplification** (RT-PCR) sur écouvillon nasopharyngé (NP) est la « pratique courante² » en France comme à l'étranger ; ce choix repose sur la conception que ce site de prélèvement couplé à une RT-PCR est associé à une sensibilité/spécificité optimale de détection des sujets infectés.
- Cette détection du SARS-CoV-2 par RT-PCR sur écouvillon NP présente toutefois trois limites communément discutées, que sont sa sensibilité imparfaite de détection du SARS-CoV-2, son acceptabilité incomplète³, et sa mise en œuvre demandant du temps et exposant les soignants en ayant la charge à un risque de contamination. En comparaison, le **prélèvement salivaire** pourrait être plus rapide et associé à une meilleure acceptabilité ainsi qu'à un moindre risque de contamination du personnel soignant⁴.
- Ce contexte justifie d'étudier l'impact sur la sensibilité de détection du SARS-CoV-2 que pourrait avoir la **substitution de l'écouvillonnage nasopharyngé par un prélèvement salivaire** en conservant la RT-PCR comme référence d'isolement viral. Il convient de rappeler à ce sujet que les performances diagnostiques ne sont qu'un des nombreux critères à considérer⁵ pour préciser les indications, par type de test, de diagnostic et de dépistage du SARS-CoV-2.
- La **HAS a émis le 18 septembre 2020 un 1^{er} avis au sujet des tests RT-PCR salivaires** en s'appuyant sur les faits publiés à cette date ainsi que sur la consultation d'experts (1). Cette 1^{ère} évaluation a constaté la moindre sensibilité du prélèvement salivaire chez les personnes symptomatiques ; elle a objectivé en parallèle un manque de données en population asymptomatique, les estimations préliminaires disponibles dans cette population ayant fait état d'une sensibilité très limitée des tests RT-PCR salivaires⁶. Au vu de ces éléments, la HAS a émis un avis favorable au recours et remboursement des tests RT-PCR salivaires chez les sujets symptomatiques pour qui le prélèvement nasopharyngé est difficile voire impossible ; la HAS n'a en revanche pas recommandé les tests RT-PCR salivaires chez les sujets asymptomatiques.
- De nombreux essais diagnostiques comparant les prélèvements nasopharyngés et salivaires ont été publiés depuis septembre 2020. Ce constat a conduit la **HAS à initier une 2^{nde} évaluation** afin d'effectuer un état des lieux des connaissances acquises et actualiser si nécessaire son 1^{er} avis ; cette 2^{nde} évaluation s'est appuyée sur une méta-analyse de l'ensemble des faits publiés⁷ ainsi que sur la consultation d'experts réunis en un groupe de travail le 21 janvier 2021.

² *I.e.*, pratique diagnostique diffusée dans le respect des indications validées, faisant l'objet d'un accord professionnel majoritaire au vu des faits publiés et incertitudes persistantes.

³ Certains sujets perçoivent l'écouvillonnage nasopharyngé comme un acte « invasif ».

⁴ Notamment par absence d'éternuements induits par l'écouvillonnage.

⁵ Autres facteurs à considérer : contraintes organisationnelles influençant la rapidité de rendu de résultats ; accessibilité sur le territoire sanitaire ; acceptabilité ; réglementation en vigueur ; effectivité de l'isolement des sujets testés positifs.

⁶ Sensibilité < 30 %.

⁷ Actualisation conduite selon les standards internationaux *PRISMA-DTA* (2).

2. Méthode

2.1. Questionnement d'évaluation

2.1.1. Questionnement principal

Lors du diagnostic ou dépistage du SARS-CoV-2 par RT-PCR, la substitution de l'écouvillonnage nasopharyngé par un prélèvement salivaire pourrait-elle induire une perte de sensibilité significative ?

2.1.2. Questionnement secondaire

- La sensibilité des tests RT-PCR salivaires varie-t-elle en fonction :
 - de la nature précise du prélèvement salivaire ? ;
 - de critères techniques clés de RT-PCR ? (notamment nombre de gènes viraux ciblés pour déclarer la positivité du test) ;
 - des caractéristiques de la population testée ? (notamment sujets symptomatiques (diagnostic) vs sujets asymptomatiques ou contact (dépistage) ; sujets hospitalisés vs sujets ambulatoires).

2.2. Recherche bibliographique

- Les **bases Medline** (via PubMed), *Embase*, *medRxiv*, *bioRxiv*, *Covid-19 Research* et *WHO Covid-19 database* ont été consultées à partir de l'équation formalisée en Annexe 1, afin d'y rechercher toute publication pertinente indexée au⁸ **28 janvier 2021**.
- Cette recherche systématique a été consolidée en examinant les références sélectionnées par les méta-analyses antérieures ainsi que celles transmises par les experts consultés durant cette évaluation.
- **Les critères d'inclusion de cette évaluation ont ciblé tout essai diagnostique :**
 - publié *in extenso* dans un journal à comité de lecture ou sous forme de « *preprint* » ;
 - ayant inclus plus de 15 sujets ;
 - ayant comparé la sensibilité de détection du SARS-CoV-2 par une même technique RT-PCR appliquée sur prélèvements salivaire⁹ (S) et nasopharyngé¹⁰ (NP) obtenus au même moment et chez un même sujet.
- La pré-sélection des essais répondant à ces critères a été conduite sur titre et résumé, leur inclusion éventuelle ayant été décidée ensuite sur publication *in extenso*. Toute cette sélection a été réalisée par deux évaluateurs indépendants initialement en insu¹¹ ; toute divergence survenue à cette occasion a été réglée par échange direct et décision prise sur la base d'un consensus¹².

⁸ Une veille a été mise en place au-delà de cette date afin d'identifier toute nouvelle méta-analyse publiée.

⁹ Prélèvements salivaires uniquement par écouvillon buccal exclus.

¹⁰ Écouvillons nasopharyngés associés éventuellement, et à défaut, à des écouvillons oropharyngés.

¹¹ Compte tenu de l'urgence sanitaire et du volume de références à examiner, quatre évaluateurs ont été impliqués en divisant les listes de références identifiées en deux moitiés ; deux groupes de deux évaluateurs ont ainsi été constitués.

¹² En cas de désaccord persistant, les quatre évaluateurs impliqués par cette actualisation ont décidé de la sélection d'essai.

2.3. Critères à évaluer

→ Sensibilité des tests salivaires et nasopharyngés

- La **sensibilité de détection du SARS-CoV-2 des tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés** a été estimée dans ce rapport en considérant tout positif à l'un ou l'autre de ces prélèvements comme un vrai-positif (raisonnement repris dans les essais et méta-analyses publiés).
- L'exactitude de ce raisonnement dépend d'au moins deux conditions, impliquant **i)** une absence de contamination des prélèvements et **ii)** l'affirmation de la positivité de chaque test RT-PCR uniquement à partir de critères techniques conformes aux recommandations en vigueur (3, 4).
- Considérer tout résultat positif comme un vrai-positif a pour corollaire de ne pas pouvoir identifier et donc dénombrer les résultats « faux-positifs » : il n'est dès lors pas possible avec ce raisonnement d'estimer la spécificité des tests RT-PCR¹³.
- La dernière limite associée aux essais comparant les tests RT-PCR entre eux, sans autre critère pour affirmer le statut infecté des sujets, tient à leur incapacité à identifier les doubles faux-négatifs de prélèvements nasopharyngés et salivaires : ces essais sont ainsi associés par essence à un risque de surestimation de la sensibilité effective des prélèvements salivaires et nasopharyngés, avec une amplitude qu'il n'est pas possible de certifier.
- Dans cette logique et avec ces réserves, la sensibilité des tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés a été estimée comme suit, pour chaque $i^{\text{ème}}$ essai inclus :

	Test nasopharyngé +	Test nasopharyngé -
Test salivaire +	a_i	c_i
Test salivaire -	b_i	d_i

$$Se\ test\ salivaire_i = \frac{(a_i + c_i)}{(a_i + b_i + c_i)} \quad \quad \quad Se\ test\ nasopharyngé_i = \frac{(a_i + b_i)}{(a_i + b_i + c_i)}$$

→ Différence de sensibilité entre les tests salivaires et nasopharyngés

- Pour chaque $i^{\text{ème}}$ essai inclus, la **différence de sensibilité de détection du SARS-CoV-2 entre les tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés** a été estimée avec la même logique de la façon suivante :

$$Différence\ de\ sensibilité_i = Se\ salivaire_i - Se\ nasopharyngé_i = \frac{(c_i - b_i)}{(a_i + b_i + c_i)}$$

- Cette différence de sensibilité répond au questionnement principal soulevé par ce rapport ; cette différence de sensibilité constitue par conséquent le **critère principal de cette évaluation**.

¹³ Essais reposant sur l'hypothèse implicite que la spécificité des tests RT-PCR dûment mis en œuvre est parfaite à quasi-parfaite.

2.4. Amendement apporté en cours d'évaluation

→ Motifs de réorientation vers une démarche d'*Umbrella review*

- Mi-janvier 2021, durant la réalisation de sa méta-analyse, la HAS a identifié **quatre méta-analyses** ayant appliqué des critères de sélection proches voire similaires aux siens :
 - la 1^{ère} a été transmise le 09 janvier 2021 à la HAS par ses auteurs (Ibrahimi *et al.*) sous la forme d'un manuscrit non publié (5) ;
 - la 2^{ème} a été publiée le 12 janvier 2021 par Lisboa *et al.* dans *Annals of Internal Medicine* (6) ;
 - la 3^{ème} a été publiée le 15 janvier 2021 par Butler *et al.* dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA)* (7) ;
 - la 4^{ème} et dernière a été publiée le 20 janvier 2021 par Moreira *et al.* sous forme de « *pre-print* » (*medRxiv*) (8).
- Ces méta-analyses actualisent six autres méta-analyses antérieures (Lee *et al.* (9) ; Kivelä *et al.* (10) ; Meng *et al.* (11) ; Peeters *et al.* (12) ; Ricco *et al.* (13) ; Czumbel *et al.* (14, 15) ; Tableau 1, Annexe 1).

Tableau 1. Méta-analyses identifiées comparant les performances diagnostiques des tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés dans le cadre de la détection du SARS-CoV-2.

Auteurs	Fin de période de recherche	Nombre d'essais méta-analysés
Moreira <i>et al.</i>	Jusqu'au 30/12/2020	23
Ibrahimi <i>et al.</i>	Jusqu'au 29/12/2020	49
Lisboa Bastos <i>et al.</i>	Jusqu'au 01/11/2020	37
Lee <i>et al.</i>	Jusqu'au 01/10/2020	25
Kivelä <i>et al.</i>	Jusqu'au 15/09/2020	14
Meng <i>et al.</i>	Jusqu'à 09/2020	17
Butler <i>et al.</i>	Jusqu'au 29/08/2020	16
Peeters <i>et al.</i>	Jusqu'au 06/06/2020	8
Ricco <i>et al.</i>	Jusqu'au 01/06/2020	14
Czumbel <i>et al.</i>	Jusqu'au 25/04/2020	5

- Les méta-analyses de Lisboa *et al.* et d'Ibrahimi *et al.* sont celles qui ont mené l'inclusion la plus large (Tableau 1) ; elles ont en effet réuni 61 essais :
 - 25 de ces essais ont été analysés par ces deux méta-analyses (1 598 résultats positifs) ;
 - 12 essais n'ont été analysés que par Lisboa *et al.* (800 tests positifs recensés) ;
 - 24 essais, enfin, n'ont été analysés que par Ibrahimi *et al.* (1 662 tests positifs recensés).
- Ces divergences de sélection entre Lisboa *et al.* et Ibrahimi *et al.* s'expliquent principalement par leurs différences de sources bibliographiques¹⁴ ou de période de publication prises en compte¹⁵ ; ces

¹⁴ Lisboa *et al.* ont inclus des essais publiés par *medRxiv* ou *bioRxiv*, Ibrahimi *et al.* n'ayant pas retenu cette source bibliographique ; ainsi, sur les 12 publications uniquement analysées par Lisboa *et al.*, 11 sont issues de *medRxiv* (le 12^{ème} essai non pris en compte par Ibrahimi *et al.* présentait quant à lui un effectif inférieur au seuil d'inclusion prévu (9 vs 15)).

¹⁵ Lisboa *et al.* ont clos leur recherche bibliographique au 01/11/2020 alors qu'Ibrahimi *et al.* l'ont arrêtée au 29/12/2020 (Tableau 1) ; dans cette logique, sur les 24 essais présentés uniquement par Ibrahimi *et al.*, 11 ont été publiés au-delà de la période de recherche de Lisboa *et al.*

deux méta-analyses ont en effet appliqué les mêmes critères de sélection, ces critères coïncidant avec ceux retenus par la HAS (cf. p7).

- Tenant compte de l'existence de ces dix méta-analyses, de leur complémentarité de sélection bibliographique et de l'urgence sanitaire en cours, **la HAS a choisi d'amender son processus d'évaluation au profit d'une revue des méta-analyses existantes en prévoyant de les compléter à partir de sa propre recherche bibliographique ; cette « *umbrella review* » vise ainsi à réunir en une seule méta-analyse :**

- tous les essais inclus par les dix méta-analyses identifiées (Tableau 1, Annexe 1) et répondant aux critères de sélection prédéfinis (cf. p7) ;
- tous les essais répondant aux mêmes critères et n'ayant été identifiés que par la recherche bibliographique mise en œuvre par la HAS.

- Cet amendement a été décidé afin d'appuyer l'avis la HAS sur le plus grand nombre possible de faits disponibles tout en accélérant le processus d'évaluation ; pour ce faire, les modalités de sélection et d'extraction de résultats ont été simplifiées comme suit.

➔ **Simplifications apportées aux modalités de sélection et d'extraction de résultats**

- Les essais inclus dans les méta-analyses de Lisboa *et al.* et Ibrahim *et al.* ont été repris, ces deux méta-analyses ayant appliqué les mêmes critères que ceux prévus par la HAS ; ces critères d'inclusion ont été vérifiés pour tous les autres essais.

- Les résultats nécessaires à l'estimation des sensibilités **de détection du SARS-CoV-2** des tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés (cf. *supra*) ont été extraits :

- pour ce qui concerne les essais sélectionnés par Lisboa *et al.* et Ibrahim *et al.* à partir des données extraites dans ces deux méta-analyses ; en cas de divergence constatée entre elles¹⁶, les données originales ont été vérifiées et si nécessaire corrigées (Annexe 2) ;
- pour ce qui concerne les essais identifiés uniquement par la recherche bibliographique de la HAS à partir des données originales.

- Ces résultats ainsi que les variables nécessaires aux analyses en sous-groupes prévues (cf. 2.6) ont été extraits à l'aide de formulaires standardisés.

2.5. Méthode d'évaluation de la validité des essais inclus

- Conformément aux recommandations internationales en vigueur (2, 16), la validité méthodologique de chaque essai inclus a été analysée en fonction des critères prévus par le QUADAS-2¹⁷ (Annexe 3) (17).

¹⁶ Pour les 25 essais communs à ces deux méta-analyses.

¹⁷ *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS)*.

2.6. Méthodes de méta-analyse

2.6.1. Méta-analyse principale

- Tous les essais inclus ont été pris en compte dans la méta-analyse principale afin d'estimer :
 - la **différence de sensibilité** de détection du SARS-CoV-2 entre les tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés (modèle à effets aléatoires ajusté par méthode d'Hartung-Knapp ; IC 95 % des différences individuelles estimé par méthode de Wilson ; τ^2 estimé par méthode de DerSimonian-Laird (IC 95 %, méthode de Jackson) ; logiciel R, v 4.0.3, package meta 4.15-1 et metafor 2.4-0) ;
 - la **sensibilité** de détection du SARS-CoV-2 des tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés (modèle à effets aléatoires ajusté par méthode d'Hartung-Knapp ; IC 95 % des sensibilités individuelles estimé par méthode de Clopper-Pearson ; correction de continuité (0,5) appliquée aux estimations des sensibilités individuelles d'essai ; logiciel R, v 4.0.3, package meta 4.15-1 et metafor 2.4-0).
- L'**hétérogénéité** associée à ces méta-analyses a été appréciée graphiquement et à l'aide de l'indice d'inconsistance I^2 (hétérogénéité jugée majeure si $I^2 > 75\%$) (18, 19).

2.6.2. Méta-analyses secondaires

→ Analyses en sous-groupes

- Il a été décidé de ne pas réitérer mais uniquement de résumer dans ce rapport les analyses en sous-groupes prévues *a priori* dans la méta-analyse de Lisboa *et al.* et qui ciblaient certaines caractéristiques principales des **populations d'essai** (statut infecté connu, symptomatique et âge à l'inclusion).
- Pour compléter ces analyses et tenir compte des recommandations en vigueur portant sur les tests RT-PCR ciblant le SARS-CoV-2 (3, 4), il a été prévu d'associer ce rapport à **quatre analyses en sous-groupe** complémentaires distinguant :
 - la réalisation exclusive ou non d'écouvillonnage nasopharyngé (sous-groupe 1) ;
 - l'utilisation de trousse RT-PCR ciblant ou non au moins deux gènes viraux du SARS-CoV-2 (sous-groupe 2) ;
 - le recours à un prélèvement de « salive simple¹⁸ » ou au contraire « enrichie » (sous-groupe 3) ;
 - la mise en œuvre ou non de pratiques superposables à celles escomptées en France (« pratique cible » : écouvillonnage exclusivement nasopharyngé & test RT-PCR ciblant au moins deux gènes viraux & prélèvement de salive simple ; sous-groupe 4).

→ Analyses de sensibilité

- Une 1^{ère} analyse de sensibilité a été prévue afin d'estimer l'influence que pourrait avoir la prise en compte des essais français terminés mais non encore publiés ; pour ce faire, leurs résultats ont été ajoutés à l'ensemble des essais inclus en analyse principale et la différence de sensibilité entre les tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés a de nouveau été méta-analysée.
- Une 2^{nde} analyse de sensibilité a également été mise en œuvre pour estimer l'influence que pourrait avoir sur ce même critère la prise en compte des essais exclus en raison de leur application de trousse RT-PCR différentes entre prélèvements salivaires et nasopharyngés ; ces essais, en nombre limité, ont été parfois pris en compte par certaines méta-analyses antérieures ; la liste des essais ainsi concernés est détaillée en Annexe 1.

¹⁸ Termes définis en p14.

3. Résultats

3.1. Sélection bibliographique

- Cette *Umbrella Review* de la HAS a inclus **65 essais** ayant regroupé **19 429 paires de tests** nasopharyngés et salivaires, impliquant 4 784 paires avec au moins un de ces deux tests positif (Figure 1 ; Annexe 1) ; sur ces 65 essais, douze n'ont pas été identifiés par les méta-analyses antérieures¹⁹ ; ces douze essais ont colligé 1 493 paires de résultats impliquant au moins un test positif (20-86).
- A l'inverse, 18 essais publiés sélectionnés par certaines méta-analyses antérieures n'ont pas été inclus, principalement en raison de leur utilisation de techniques RT-PCR différentes entre prélèvements nasopharyngés et salivaires ou en raison de leur recours à des prélèvements n'impliquant aucun écouvillonnage nasopharyngé (Figure 1; Annexe 1).

3.2. Contextes cliniques et techniques des essais

➔ Une grande diversité de profils cliniques de sujets inclus

- Les essais analysés ont le plus souvent inclus simultanément des profils cliniques diversifiés de sujets symptomatiques, asymptomatiques éventuellement contacts voire de sujets malades suivis (Tableau 2). Dans cet ensemble hétérogène, les **sujets symptomatiques constituent le profil clinique dominant** ; près de 85 % des essais ont en effet inclus ce type de sujets (Tableau 2), 17 essais ayant même exclusivement ciblé ce profil²⁰. Dans ce contexte, le pourcentage médian de tests positifs par essai se révèle élevé²¹ : il est en effet d'environ 40 % mais il connaît de larges variations entre essais (étendue : 4 à 100 % ; écart interquartile : 21-72 %).
- L'influence que pourrait avoir le profil clinique varié des sujets inclus sur les sensibilités estimées (« spectrum bias ») ne peut pas être analysée de façon satisfaisante en raison de trois écueils principaux : **i)** les effectifs associés à chaque profil clinique n'ont été tout d'abord qu'inconstamment précisés ; **ii)** le statut éventuellement symptomatique des sujets contacts n'a au-delà été que partiellement renseigné ; **iii)** les estimations diagnostiques publiées dans les essais n'ont en outre pas été systématiquement stratifiées en fonction du profil clinique des sujets testés.

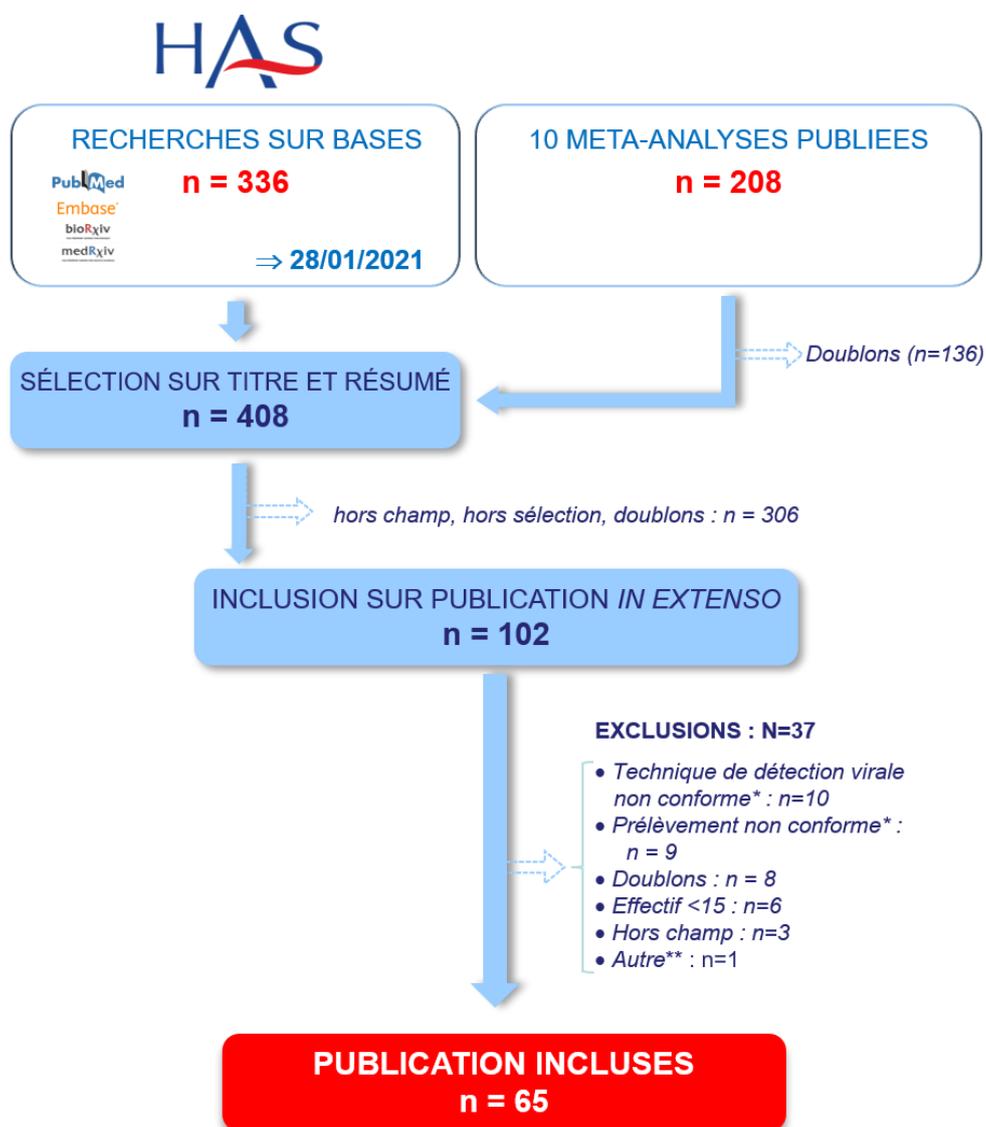
Tableau 2. Profil clinique des sujets inclus dans les essais analysés.

Profil clinique des sujets inclus	Nombre d'essais concernés / 65 essais inclus
Profils cliniques divers associés	40
Sujets symptomatiques (seuls)	55 (17)
Sujets asymptomatiques (seuls)	22 (1)
Sujets contacts (seuls)	16 (1)
Suivi de sujets malades (seuls)	23 (4)
Profil clinique non précisé	2

¹⁹ Motifs de non prise en compte par les méta-analyses antérieures : essais non identifiés (essais récents notamment) ou essais publiés sous forme de « preprint » non pris en compte (Annexe 1).

²⁰ A l'inverse, un seul essai n'a ciblé que des sujets asymptomatiques.

²¹ Les paires de tests avec au moins un résultat positif représentent 25 % de l'effectif global regroupé dans cette méta-analyse.



Non conforme : démarche d'essai ne répondant pas aux critères d'inclusion prédéfinis*
*Autre** : résultats publiés ne permettant pas de reconstituer les sensibilités des tests*

Figure 1. Diagramme de sélection des essais inclus dans la méta-analyse de la HAS.

→ Variabilité des échantillons biologiques comparés

• Dans les essais inclus, les **écouvillonnages nasopharyngés** ont été majoritairement²² réalisés en établissement de santé (45/65 essais²³) par des professionnels formés (49/65 essais²⁴). Deux profils d'essais se distinguent au-delà en termes de type d'écouvillonnages pratiqués : sont ainsi rencontrés en 1^{er} lieu les essais ayant eu recours à un écouvillonnage uniquement nasopharyngé (52/65 essais) ; il existe en parallèle un effectif moins nombreux d'essais ayant amalgamé des prélèvements nasopharyngés, oropharyngés et/ou nasaux (13/65) sans stratifier leurs résultats selon ce critère.

²² Fiabilité de description soumise à la réserve de l'imprécision et parfois inconstance des descriptions publiées.

²³ Critère non précisé ou incertain dans 7/65 essais.

²⁴ Critère non explicitement défini par 15/65 essais ; un seul essai a fait état d'auto-prélèvements (30).

- Les **prélèvements salivaires** réalisés en parallèle ont fait l'objet de descriptions également très diverses et souvent imprécises dans les essais *princeps* (26/65 essais ont uniquement précisé qu'ils avaient procédé à des « *saliva samples* »). Sous cette réserve, deux²⁵ grands profils de prélèvements salivaires peuvent être distingués, à savoir :

1. les prélèvements de « salive simple²⁶ », majoritaires (49/65 essais) ;
2. les prélèvements de « salive enrichie », moins nombreux (15/65 essais), amalgamant des expectorations oropharyngées à de la salive selon des manœuvres diverses²⁷.

➔ Variabilité des tests RT-PCR mis en œuvre

- Les essais inclus ont fait état d'une **grande diversité de trousse et de thermocycleurs** utilisés ; les techniques analytiques RT-PCR mises en œuvre dans ces essais ont été décrites de façon succincte et non standardisée, nombre de ces descriptions étant imprécises²⁸.
- Sous ces réserves, les essais analysés peuvent être là encore répartis en deux groupes en distinguant ceux, majoritaires, ayant eu recours à des trousse RT-PCR ciblant **un seul gène viral du SARS-CoV-2** (37/65 essais, Tableau 3) et ceux, minoritaires, ayant ciblé **au moins deux gènes viraux** (23/65 essais²⁹).
- Sur l'ensemble des essais renseignant ce critère, les gènes N puis E apparaissent comme ceux ayant été le plus souvent ciblés, les régions précisément concernées n'étant au-delà qu'inconstamment mentionnées.

Tableau 3. Gènes viraux du SARS-CoV-2 ciblés dans les essais analysés.

Gènes viraux du SARS-CoV-2 ciblés	Nombre d'essais concernés / 65 essais inclus
Gène N	34
Gène E	27
Gène ORF1ab	16
Gène RdRp	11
Gène S	5
Au moins 2 gènes ciblés	23
Non renseigné	5

²⁵ Un essai, de Schwob *et al.*, se distingue dans cet ensemble, cet essai ayant eu pour particularité d'associer le prélèvement de salive à un écouvillonnage de la cavité buccale ; il convient en outre de souligner qu'une minorité d'essais a procédé à plusieurs types de prélèvements salivaires chez les mêmes sujets (dès que possible, les résultats des prélèvements de « salive simple » ont été alors privilégiés).

²⁶ Ont été considérés comme essais ayant eu recours à un prélèvement de « salive simple », ceux ayant décrit ce prélèvement comme suit : « *saliva sample* » ; « *drooling* » ; « *spitting* » (sans raclement, toux ou autre manœuvre forcée) ; « *saliva collection device* » (4/65 essais faisant notamment état de l'utilisation de *Salivette*®).

²⁷ Ont été considérés comme essais ayant eu recours à un prélèvement de « salive enrichie », ceux ayant décrit ce prélèvement comme suit : « *posterior/deep throat/posterior oropharynx saliva* » (huit essais dont deux faisant état de prélèvements au réveil) ; prélèvements obtenus après « *elicited cough* », « *strong sniff* » répétés et mélanges de « *secretions/saliva* » (six essais) ; « *sputum* » (un essai).

²⁸ Près de la moitié des essais (33/65) ne publie pas les couples explicites de critères de positivité pris en compte (Ct, gènes viraux) pour affirmer le caractère infecté des sujets testés, ces critères devant être présumés pour une partie des autres essais à partir d'éléments dispersés dans la publication ; cinq essais ne décrivent pas leur procédure de RT-PCR (au-delà d'avoir indiqué utiliser la même trousse pour tous les prélèvements) ; d'autres essais stipulent quant à eux s'être référés aux standards en vigueur, sans toutefois clarifier ces standards ou en renvoyant à d'autres publications imprécises.

²⁹ N'interviennent pas dans ce calcul les cinq essais n'ayant pas détaillé ce critère.

3.3. Validité méthodologique des essais

- **Les essais inclus dans cette méta-analyse ont été publiés sous des formes diverses** : un peu plus des deux tiers d'entre eux ont ainsi été publiés dans un journal à comité de lecture (46/65 essais), mais uniquement sous la forme d'une lettre à l'éditeur pour un peu plus d'un quart d'entre eux (12/46 essais) ; le tiers restant d'essais a quant à lui été publié sous forme de « *preprints* », en réunissant près de 40 % de l'ensemble des paires de tests positifs recensées dans cette méta-analyse.
- **Quelle que soit leur forme de publication, les essais identifiés n'ont que partiellement appliqué les standards STARD³⁰ de publication** qui font référence dans le domaine diagnostique (87) ; ces essais partagent ainsi en large majorité les trois limites principales suivantes :
 - leur schéma de mise en œuvre reste souvent imprécis, l'application d'un protocole préétabli n'étant au-delà évoqué que par un tiers des essais³¹ ;
 - les critères de positivité pris en compte pour interpréter les tests RT-PCR mis en œuvre (Ct et gènes viraux ciblés) n'ont été précisés que par près de la moitié des essais (*i.e.*, 32/65) ;
 - les flux de sélection de patients n'ont en outre été que minoritairement décrits.
- Pour formaliser ces observations, le niveau de risque de biais des essais inclus a été évalué en respect des critères prévus par le QUADAS-2³² ; cette analyse a ainsi conduit à associer 6, 52 et 7 des 65 essais inclus à un risque respectivement faible, incertain ou élevé de biais³³ (Annexe 3, Tableau 10 & Tableau 11) (17) ; **une majorité des essais réunis dans cette méta-analyse est donc associée à une validité méthodologique incertaine ; les résultats de cette méta-analyse doivent par conséquent être interprétés en tenant compte de cette réserve.**

³⁰ Standards for Reporting Diagnostic Accuracy (STARD).

³¹ Protocole évoqué pour environ un quart des essais publiés dans un journal à comité de lecture et pour près de la moitié des essais publiés sous forme de *preprints*.

³² Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS).

³³ Cette répartition se révèle similaire à celle récemment rapportée par la méta-analyse de Lisboa *et al.* à partir d'un nombre moindre d'essais (6).

3.4. Résultats principaux

→ Différence de sensibilité entre les tests salivaires et nasopharyngés

- La méta-analyse principale de ce rapport a pris en compte les 65 essais inclus pour estimer la différence de sensibilité **de détection du SARS-CoV-2 entre les tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés** (4 784 paires de tests positifs pris en compte ; Figure 2).
- Ces nombreuses données source ont permis d'estimer avec une bonne précision que **les tests RT-PCR salivaires pourraient induire, en population³⁴, une perte significative de sensibilité de 3 à 13 %** s'ils venaient à se substituer aux **tests RT-PCR nasopharyngés**.
- L'intervalle de prédiction associé³⁵ à ce résultat de méta-analyse est très étendu (- 0,44 à + 0,28) : cela traduit le fait que cette estimation de méta-analyse émane de résultats d'essai hétérogènes.
- Les différences de sensibilité par essai fluctuent en effet largement autour de l'estimation globale de méta-analyse ; ces fluctuations traduisent une **hétérogénéité majeure** ($I^2=91\%$) qui est due à une forte variabilité inter-essais (différence de sensibilité par essai variant de -0,52 à + 0,41, Figure 2) et intra-essai (intervalle de confiance (IC) à 95 % des différences de sensibilité par essai supérieur à 20 % pour 52 des 65 essais).

→ Sensibilités des tests salivaires et nasopharyngés

- Les estimations des sensibilités des **tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés** font par construction l'objet des mêmes observations (Figure 3 & Figure 4) : chacune d'elles est ainsi liée à une hétérogénéité majeure (I^2 respectivement estimé à 89 % et 84 %).
- Sous cette réserve, les méta-analyses réalisées associent les tests RT-PCR salivaires à une sensibilité significativement moindre que celle des tests RT-PCR nasopharyngés :
 - **sensibilité des tests salivaires : 0,85 [0,81-0,88] ;**
 - **sensibilité des tests nasopharyngés : 0,92 [0,90-0,94].**
- Les intervalles de prédiction associés aux sensibilités estimées des tests salivaires comme nasopharyngés³⁶ se révèlent, comme pour le critère principal, très étendus, reflétant là encore l'hétérogénéité majeure des résultats par essai disponibles (τ^2 élevé).
- Au-delà de ces réserves, il convient d'observer que la sensibilité ainsi estimée des tests salivaires apparaît supérieure en population au seuil minimal de 80 % ayant été fixé par la HAS.

³⁴ Les performances diagnostiques attendues « en population » sont celles attendues sur l'ensemble des centres de soins qui analyseront des tests RT-PCR salivaires ; cela correspond à l'indice global de méta-analyse associé à son intervalle de précision. Les performances des tests RT-PCR salivaires attendues à l'échelle non de la population mais d'un centre de soin ou d'un nouvel essai sont quant à elles estimées au travers de l'intervalle de prédiction de méta-analyse.

³⁵ Estimation de la différence de sensibilité attendue entre les tests salivaires et nasopharyngés pour tout nouvel essai.

³⁶ Respectivement, 0,47-0,97 pour les tests salivaires ; 0,62-0,99 pour les tests nasopharyngés.

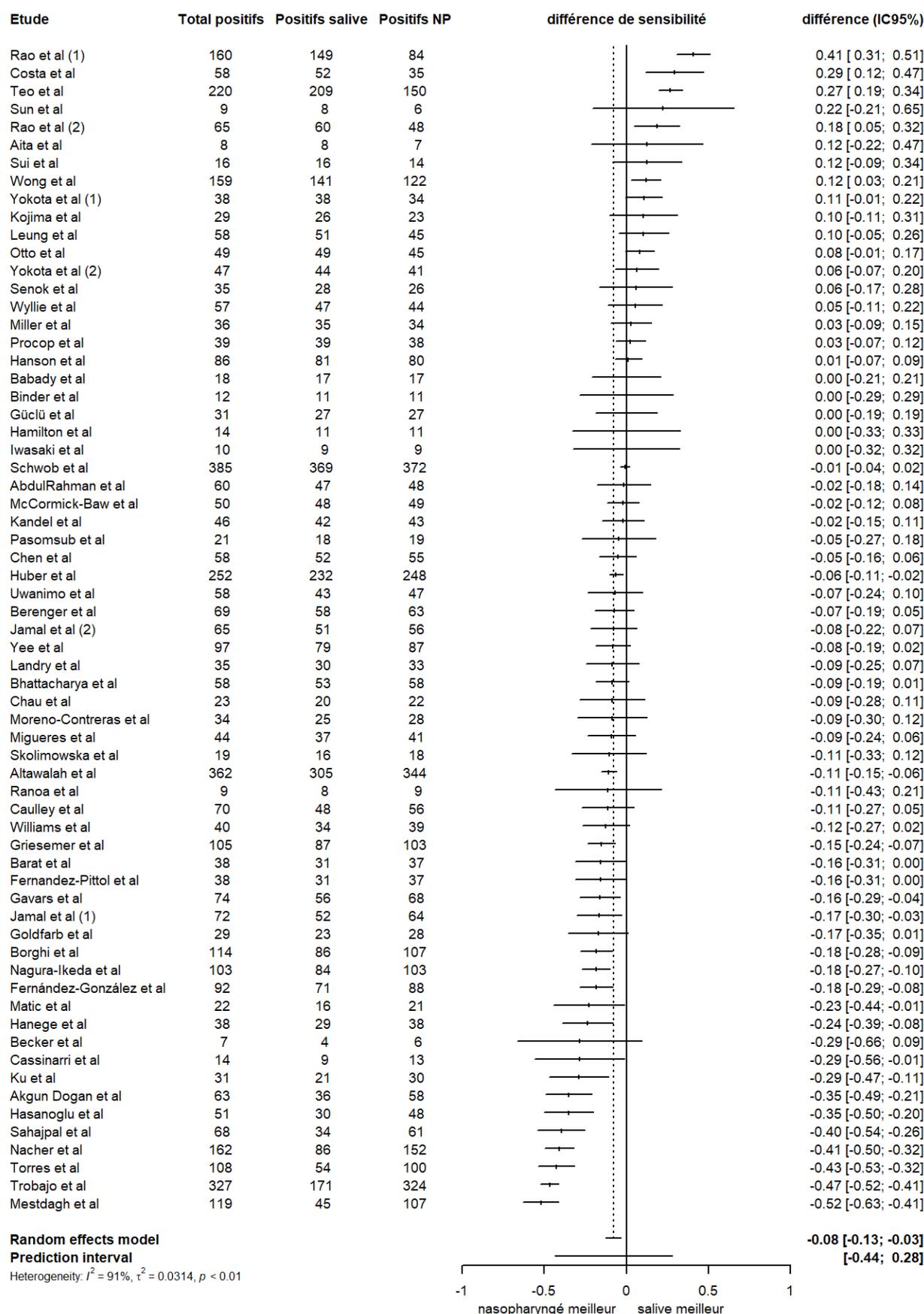


Figure 2. Forest plot de tous les essais inclus dans l'analyse principale pour estimer la différence de sensibilité entre les tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés.

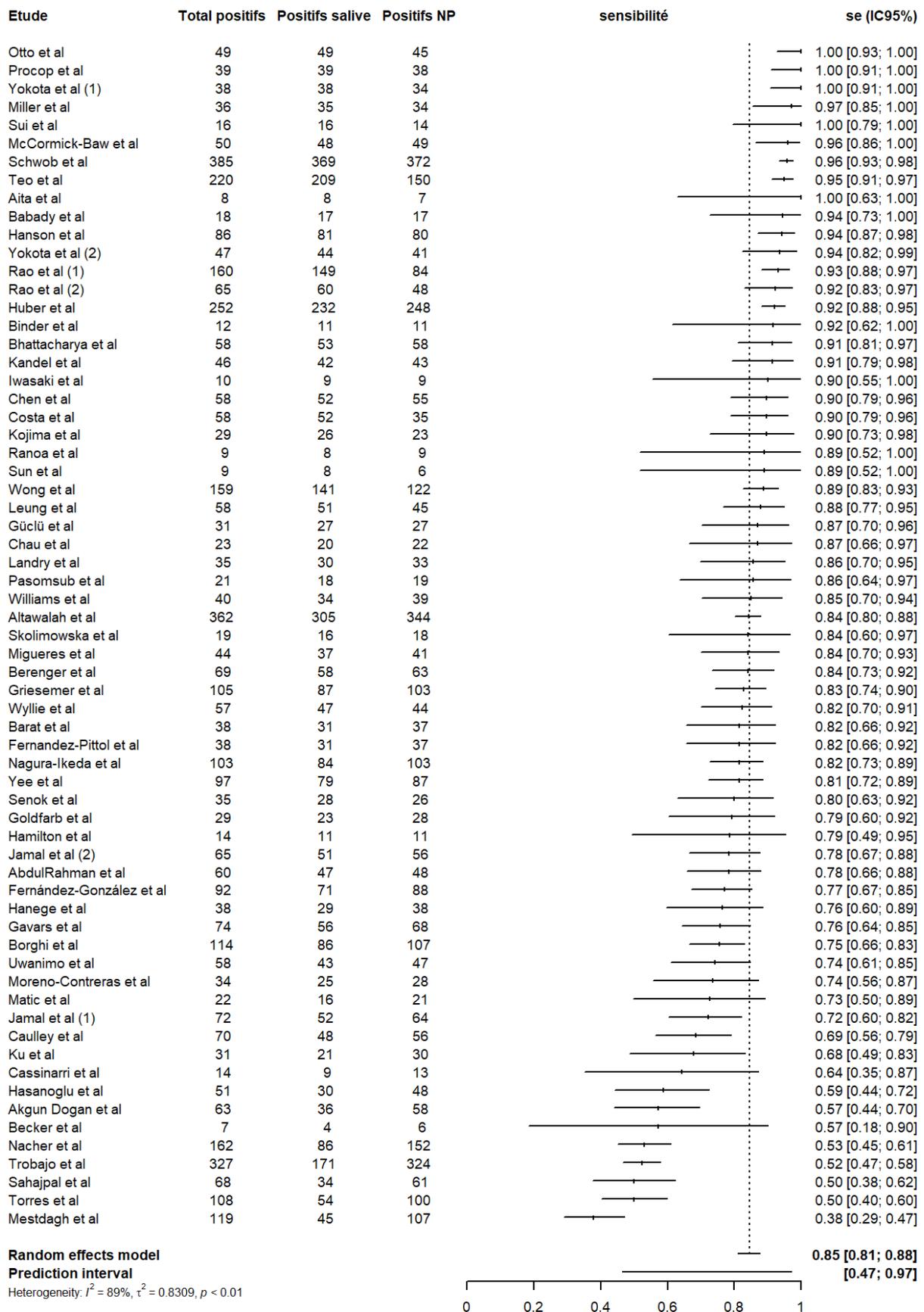


Figure 3. Forest plot de tous les essais inclus dans l'analyse secondaire pour estimer la sensibilité de détection du SARS-CoV-2 des tests RT-PCR salivaires.

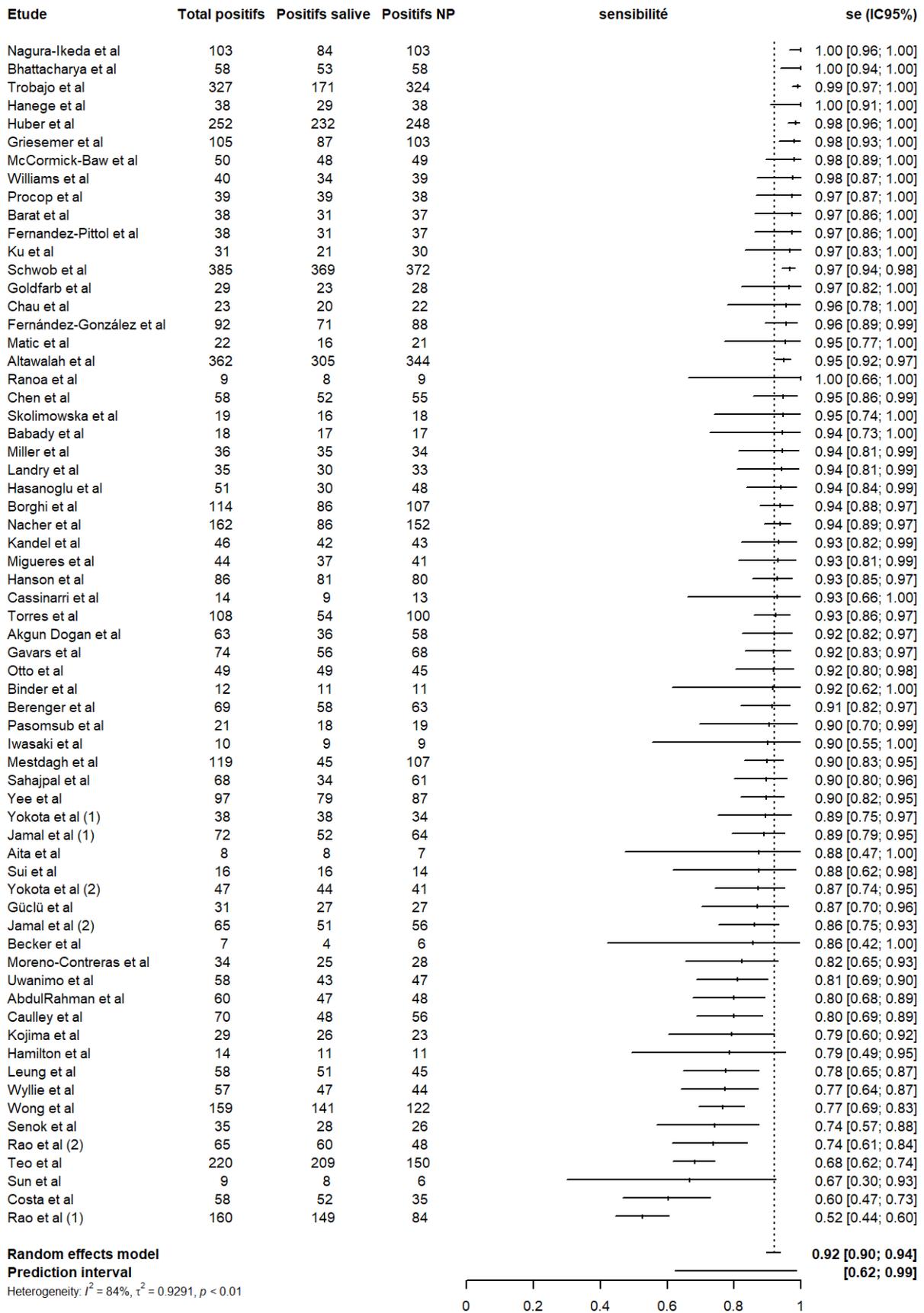


Figure 4. *Forest plot* de tous les essais inclus dans l'analyse secondaire pour estimer la sensibilité de détection du SARS-CoV-2 des tests RT-PCR nasopharyngés.

3.5. Résultats secondaires

→ Analyses en sous-groupe menées par la HAS

- Les analyses en sous-groupes mises en œuvre dans ce rapport n'ont pas permis d'expliquer l'hétérogénéité observée (I^2 restant supérieur à 70 % dans tous les sous-groupes, Figure 5, Tableau 4; répartition des essais par sous-groupes décrite en Annexe 4).
- Parallèlement, et dans une logique de recherche de modificateurs des performances diagnostiques des tests salivaires, il apparaît que le prélèvement de « salive enrichie » pourrait améliorer modestement les performances des tests salivaires par comparaison aux prélèvements de « salive simple » ; l'augmentation d'hétérogénéité objectivée dans le sous-groupe « salive enrichie » ne permet toutefois d'en tirer aucune inférence pour la pratique.

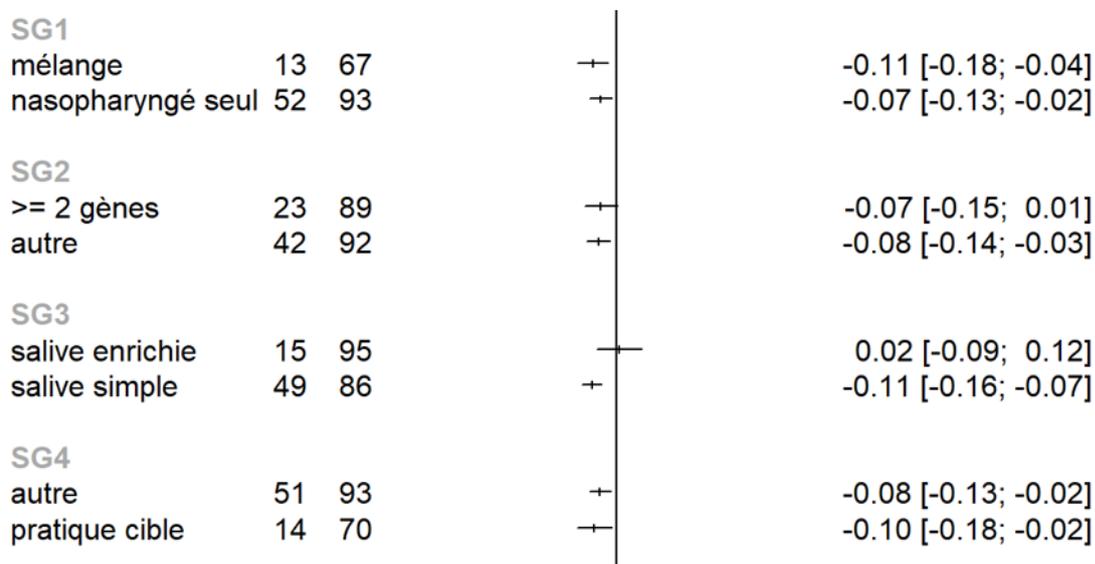


Figure 5. Analyses en sous-groupe des différences de sensibilités (Se) entre les tests RT-PCR salivaires (S) et nasopharyngés (NP ; [SeS - SeNP]).

Sous-groupe 1 (SG1) : réalisation exclusive ou non d'écouvillonnage nasopharyngé.

Sous-groupe 2 (SG2) : utilisation de trousse RT-PCR ciblant ou non au moins 2 gènes viraux du SARS-CoV-2.

Sous-groupe 3 (SG3) : recours à un prélèvement de « salive simple » ou au contraire « enrichie ».

Sous-groupe 4 (SG4) : mise en œuvre ou non de pratiques superposables à celles escomptées en France (« pratique cible » = écouvillonnage nasopharyngé strict + test RT-PCR ciblant \geq 2 gènes viraux + prélèvement de salive simple).

Tableau 4. Analyses en sous-groupes associées à cette méta-analyse (intervalles de précision indiqués entre crochets).

	Différence de sensibilité			Tests RT-PCR salivaires		Tests RT-PCR nasopharyngés	
	k essais	différence de % sensibilité [IC 95%]	I ² (%)	% sensibilité [IC 95]	I ² (%)	% sensibilité [IC 95]	I ² (%)
Sous-groupe 1							
nasopharyngé seul	52	-7,3 [-12,7 à -1,8]	93	85,4 [81-88,9]	91	91,7 [89-93,8]	85
mélange	13	-11 [-19,2 à -2,9]	67	80,5 [73,7-85,9]	59	93,5 [86,6-97]	78
Sous-groupe 2							
>= 2 gènes	23	-7,2 [-15,4 à 1]	89	83,5 [77,3-88,3]	86	91 [86,1 à 94,4]	86
autre	42	-8,4 [-14,1 à -2,7]	92	85,2 [80,2-89,1]	90	92,6 [89,7 à 94,7]	83
Sous-groupe 3							
salive simple	49	-11,4 [-16,2 à -6,6]	86	81,4 [76,9-85,2]	85	92,4 [89,9-94,3]	73
salive enrichie	15	1,5 [-10,1 à 13,1]	95	90,2 [83,5-94,3]	90	90,2 [81,9-94,9]	94
exclue	1	-0,8 [-3,7 à 2,1]	-	95,8 [93,3-97,4]	-	96,6 [94,3-98]	-
Sous-groupe 4							
"pratique cible"	14	-10,2 [-19,2 à -1,3]	70	81,3 [71,7-88,2]	80	90,1 [84,2-94]	66
autre	51	-7,6 [-13 à -2,2]	93	85,3 [81,1-88,6]	90	92,5 [89,8-94,5]	86

→ Analyses en sous-groupe menées par Lisboa et al.

- Lisboa *et al.* ont conduit quatre analyses en sous-groupe afin d'évaluer l'influence que pourraient avoir certaines caractéristiques cliniques des sujets inclus sur les sensibilités estimées des tests RT-PCR salivaires (Tableau 5) (6).
- Ces analyses univariées ont échoué à expliquer l'hétérogénéité observée ; elles n'ont également pas permis d'identifier de modificateur effectif des performances diagnostiques des tests salivaires.

Tableau 5. Analyses en sous-groupe prévues au protocole et conduites par Lisboa *et al.* (6).

	Essais	Différence de sensibilité	
	n=	(Salive - nasopharyngé)	I ² (%)
Suivi de sujets infectés	17	+ 1,5 [- 7,3 à + 10,3]	78
Sujets inclus pour diagnostic/dépistage	22	- 7,9 [- 16,7 à + 0,8]	89
Sujets symptomatiques	24	- 4,9 [- 10,2 à + 0,4]	75
Sujets asymptomatiques	8	- 1,6 [- 37,4 à + 34,1]	96
Sujets ambulatoires	20	- 4,3 [- 11,8 à + 3,2]	79
Sujets hospitalisés	14	- 6,6 [- 14,7 à + 1,4]	79
Sujets adultes (≥ 18 ans)	24	+ 3,1 [- 5,1 à + 11,3]	86
Sujets pédiatriques	1	non applicable	-

→ Analyses de sensibilité menées par la HAS

- La prise en compte des résultats en cours de consolidation de **trois essais français non encore publiés** (Salicov, Samilcov et Covisal) n'a pas modifié les estimations de méta-analyse principale ; il en est de même pour la prise en compte des essais publiés ayant été exclus pour avoir appliqué des trousse RT-PCR différentes entre prélèvements salivaires et nasopharyngés (Azzi *et al.*³⁷ (88) ; Becker *et al.*³⁸ (26) ; Vaz *et al.* (89) ; Tableau 6).

Tableau 6. Résultats des analyses de sensibilité mises en œuvre.

	Effectifs ajoutés		Résultats d'analyse de sensibilité	
	essais, n=	paires de tests + n'=	Différence de sensibilité (S-NP)	Se RT-PCR salivaires
Essais français non publiés	3	612	-0,07 [-0,12 à -0,03]	0,85 [0,82-0,88]
Essais avec RT-PCR différentes	3	147	-0,07 [-0,12 à -0,03]	0,85 [0,81-0,88]

³⁷ Effectifs ayant dû être recalculés à partir de la « figure S2a » publiée par les auteurs.

³⁸ Ajout de la cohorte « diagnostic » en prenant la série de résultats « *Helix PrimerDesign v1* » qui est la plus complète.

4. Mise en perspective avec les méta-analyses publiées

- Les dix méta-analyses identifiées en date de ce rapport ont fait état d'estimations de la sensibilité des tests RT-PCR salivaires qui sont superposables à celle obtenue dans la présente méta-analyse actualisée (Tableau 7) ; toutes ces analyses s'accordent ainsi pour estimer qu'**en population les tests RT-PCR salivaires pourraient omettre 10 à 20 % des sujets infectés par le SARS-CoV-2**.
- Lisboa *et al.* sont les seuls à avoir également quantifié la différence de sensibilité qui pourrait exister entre les tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés ; ils ont ainsi conclu à une différence non significative, en défaveur des tests salivaires et avec un ordre de grandeur proche de celui objectivé dans la présente méta-analyse³⁹ (6). Le nombre accru d'essais pris en compte dans la méta-analyse présentée dans ce rapport a toutefois permis d'augmenter la précision de cette estimation ce qui a conduit à objectiver que la substitution des tests RT-PCR nasopharyngés par des tests salivaires pourraient induire une perte de sensibilité significative d'un point de vue statistique (jusqu'à 10 % des sujets infectés omis en plus en population, cf. p16). La modélisation diagnostique présentée dans la partie suivante doit désormais déterminer si cette perte de sensibilité est, en population, également significative d'un point de vue médical.

Tableau 7. Estimations de la sensibilité des tests RT-PCR salivaires dans les méta-analyses publiées identifiées en date de ce rapport.

	Essais pris en compte	Interprétation des tests positifs	Tests RT-PCR salivaires	
	n=		Se (%)	[IC 95%]
Ibrahimi <i>et al.</i>	49	Tout positif = VP	85	[82-87]
Lisboa Bastos <i>et al.</i>	37	Tout positif = VP	87	[82-90]
Lee <i>et al.</i>	25	Tout positif = VP	88	[81-93]
Moreira <i>et al.</i>	16	NP = référence	84	[77-89]
Kivelä <i>et al.</i>	14	NP = référence	85	[77-91]
Meng <i>et al.</i>	17	Tout positif = VP	85	[80-90]
Butler <i>et al.</i>	16	NP = référence	83	[75-91]
Peeters <i>et al.</i>	8	Tout positif = VP	nr	nr
Ricco <i>et al.</i>	14	NP = référence	83	[73-90]
Czumbel <i>et al.</i>	5	NP = référence	91	[80-99]

Se : sensibilité / nr : non renseigné / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

« Tout positif = VP » : tout résultat positif obtenu par test salivaire ou nasopharyngé a été pris comme un résultat vrai-positif (VP).

« NP= référence » : les tests nasopharyngés positifs ont été utilisés comme référence (avec ce raisonnement, un test salivaire positif apparié à un test nasopharyngé négatif a été qualifié de « faux-positif salivaire »).

³⁹ Lisboa *et al.* vs HAS : -3,4 [-9,9 à +3,1] vs -7 [-11 à -2] (Figure 2).

5. Modélisation d'impact diagnostique

5.1. Objectif

• Cette partie modélise les valeurs prédictives négatives⁴⁰ (VPN) et les proportions de faux-négatifs⁴¹ qu'il conviendrait d'associer aux tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés, en population française, en fonction de prévalences variées d'infection par le SARS-CoV-2.

5.2. Hypothèses

• **Sensibilité attendue des tests** : cette modélisation s'est appuyée sur une interprétation conservatrice de la méta-analyse de ce rapport ; il a ainsi été considéré qu'en population la sensibilité attendue⁴² des tests RT-PCR salivaires pourrait être de 0,81 (borne inférieure de l'intervalle de précision de méta-analyse) alors qu'elle pourrait être de 0,94 pour les tests RT-PCR nasopharyngés (borne supérieure de l'intervalle de précision).

• **Taux de prévalence attendu d'infection par le SARS-CoV-2** : le taux de prévalence d'infectés attendu a été approché⁴³ à partir des taux de positivité rapportés au sein de sujets ayant été testés en France au cours des dernières semaines (Figure 6) (90) ; il a ainsi été estimé que 5 à 10 % des sujets asymptomatiques testés pourraient être infectés contre 10 à 25 % de ceux symptomatiques se faisant tester en parallèle (« COVID+ »).

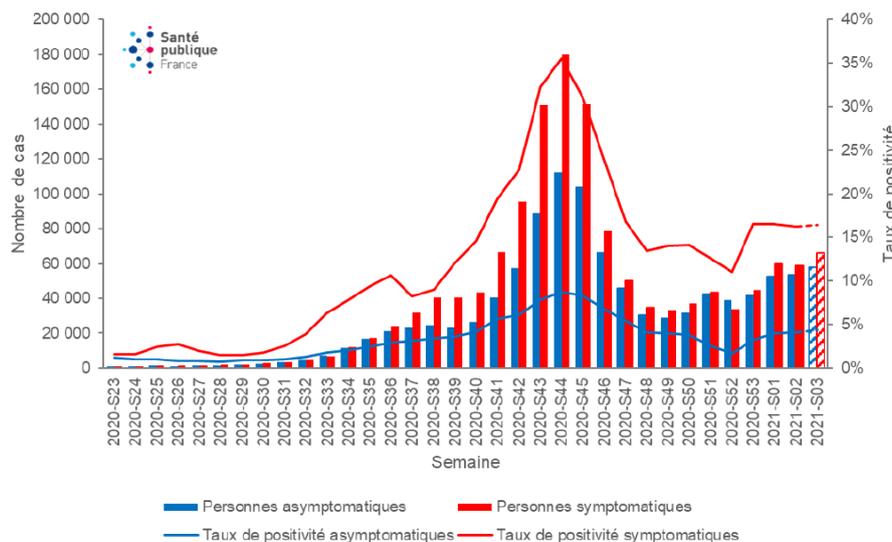


Figure 6. « Évolution du nombre de cas confirmés de COVID-19 et du taux de positivité selon la présence ou non de symptômes (2 491 316 cas décrits), par semaine depuis la semaine 23-2020, France métropolitaine (données au 27 janvier 2021) » (90).

⁴⁰ Valeur prédictive négative (VPN) = tests vrais-négatifs (VN) / (tests vrais-négatifs (VN) + tests faux-négatifs (FN)).

⁴¹ Proportion de faux-négatifs = tests faux-négatif (FN) / total de tests.

⁴² Cette modélisation s'appuie sur l'hypothèse implicite selon laquelle la sensibilité des tests reste constante quel que soit le couple gravité/prévalence d'infection des sujets testés ; cette hypothèse est discutable (*spectrum bias*) et constitue une limite de modélisation ; il convient donc d'interpréter avec réserve les estimations associées à cette modélisation.

⁴³ Les taux de positivité des tests sous-estiment la prévalence réelle des infectés dans une proportion qui correspond au taux de faux-négatifs associés à ces tests ; la prise en compte de cette sous-estimation potentielle a conduit à faire débiter cette modélisation à partir d'un taux de prévalence minimal de 5 %, soit à partir d'une valeur légèrement supérieure au taux minimal de positivité des tests attendu en population asymptomatique.

5.3. Résultats

• Sous les réserves d'interprétation inhérentes à toute modélisation, l'application des hypothèses émises ci-dessus a fait émerger les trois projections principales suivantes (Figure 7, Tableau 8) :

- sur l'**ensemble de la population**, les tests RT-PCR salivaires pourraient induire des résultats faussement négatifs auprès de moins de 5 % des sujets testés ; ces tests disposeraient ainsi d'une VPN d'au moins 0,94 (contre une VPN d'au moins 0,98 pour les tests nasopharyngés) ;
- en **population asymptomatique** (COVID+ \leq 10 % des sujets testés), la proportion de sujets testés faisant l'objet d'un résultat faussement négatif pourrait augmenter d'environ 1 % si les tests RT-PCR salivaires venaient à se substituer aux tests RT-PCR nasopharyngés (1,8 vs 0,6 % des sujets testés) ;
- en **population symptomatique** (COVID+ : 10-25 % des sujets testés), cette proportion pourrait augmenter d'environ 2 à 3 % (au plus, 4,5 vs 1,5 % des sujets testés).

Tableau 8. Modélisation conservatrice des valeurs prédictives négatives (VPN) des tests RT-PCR salivaires attendues en fonction de taux de prévalence variables d'infection des sujets testés et par comparaison aux tests RT-PCR nasopharyngés.

Taux de prévalence	Valeur prédictive négative (VPN)	
	RT-PCR salivaire	RT-PCR nasopharyngée
% COVID+ chez sujets testés	Sensibilité = 0,81	Sensibilité = 0,94
5	0,99	0,997
10	0,98	0,99
15	0,97	0,99
20	0,955	0,985
25	0,94	0,98



Figure 7. Modélisation des classements diagnostiques attendus des tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés selon le taux de prévalence de malades (COVID+).

6. Opinions émises par les experts consultés

- La HAS a consulté le 21 janvier 2021 un groupe pluridisciplinaire d'experts et de représentants de patients afin de recueillir leur opinion au sujet de l'intérêt diagnostique des tests RT-PCR salivaires de détection du SARS-CoV-2 (cf. chapitre Participants). La méthode et les résultats de la présente méta-analyse ont été détaillés auprès de ce groupe.
- Sur cette base, les membres de ce groupe ont unanimement souligné la rigueur et la clarification apportée par ce travail qui montre que les tests RT-PCR salivaires pourraient induire une perte de sensibilité pouvant atteindre jusqu'à 10 % s'ils venaient à se substituer aux tests RT-PCR nasopharyngés.
- Cette perte de sensibilité, significative au point de vue statistique, a été perçue comme limitée ; la sensibilité des tests RT-PCR salivaires estimée dans ce rapport a en effet été jugée satisfaisante (85 % IC 95 % [82 %-88 %]), étant notamment supérieure au seuil minimal de 80 % fixé par la HAS dans ses avis antérieurs.
- Il a toutefois été constaté que, dans les diverses estimations produites, les sensibilités des tests RT-PCR salivaires comme nasopharyngés demeuraient associées à une hétérogénéité majeure, non réductible par méta-analyse et non explicable par les éventuelles analyses en sous-groupe mises en œuvre.
- Compte tenu de ces éléments, les membres du groupe de travail ont considéré que les résultats de la présente méta-analyse actualisée permettaient de valider l'intérêt que pourraient avoir les tests RT-PCR sur prélèvement salivaire chez des sujets symptomatiques comme asymptomatiques, en complément (et non en concurrence) des différents tests actuellement disponibles, et en particulier en complément des tests RT-PCR nasopharyngés.
- A l'issue de ces échanges, les membres du groupe de travail ont unanimement souligné que les indications des tests RT-PCR sur prélèvement salivaire ne pourraient être définies qu'après avoir clarifié les capacités de traitement de prélèvements salivaires des laboratoires français et après avoir précisé leurs conditions de réalisation, notamment à partir d'essais français en voie de finalisation. Un second groupe de travail a été programmé à cet effet.

Table des annexes

Annexe 1.	Recherche et sélection bibliographique	29
Annexe 2.	Modalités d'extraction des résultats de chaque essai	38
Annexe 3.	Méthode d'analyse des risques de biais des essais inclus	41
Annexe 4.	Analyses en sous-groupes	46

Annexe 1. Recherche et sélection bibliographique

Équation de recherche utilisée pour consulter la base *Medline* :

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

AND *saliva/de OR saliva*/ti,ab*

AND *(reverse transcriptase polymerase chain reaction OR real-time polymerase chain reaction OR reverse transcription polymerase chain reaction OR real time reverse transcription polymerase chain reaction)/de OR (test* OR detect* OR diagnos* OR screen*)/ti OR (reverse PRE transcription PRE polymerase PRE chain PRE reaction OR reverse PRE transcriptase PRE polymerase PRE chain PRE reaction OR RT-PCR)/ti,ab OR (COVID-19 testing OR COVID-19 nucleic acid testing)/de AND (saliva/de OR saliva*/ti,ab)*

Filtre de sélection : langue (anglais, français).

- Cette partie complète la description de la sélection bibliographique présentée dans l'argumentaire de ce rapport ; sont ainsi détaillés ici :
 - la liste des essais ayant été inclus par tout ou partie des méta-analyses publiées en date de cette évaluation (Tableau 9) ;
 - les motifs de non-inclusion de certains essais pris en compte par une partie des méta-analyses antérieures (Tableau 10) ;
 - les considérations spécifiques ayant dû être émises lors de l'inclusion de certains essais.

Tableau 9. Liste des essais inclus par tout ou partie des méta-analyses publiées en date de cette évaluation de la HAS (« 1 » : essai inclus).

	Moreira <i>et al.</i>	Ibrahimi <i>et al.</i>	Lisboa <i>et al.</i>	Lee <i>et al.</i>	Kivelä <i>et al.</i>	Meng <i>et al.</i>	Butler <i>et al.</i>	Peeters <i>et al.</i>	Ricco <i>et al.</i>	Czumbel <i>et al.</i>
Aita <i>et al.</i>	1	1	1							
Akgun Dogan <i>et al.</i>			1	1			1			
Altawalah <i>et al.</i>		1	1							
Azzi <i>et al.</i>		1	1			1			1	1
Babady <i>et al.</i>	1	1								
Bae <i>et al.</i>										1
Barat <i>et al.</i>	1	1	1							
Becker <i>et al.</i>			1	1	1		1		1	
Berenger <i>et al.</i>		1								
Bhattacharya <i>et al.</i>		1	1	1	1					
Binder <i>et al.</i>		1	1							
Borghini <i>et al.</i>		1								
Braz-Silva <i>et al.</i>	1									
Byrne <i>et al.</i>		1	1	1	1		1			
Cassinari <i>et al.</i>		1								
Caulley <i>et al.</i>		1	1		1		1			
Chau <i>et al.</i>		1				1				
Chen <i>et al.</i>	1	1	1	1		1		1	1	
Fang <i>et al.</i>									1	1
Goldfarb <i>et al.</i>			1							
Güclü <i>et al.</i>	1	1								

	Moreira <i>et al.</i>	Ibrahimi <i>et al.</i>	Lisboa <i>et al.</i>	Lee <i>et al.</i>	Kivelä <i>et al.</i>	Meng <i>et al.</i>	Butler <i>et al.</i>	Peeters <i>et al.</i>	Ricco <i>et al.</i>	Czumbel <i>et al.</i>
Griesemer <i>et al.</i>			1	1	1					
Hanege <i>et al.</i>		1								
Han <i>et al.</i>								1		
Hanson <i>et al.</i>	1	1	1	1	1		1			
Hasanoglu <i>et al.</i>	1	1								
Iwasaki <i>et al.</i>		1	1	1		1	1		1	
Jamal <i>et al.</i> (1)	1	1	1	1		1		1	1	
Jamal <i>et al.</i> (2)		1								
Kandel <i>et al.</i>	1	1								
Kojima <i>et al.</i>		1	1				1		1	
Ku <i>et al.</i>			1							
L'Helgouach <i>et al.</i>				1					1	
Landry <i>et al.</i>	1	1	1	1	1	1	1			
Leung <i>et al.</i>	1	1	1							
Matic <i>et al.</i>		1								
McCormick-Baw <i>et al.</i>		1	1	1		1	1	1	1	
Migueres <i>et al.</i>		1	1	1		1				
Miller <i>et al.</i>			1	1			1			
Moreno-Contreras <i>et al.</i>	1	1			1	1				
Nagura-Ikeda <i>et al.</i>		1				1				
Nacher <i>et al.</i>			1	1						
Otto <i>et al.</i>		1		1						
Pasomsub <i>et al.</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	

	Moreira <i>et al.</i>	Ibrahimi <i>et al.</i>	Lisboa <i>et al.</i>	Lee <i>et al.</i>	Kivelä <i>et al.</i>	Meng <i>et al.</i>	Butler <i>et al.</i>	Peeters <i>et al.</i>	Ricco <i>et al.</i>	Czumbel <i>et al.</i>
Procop <i>et al.</i>	1	1	1							
Ranoa <i>et al.</i>			1							
Rao <i>et al.</i>	1	1	1	1		1				
Rutgers <i>et al.</i>				1	1			1		
Sahajpal <i>et al.</i>			1							
Sakanashi <i>et al.</i>		1								
Senok <i>et al.</i>	1	1	1							
Skolimowska <i>et al.</i>		1		1	1					
Sorelle <i>et al.</i>		1		1					1	
Sui <i>et al.</i>		1								
Teo <i>et al.</i>			1				1			
To <i>et al.</i> (1)						1			1	1
To <i>et al.</i> (2)						1				
Torres <i>et al.</i>		1								
Tu <i>et al.</i>								1		
Uwanimo <i>et al.</i>		1	1							
Vaz <i>et al.</i>	1	1			1					
Villar <i>et al.</i>			1							
Vogels <i>et al.</i>		1					1			
Williams <i>et al.</i>		1		1	1	1	1		1	1
Wong <i>et al.</i>	1	1					1			
Wyllie <i>et al.</i>		1	1			1		1	1	
Yee <i>et al.</i>		1	1							

	Moreira <i>et al.</i>	Ibrahimi <i>et al.</i>	Lisboa <i>et al.</i>	Lee <i>et al.</i>	Kivelä <i>et al.</i>	Meng <i>et al.</i>	Butler <i>et al.</i>	Peeters <i>et al.</i>	Ricco <i>et al.</i>	Czumbel <i>et al.</i>
Yokota <i>et al.</i> (1)			1	1						
Yokota <i>et al.</i> (2)	1	1	1	1	1		1			
Zhang <i>et al.</i>						1				
Zheng <i>et al.</i>				1						
Zhu <i>et al.</i>		1								

Tableau 10. Motifs d'exclusion des essais inclus par les méta-analyses publiées.

Auteurs	Motif principal d'exclusion
Azzi <i>et al.</i> (88)	Technique RT-PCR différente entre les prélèvements salivaires et nasopharyngés (gènes viraux ciblés différents).
Azzi <i>et al.</i> (91)	Prélèvements nasopharyngés et salivaires non concomitants ; essai ne présentant pas directement de performance diagnostique de test salivaire (essai amalgamé avec d'autres par Zhu <i>et al.</i> (cf. ci-après)).
Bae <i>et al.</i> (92)	Effectif de sujets inclus insuffisant (n=4) ; publication retirée après rétractation des auteurs.
Braz-Silva <i>et al.</i> (93)	Prélèvement non conforme (aucun écouvillon nasopharyngé).
Byrne <i>et al.</i> (94)	Prélèvement non conforme (aucun écouvillon nasopharyngé).
Fang <i>et al.</i> (95)	Prélèvement non conforme (aucun écouvillon nasopharyngé).
Han <i>et al.</i> (96)	Effectif de sujets inclus insuffisant (n=12).
L'Helgouach <i>et al.</i> (97)	Technique de détection virale hors champ d'évaluation (test RT-LAMP appliqué aux prélèvements salivaires).
Rutgers <i>et al.</i> (98)	Document hors champ (n'est pas un essai publié).
Sakanashi <i>et al.</i> (99)	Effectif de sujets inclus insuffisant (n=12).
SoRelle <i>et al.</i> (100)	Technique de détection virale hors champ d'évaluation (test RT-LAMP appliqué aux prélèvements salivaires).
To <i>et al.</i> (101)	Effectif de sujets inclus insuffisant (n=12).
To <i>et al.</i> (102)	Prélèvement non conforme (aucun écouvillon nasopharyngé).
Tu <i>et al.</i> (103)	Prélèvement non conforme (pas de salive prélevée).
Vaz <i>et al.</i> (89)	Technique RT-PCR différente entre les prélèvements salivaires et nasopharyngés (gènes viraux ciblés différents).
Villar <i>et al.</i> (104)	Effectif de sujets inclus insuffisant (n=13).
Vogels <i>et al.</i> (105)	<ul style="list-style-type: none"> – 1^{ère} série de résultats (« <i>Clinical Validation with Paired Nasopharyngeal Swabs and Saliva</i> », n=37) : prélèvements salivaires et nasopharyngés non concomitants (« <i>Paired samples were collected a maximum 4 days apart</i> »). – 2^{nde} série de résultats (« <i>Asymptomatic Validation with Paired AN/OP Swabs and Saliva</i> ») : prélèvement non conforme (aucun écouvillon nasopharyngé).
Zhang <i>et al.</i> (106)	Prélèvement non conforme (aucun écouvillon nasopharyngé).
Zheng <i>et al.</i> (107)	Prélèvement non conforme (aucun écouvillon nasopharyngé).

Auteurs	Motif principal d'exclusion
Zhu <i>et al.</i> (108)	Publication hors champ car ne correspondant pas à un essai original (Zhu <i>et al.</i> ont additionné les résultats de 12 essais indépendants ayant été inclus ou exclus individuellement dans la présente méta-analyse).

Considérations spécifiques émises pour l'inclusion de certains essais

Caulley *et al.*, (32)

L'essai de Caulley *et al.* (n=1 939) a fait l'objet de considérations spécifiques et d'un choix d'inclusion débattu à plusieurs évaluateurs. Dans cet essai, les prélèvements salivaires et nasopharyngés ont en effet été traités par deux laboratoires différents n'ayant pas appliqué la même trousse RT-PCR, l'une ciblant le gène E (salive), l'autre ciblant les gènes N, E et RdRp (écouvillon nasopharyngé) ; cette différence de RT-PCR pourrait constituer un critère d'exclusion. Caulley *et al.* ont toutefois stipulé que leur comparaison entre les tests salivaires et nasopharyngés n'a pris en compte que les résultats observés pour le gène E⁴⁴ ; à ce titre, il a été *in fine* décidé d'inclure cet essai.

Babady *et al.*, (24)

Pour cet essai, seuls ont été pris en compte les résultats liés aux prélèvements salivaires (résultats des prélèvements conjoints par « *oral rinses* » non pris en compte, ce type de prélèvement n'étant pas ciblé par cette évaluation).

Becker *et al.*, (26)

Pour cet essai, seuls ont été pris en compte les résultats associés au groupe de sujets malades suivis qui sont les seuls pour lesquels les tests salivaires et nasopharyngés ont été analysés à partir d'une même trousse RT-PCR (trousse « *Helix PrimerDesign* » prise en compte, cette trousse étant la seule à avoir été appliquée pour l'ensemble des sujets de ce groupe).

Fernandez-Gonzalez *et al.*, (36)

Pour cet essai, seuls ont été pris en compte les résultats liés aux prélèvements salivaires (résultats des prélèvements conjoints par « *oropharyngeal washing* » non pris en compte, ce type de prélèvement n'étant pas ciblé par cette évaluation).

Goldfarb *et al.*, (39)

Pour cet essai, ont été pris en compte les résultats issus du « *laboratory developed test (LDT)* » afin d'avoir ainsi une même trousse RT-PCR appliquée aux prélèvements nasopharyngés et salivaires (« *NP LDT & saliva LDT table 1* »).

⁴⁴ Indications du protocole publié : "Since the performance of multi-target and single-target PCR assays adds some complexity and testing methods differed across laboratories, a direct comparison was performed of the target E gene with a cycle threshold value less than 37 in the saliva and standard swab samples"; indication présentée dans l'essai publié : "Of the 1939 paired swab and saliva samples analyzed (Figure), SARS-CoV-2 E gene was detected in 70 samples".

Kandel et al., (51)

L'essai de Kandel *et al.* a fait l'objet du même raisonnement que celui présenté ci-dessus pour Caulley *et al.* : les sept paires discordantes observées dans cet essai impliquaient en effet le gène viral E qui était ciblé par les deux trousse RT-PCR utilisées pour les prélèvements salivaires et nasopharyngés. Cet essai a été inclus à ce titre, après discussion spécifique à son sujet.

Mestdagh et al., (58)

Pour cet essai, ont été pris en compte les résultats des prélèvements nasopharyngés⁴⁵ et de salive simple⁴⁶ tous testés par une même technique de RT-PCR au sein du 1^{er} laboratoire (« SARS-CoV-2 RT-qPCR test lab 1 »).

Miller et al., (60)

Pour cet essai, et comme l'ont effectué Lisboa *et al.*, ont été pris en compte les résultats associés à la 1^{ère} technique d'extraction utilisée, cette technique ayant donné les mêmes résultats qu'elle ait été effectuée de manière manuelle ou automatisée (*MagMAX Viral/Pathogen Nucleic Acid Isolation Kit*).

Moreno-Contreras et al., (61)

Pour cet essai, et comme l'ont effectué Ibrahimi *et al.*, ont été pris en compte les résultats ayant systématiquement associé les écouvillonnages nasopharyngés et oropharyngés, les auteurs ayant stipulé que ces prélèvements étaient toujours conjointement positifs.

Nagura-Ikeda et al., (62)

Cet essai a été inclus après avoir identifié que les prélèvements salivaires avaient été réalisés le jour de l'isolement des sujets diagnostiqués infectés à partir d'un écouvillon nasopharyngé ou oropharyngé positif (concomitance ainsi admise des prélèvements salivaires et nasopharyngés). Les résultats extraits sont ceux issus du protocole standard de RT-PCR « recommandé à l'échelle nationale », considérant qu'ainsi les prélèvements nasopharyngés et salivaires ont été analysés à partir d'une même technique RT-PCR (Japon, « RT-qPCR LDT using the standard protocol »). Les résultats ainsi extraits concordent avec ceux rapportés par Ibrahimi *et al.*

Sahajpal et al., (70)

À l'image de la démarche de la méta-analyse de Lisboa *et al.*, seuls ont été pris en compte les résultats associés au 1^{er} groupe constitué (« protocol U ») ; le 2nd groupe, de moindre effectif, n'a en effet pas été constitué de manière prospective et il a reposé sur la reprise non justifiée d'une part seulement des prélèvements déjà analysés dans le 1^{er} groupe (conséquences : perte d'insu, risque de biais de sélection, problème posé par la prise en compte répétée des mêmes résultats).

⁴⁵ (1) « nasopharyngeal swab sample representing the standard comparator for SARS-CoV-2 diagnostic »

⁴⁶ (2) « a saliva sample collected through self-sampling with a commercial saliva spitting device ».

Sun *et al.*, (75)

Pour cet essai, ont été pris en compte les résultats des 20 paires de prélèvements nasopharyngés et salivaires collectés en même temps (« *Clinical evaluation of paired NPS and saliva samples* »).

Wyllie *et al.*, (82)

Pour cet essai, et comme l'ont effectué Lisboa *et al.* et Ibrahim *et al.*, ont été pris en compte les résultats issus des prélèvements du groupe « *inpatients* » ; les résultats associés à la cohorte de personnels soignants ayant procédé à des auto-prélèvements n'ont pas été extraits, s'agissant là d'une pratique non ciblée par cette évaluation.

Yokota *et al.*, (86)

L'essai de Yokota *et al.* a constitué deux groupes, l'un de sujets contacts⁴⁷, l'autre de dépistage mené à l'aéroport. Les écouvillons nasopharyngés du groupe « *sujets contacts* » ont été exclusivement analysés à l'aide d'une technique RT-PCR alors que ceux du groupe « *aéroport* » ont été analysés de manière indifférenciée par technique RT-PCR ou RT-LAMP, cette dernière n'étant pas ciblée par cette évaluation. Il a de ce fait été décidé de ne tenir compte que des résultats du groupe « *sujets contacts* » qui regroupent, au demeurant, la quasi-totalité des tests positifs recensés par Yokota *et al.*.

⁴⁷ La figure 4a publiée dans l'article compare 45 résultats positifs par une même technique RT-PCR entre les prélèvements salivaires et nasopharyngés.

Annexe 2. Modalités d'extraction des résultats de chaque essai

Résultats diagnostiques à extraire pour chaque essai inclus

	Test RT-PCR nasopharyngé +	Tests RT-PCR nasopharyngé -	
Test RT-PCR salivaire +	a_i	c_i	Y_i
Test RT-PCR salivaire -	b_i	d_i	
	X_i		

Pour chaque essai « i », les effectifs a_i , b_i , c_i et d_i ont été extraits.

Formalisation de l'extraction des résultats d'essais à partir de la méta-analyse de Lisboa *et al.* (6)

Pour chaque essai « i », Lisboa *et al.* ont publié :

- le total de tests nasopharyngés positifs défini par : $X_i = a_i + b_i$
- le total de tests salivaires positifs défini par : $Y_i = a_i + c_i$
- et le total de tests positifs à l'un ou l'autre de ces prélèvements défini par : $Z_i = a_i + b_i + c_i$

Les effectifs recherchés sous-jacents ont alors été reconstitués comme suit :

- $a_i = X_i + Y_i - Z_i = (a_i + b_i) + (a_i + c_i) - (a_i + b_i + c_i)$
- $b_i = X_i - a_i$
- $c_i = Y_i - a_i$

Cette démarche a conduit à constater neuf inversions de résultats d'essais dans la méta-analyse principale présentée par Lisboa *et al.* (cf. figure publiée dans le corps de l'article) :

- les résultats associés à Aita *et al.* (21) correspondent à ceux de Altawalah *et al.* (23) ;
- les résultats associés à Altawalah *et al.* (23) correspondent à ceux de Binder *et al.* (29) ;
- les résultats associés à Barat *et al.* (25) correspondent à ceux de Aita *et al.* (21) ;
- les résultats associés à Binder *et al.* (29) correspondent à ceux de Caulley *et al.* (32) ;
- les résultats associés à Caulley *et al.* (32) correspondent à ceux de Kojima *et al.* (52) ;
- les résultats associés à Kojima *et al.* (52) correspondent à ceux de Procop *et al.* (66) ;
- les résultats associés à Procop *et al.* (66) correspondent à ceux de Senok *et al.* (72) ;
- les résultats associés à Senok *et al.* (72) correspondent à ceux de Yokota *et al.* (86) ;
- les résultats associés à Yokota *et al.* (86) correspondent à ceux de Barat *et al.* (25).

Ces inversions n'ont pas été identifiées dans les analyses en sous-groupe présentées par Lisboa *et al.* (vérification faite en se référant à la méta-analyse d'Ibrahimi *et al.* et en consultant les publications originales).

Formalisation de l'extraction des résultats d'essais à partir de la méta-analyse d'Ibrahimi *et al.* (5)

Cette méta-analyse a directement publié les effectifs a_i , b_i , c_i , et d_i , qu'elle a extraits de chaque essai.

Divergences de résultats extraits entre les méta-analyses externes analysées

Durant extraction et sur les 25 essais communs aux méta-analyses d'Ibrahimi *et al.* et de Lisboa *et al.*, huit divergences de résultats d'essais ont été constatés ; les essais *princeps* ont de ce fait été spécifiquement reconsultés afin de résoudre cette divergence et certifier l'exactitude des résultats colligés dans la présente évaluation :

- pour quatre essais, les extractions correctes se sont révélées être celles produites par Ibrahimi *et al.* (Barat *et al.* (25) ; Caulley *et al.* (32) ; Iwasaki *et al.* (48) ; Yee *et al.* (83)) ;
- pour trois essais, les extractions correctes se sont révélées être celles produites par Lisboa *et al.* (Aita *et al.* (21) ; McCormick-Baw *et al.* (57) ; Yokota⁴⁸ *et al.* (86)) ;
- pour le dernier essai, conduit par Wyllie *et al.* (82), la HAS a réanalysé les résultats bruts publiés en annexe par les auteurs en y appliquant les critères de positivité prévus au protocole (« *Samples were classified as positive for SARS-CoV-2 when both N1 and N2 primer-probe sets were detected <38 CT* ») et en considérant, pour chaque sujet, uniquement la 1^{ère} paire de tests obtenus durant leur suivi ; cette vérification a permis de constater une différence de résultats marginale vis-à-vis d'Ibrahimi *et al.* (une valeur manquante) ; une différence marquée vis-à-vis de Lisboa *et al.* a en revanche été constatée, ces auteurs ayant fait le choix de tenir compte des tests répétés chez certains sujets dans des proportions non équilibrées (97 tests pris en compte pour 70 sujets inclus).

Autres corrections apportées et décisions spécifiques d'extraction

Essai de Chau *et al.* (33) : la formulation publiée par Chau *et al.* a contraint à reconstituer les effectifs des 27 paires de tests salivaires et nasopharyngés recensées par cet essai ; la méta-analyse d'Ibrahimi *et al.* a associé cet essai à aucune paire de résultats « (salive -) (nasopharyngé +) » ; les éléments publiés ont toutefois conduit à aboutir à une autre reconstitution ; seize des 27 sujets inclus par Chau *et al.* étaient en effet symptomatiques, 13 d'entre eux présentant un test salivaire négatif⁴⁹ ; Chau *et al.* ont précisé en parallèle que tous les sujets symptomatiques présentaient un test nasopharyngé positif⁵⁰ ; les 27 paires de tests salivaires et nasopharyngés réunis comprenaient donc au moins trois paires de résultats « (salive -) (nasopharyngé +) » ; en conséquence, les résultats d'Ibrahimi *et al.* ont été corrigés pour tenir compte de ces trois paires de résultats.

Essai de Goldfarb *et al.* (39) : les résultats extraits par Lisboa *et al.* ont été corrigés à partir du tableau 1 publié par les auteurs afin de ne tenir compte que des paires de tests nasopharyngés et

⁴⁸ "Mass screening of asymptomatic persons for SARS-CoV-2 using saliva".

⁴⁹ "SARS-CoV-2 RNA was detected in 20 of 27 (74 %) available saliva samples: 7 of 11 (64 %) in the asymptomatic group and 13 of 16 (81 %) in the symptomatic group".

⁵⁰ "Compared with symptomatic patients, those with asymptomatic infection were less likely to have detectable SARS-CoV-2 in NTS samples collected at enrolment (8/13 [62 %] vs 17/17 [100 %]; $P = .02$)".

salivaires analysées à partir d'une même technique (n=30, « *NP Swab (LDT)* » et « *Saliva (LDT)* » ; démarche ayant conduit à exclure huit paires de résultats négatifs pris en compte par Lisboa *et al.*).

Essai de Mestdagh *et al.* (58) : les résultats de cet essai ont été reconstitués à partir des indications mentionnées par les auteurs, qui ont notamment fait état d'un taux de « faux-positifs » de tests salivaires de 0,267 pour un effectif de paires concordantes positives salivaires et nasopharyngées égal à 33.

Essai de Teo *et al.* (76) : les résultats de cet essai ont été reconstitués à partir des données présentées dans le tableau 2 publié par les auteurs, en additionnant les résultats issus des sujets symptomatiques et asymptomatiques et en considérant uniquement les résultats obtenus à partir d'une même technique RT-PCR (« *Concordance of results among NP swabs (CDCLDT), SN swabs (CDC-LDT), and saliva (CDCLDT), n (%)* »).

Essai de Ranoa *et al.* (67) : cet essai a rapporté un résultat faux-négatif de test salivaire, ce test ayant été répété pour donner lieu à un second résultat positif ; Lisboa *et al.* ont considéré dans leur extraction qu'il n'y avait eu aucun faux-négatif de prélèvement salivaire dans cet essai ; un autre raisonnement a été appliqué pour la présente méta-analyse ; considérant en effet qu'en pratique, le test salivaire est prévu pour être unique (et non répété), il a été décidé de tenir compte de ce faux-négatif isolé, ce qui a amené à corriger l'extraction rapportée par Lisboa *et al.* pour cet essai.

Annexe 3. Méthode d'analyse des risques de biais des essais inclus

- Conformément aux recommandations internationales en vigueur, les risques de biais des essais inclus ont été évalués en adaptant la grille du QUADAS 2⁵¹ (17) au contexte de définition du statut virologique SARS-CoV-2 par RT-PCR sur prélèvements salivaires et nasopharyngés (PRISMA-DTA (2), Cochrane (16)).
- 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 11) ; l'application de ces critères a alors permis de qualifier le risque de biais de chaque essai de faible, d'incertain ou d'élevé⁵² (Tableau 12).

Tableau 11. Critères de jugement des risques de biais des essais sélectionnés.

Domaine 1 : sélection des sujets	
Q1/ Le processus de sélection des sujets a-t-il pu introduire un biais ?	Risque de biais : <ul style="list-style-type: none">- faible : inclusion consécutive de sujets selon des critères prévus au protocole et indépendants de la positivité/négativité des tests nasopharyngés et/ou salivaires ;- élevé : inclusion de plus de 10 % des sujets en fonction de résultats connus de tests nasopharyngés et/ou salivaires ;- incertain : autres cas de figures ou critère non renseigné.
Domaine 2 : interprétation du test RT-PCR sur prélèvement salivaire	
Q2/ La positivité des tests RT-PCR salivaires a-t-elle été affirmée à partir de critères explicites ?	Risque de biais : <ul style="list-style-type: none">- faible : positivité des tests RT-PCR salivaires affirmée à partir d'un seuil de Ct et d'un nombre minimal et de type de gènes viraux concernés précisés dans la publication ;- élevé : critères de positivité des tests RT-PCR salivaires (Ct, gènes viraux) optimisés <i>a posteriori</i> en fonction des observations réunies ;- incertain : autres cas de figures ou critères de positivité non renseignés.
Domaine 3 : interprétation du test RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé	
Q3/ Les sujets pris en compte dans les estimations diagnostiques ont-ils tous fait l'objet d'un écouvillonnage nasopharyngé ?	Risque de biais : <ul style="list-style-type: none">- faible : sujets inclus dans les estimations diagnostiques ayant tous fait l'objet d'un écouvillonnage nasopharyngé ;- élevé : majorité de sujets inclus dans les estimations diagnostiques n'ayant pas fait l'objet d'un écouvillonnage nasopharyngé ;- incertain : autres cas de figures ou critère non renseigné.
Q4/ La positivité des tests RT-PCR nasopharyngés a-t-elle été affirmée à partir de critères explicites ?	Risque de biais : <ul style="list-style-type: none">- faible : positivité des tests RT-PCR nasopharyngés affirmée à partir d'un seuil de Ct et d'un nombre minimal et de type de gènes viraux concernés précisés dans la publication ;- élevé : critères de positivité des tests RT-PCR salivaires (Ct, gènes viraux) optimisés <i>a posteriori</i> en fonction des observations réunies ;- incertain : autres cas de figures ou critères de positivité non renseignés.

⁵¹ QUADAS: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies.

⁵² Le risque de biais d'un essai correspond au risque le plus élevé observé au sein des quatre domaines évalués.

Domaine 4 : processus de comparaison diagnostique

Q5/ La positivité des tests RT-PCR salivaires et nasopharyngés a-t-elle été affirmée à partir de critères identiques ?

Risque de biais :

- **faible** : critères de positivité pris en compte (seuil de Ct, nombre et type de gènes viraux ciblés) identiques entre tests salivaires et nasopharyngés ;
- **élevé** : critères de positivité différents entre tests salivaires et nasopharyngés ;
- **incertain** : autres cas de figures ou critère non renseigné.

Q6/ Les comparaisons diagnostiques réalisées ont-elles pris en compte tous les résultats disponibles ?

Risque de biais :

- **faible** : résultats de concordance positive des tests nasopharyngés et salivaires ayant pris en compte tous les sujets ayant eu un double prélèvement de ce type ;
- **élevé** : résultats de concordance positive des tests nasopharyngés et salivaires ayant exclu plus de 20 % des sujets ayant eu un double prélèvement ;
- **incertain** : Autres cas de figures ou critère non renseigné.

Tableau 12. Niveau de risque de biais exprimé par domaine et globalement pour chaque essai.

Symboles utilisés : , risque faible / , risque incertain / , risque élevé.

	Domaine concerné du QUADAS-2				RISQUE de BIAIS de l'ESSAI
	1	2	3	4	
AbdulRahman <i>et al.</i>					
Aita <i>et al.</i>					
Akgun Dogan <i>et al.</i>					
Altawalah <i>et al.</i>					
Babady <i>et al.</i>					
Barat <i>et al.</i>					
Becker <i>et al.</i>					
Berenger <i>et al.</i>					
Bhattacharya <i>et al.</i>					
Binder <i>et al.</i>					
Borghi <i>et al.</i>					
Cassinari <i>et al.</i>					
Caulley <i>et al.</i>					
Chau <i>et al.</i>					
Chen <i>et al.</i>					
Costa <i>et al.</i>					
Fernández-González <i>et al.</i>					
Fernandez-Pittol <i>et al.</i>					
Gavars <i>et al.</i>					
Goldfarb <i>et al.</i>					
Güclü <i>et al.</i>					
Griesemer <i>et al.</i>					
Hamilton <i>et al.</i>					
Hanege <i>et al.</i>					

	Domaine concerné du QUADAS-2				RISQUE de BIAIS de l'ESSAI
	1	2	3	4	
Hanson <i>et al.</i>	?	✓	✓	?	?
Hasanoglu <i>et al.</i>	?	✓	?	?	?
Huber <i>et al.</i>	?	✓	✓	?	?
Iwasaki <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
Jamal <i>et al.</i> (1)	✓	?	?	?	?
Jamal <i>et al.</i> (2)	✓	✓	?	?	?
Kandel <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
Kojima <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
Ku <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
Landry <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
Leung <i>et al.</i>	✗	?	?	?	✗
Matic <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
McCormick-Baw <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
Mestdagh <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
Migueres <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
Miller <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
Moreno-Contreras <i>et al.</i>	?	✓	✓	?	?
Nagura-Ikeda <i>et al.</i>	✗	✓	?	?	✗
Nacher <i>et al.</i>	✓	✓	✓	✓	✓
Otto <i>et al.</i>	✓	?	?	✓	?
Pasomsub <i>et al.</i>	✓	✓	?	✓	?
Procop <i>et al.</i>	✓	✓	✓	✓	✓
Ranoa <i>et al.</i>	?	✓	✓	✓	?
Rao <i>et al.</i> (1)	?	✓	✓	✓	?
Rao <i>et al.</i> (2)	?	✓	?	✗	✗

	Domaine concerné du QUADAS-2				RISQUE de BIAIS de l'ESSAI
	1	2	3	4	
Sahajpal <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
Schwob <i>et al.</i>	✓	?	?	?	?
Senok <i>et al.</i>	?	✓	✓	?	?
Skolimowska <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
Sui <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
Sun <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
Teo <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
Torres <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
Trobajo <i>et al.</i>	?	?	?	?	?
Uwanimo <i>et al.</i>	?	✓	✓	?	?
Williams <i>et al.</i>	✗	?	?	?	✗
Wong <i>et al.</i>	✗	✓	?	?	✗
Wyllie <i>et al.</i>	✓	✓	✓	✓	✓
Yee <i>et al.</i>	✓	✓	✓	✓	✓
Yokota <i>et al.</i> (1)	?	?	?	?	?
Yokota <i>et al.</i> (2)	✓	?	?	?	?

Annexe 4. Analyses en sous-groupes

Tableau 13. Réparation des essais inclus au sein des quatre sous-groupes constitués.

	Sous-groupe 1	Sous-groupe 2	Sous-groupe 3	Sous-groupe 4
AbdulRahman <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive simple	pratique cible
Aita <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Akgun Dogan <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive simple	pratique cible
Altawalah <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive enrichie	autre
Babady <i>et al.</i>	mélange	autre	salive enrichie	autre
Barat <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Becker <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Berenger <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Bhattacharya <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive simple	pratique cible
Binder <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Borghi <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Cassinari <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Caulley <i>et al.</i>	mélange	autre	salive simple	autre
Chau <i>et al.</i>	mélange	≥ 2 gènes	salive simple	autre
Chen <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive enrichie	autre
Costa <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Fernández-González <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Fernandez-Pittol <i>et al.</i>	mélange	autre	salive enrichie	autre
Gavars <i>et al.</i>	mélange	≥ 2 gènes	salive simple	autre
Goldfarb <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive simple	pratique cible
Güclü <i>et al.</i>	mélange	autre	salive simple	autre
Griesemer <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Hamilton <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive simple	pratique cible
Hanege <i>et al.</i>	mélange	autre	salive simple	autre
Hanson <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Hasanoglu <i>et al.</i>	mélange	autre	salive simple	autre
Huber <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive enrichie	autre
Iwasaki <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Jamal <i>et al.</i> (1)	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive simple	pratique cible
Jamal <i>et al.</i> (2)	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive simple	pratique cible
Kandel <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Kojima <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive enrichie	autre
Ku <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive enrichie	autre

	Sous-groupe 1	Sous-groupe 2	Sous-groupe 3	Sous-groupe 4
Landry <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Leung <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive enrichie	autre
Matic <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
McCormick-Baw <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive simple	pratique cible
Mestdagh <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Migueres <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Miller <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Moreno-Contreras <i>et al.</i>	mélange	autre	salive simple	autre
Nagura-Ikeda <i>et al.</i>	mélange	autre	salive simple	autre
Nacher <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive enrichie	autre
Otto <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive enrichie	autre
Pasomsub <i>et al.</i>	mélange	≥ 2 gènes	salive simple	autre
Procop <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive enrichie	autre
Ranoa <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive simple	pratique cible
Rao <i>et al.</i> (1)	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive enrichie	autre
Rao <i>et al.</i> (2)	mélange	≥ 2 gènes	salive enrichie	autre
Sahajpal <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive simple	pratique cible
Schwob <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	exclue	autre
Senok <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive simple	pratique cible
Skolimowska <i>et al.</i>	mélange	autre	salive simple	autre
Sui <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive simple	pratique cible
Sun <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive simple	pratique cible
Teo <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive enrichie	autre
Torres <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Trobajo <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Uwanimo <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Williams <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Wong <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive enrichie	autre
Wyllie <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Yee <i>et al.</i>	nasopharyngé seul	≥ 2 gènes	salive simple	pratique cible
Yokota <i>et al.</i> (1)	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre
Yokota <i>et al.</i> (2)	nasopharyngé seul	autre	salive simple	autre

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Revue rapide sur les tests RT-PCR SARS-CoV-2 sur prélèvement salivaire. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3222428/fr/revue-rapide-sur-les-tests-rt-pcr-sars-cov-2-sur-prelevement-salivaire
2. McInnes MDF, Moher D, Thoms 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.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.19163>
3. Société française de Microbiologie. Avis du 25 septembre 2020 relatif à l'interprétation de la valeur de Ct (estimation de la charge virale) obtenue en cas de RT-PCR SARS-CoV-2 positive sur les prélèvements cliniques réalisés à des fins diagnostiques ou de dépistage. Paris: SFM; 2021.
<https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/10/Avis-SFM-valeur-Ct-excre%CC%81tion-virale--Version-Finale-07102020-V3.pdf>
4. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la stratégie de prise en charge des personnes suivant l'interprétation du niveau de répllication virale par technique de RT-PCR SARS-CoV-2 ainsi que la pertinence du prélèvement nasal pour RT-PCR SARS-CoV-2 [21 novembre 2020]. Paris: HCSP; 2020.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=963>
5. Ibrahim N, Delaunay-Moisan A, Hill C, Rupprecht JF, Thuret JY, Chaltiel D, *et al.* Screening for SARS-CoV-2 by RT-PCR: saliva or nasopharyngeal swab? Systematic review and meta-analysis [En cours de publication]. 2021.
6. 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.
<http://dx.doi.org/10.7326/m20-6569>
7. 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 Intern Med* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.8876>
8. 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.
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.19.21250094> %J medRxiv
9. Lee RA, Herigon JC, Benedetti A, Pollock NR, Denkinger CM. Performance of saliva, oropharyngeal swabs, and nasal swabs for SARS-CoV-2 Molecular detection: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.02881-20>
10. Kivelä JM, Jarva H, Lappalainen M, Kurkela S. Saliva-based testing for diagnosis of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *J Med Virol* 2020.
<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26613>
11. 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. *J Med Virol* 2020.
<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26627>
12. 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.
<http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.05.20168716>
13. 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* 2020;91(3):e2020025.
<http://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i3.10020>
14. 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. *Front Med* 2020;7:465.
<http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00465>
15. Czumbel LM, Kiss S, Farkas N, Mandel I, Hegyi AE, Nagy AK, *et al.* Saliva as a candidate for COVID-19 Diagnostic testing: A meta-analysis. *medRxiv* 2020:2020.05.26.20112565.
<http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.26.20112565>
16. 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.s3.amazonaws.com/files/public/uploads/ch09_Oct09.pdf
17. 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. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
18. 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.
19. 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.
20. AbdulRahman A, AlBastaki A, AlAwadhi A, Alwazaan A, AlQahtani M. Diagnostic and monitoring utilities of saliva for SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020:2020.12.07.20244681.
<http://dx.doi.org/10.1101/2020.12.07.20244681>
21. Aita A, Basso D, Cattelan AM, Fioretto P, Navaglia F, Barbaro F, *et al.* SARS-CoV-2 identification and IgA antibodies in saliva: One sample two tests approach for diagnosis. *Clin Chim Acta* 2020;510:717-22.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2020.09.018>

22. Akgun Dogan O, Kose B, Agaoglu NB, Yildiz J, Alkurt G, Kendir Demirkol Y, *et al.* Does sampling saliva increase detection of SARS-CoV-2 by RT-PCR? Comparing saliva with oro-nasopharyngeal swabs. medRxiv 2020:2020.07.26.20158618. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.07.26.20158618>
23. Altawalah H, AlHuraish F, Alkandari WA, Ezzikouri S. Saliva specimens for detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in Kuwait: A cross-sectional study. J Clin Virol 2020;132:104652. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104652>
24. Babady NE, McMillen T, Jani K, Viale A, Robilotti EV, Aslam A, *et al.* Performance of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 real-time rt-pcr tests on oral rinses and saliva samples. J Mol Diagn 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.10.018>
25. Barat B, Das S, De Giorgi V, Henderson DK, Kopka S, Lau AF, *et al.* Pooled saliva specimens for SARS-CoV-2 testing. J Clin Microbiol 2020. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02486-20>
26. Becker D, Sandoval E, Amin A, De Hoff P, Diets A, Leonetti N, *et al.* Saliva is less sensitive than nasopharyngeal swabs for COVID-19 detection in the community setting. medRxiv 2020:2020.05.11.20092338. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.11.20092338>
27. Berenger BM, Conly JM, Fonseca K, Hu J, Louie T, Schneider AR, *et al.* Saliva collected in universal transport media is an effective, simple and high-volume amenable method to detect SARS-CoV-2. Clin Microbiol Infect 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.035>
28. Bhattacharya D, Parai D, Rout UK, Dash P, Nanda RR, Dash GC, *et al.* Saliva for diagnosis of SARS-CoV-2: first report from India. J Med Virol 2020.
29. Binder RA, Alarja NA, Robie ER, Kochev KE, Xiu L, Rocha-Melogni L, *et al.* Environmental and aerosolized severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 among hospitalized coronavirus disease 2019 patients. J Infect Dis 2020;222(11):1798-806. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa575>
30. Borghi E, Massa V, Carmagnola D, Dellavia C, Parodi C, Ottaviano E, *et al.* Saliva sampling for chasing SARS-CoV-2: A game-changing strategy. Pharmacol Res 2020:105380. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105380>
31. Cassinari K, Alessandri E, Chambon P, Charbonnier F, Gracias S, Beaussire L, *et al.* Assessment of multiplex digital droplet RT-PCR as an accurate diagnosis tool for SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swabs and saliva samples. medRxiv 2020:2020.08.02.20166694. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.02.20166694>
32. Caulley L, Corsten M, Eapen L, Whelan J, Angel JB, Antonation K, *et al.* Salivary detection of COVID-19. Ann Intern Med 2020. <http://dx.doi.org/10.7326/m20-4738>
33. Chau NVV, Thanh Lam V, Thanh Dung N, Yen LM, Minh NNQ, Hung LM, *et al.* The natural history and transmission potential of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Clin Infect Dis 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa711>
34. Chen JH, Yip CC, Poon RW, Chan KH, Cheng VC, Hung IF, *et al.* Evaluating the use of posterior oropharyngeal saliva in a point-of-care assay for the detection of SARS-CoV-2. Emerg Microbes Infect 2020;9(1):1356-9. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1775133>
35. Costa MM, Benoit N, Dormoi J, Amalvict R, Gomez N, Tissot-Dupont H, *et al.* Saliva, a relevant alternative sample for SARS-CoV2 detection. medRxiv 2020:2020.11.27.20239608. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.11.27.20239608>
36. Fernández-González M, Agulló V, de la Rica A, Infante A, Carvajal M, García JA, *et al.* Performance of saliva specimens for the molecular detection of SARS-CoV-2 in the community setting: does sample collection method matter? J Clin Microbiol 2021. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.03033-20>
37. Fernandez-Pittol M, Hirtado JC, Moreno-Garcia E, Rubio E, Navarra M, Valiente M, *et al.* Assessment of the use and quick preparation of saliva for rapid microbiological diagnosis of COVID-19 bioRxiv 2020. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.06.25.172734>
38. Gavars D, Gavars M, Perminov D, Stasulans J, Stana J, Metla Z, *et al.* Saliva as a testing sample for SARS-CoV-2 detection by RT-PCR in low prevalence community settings. medRxiv 2020:2020.10.20.20216127. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.10.20.20216127>
39. Goldfarb DM, Tilley P, Al-Rawahi GN, Srigley J, Ford G, Pedersen H, *et al.* Self-collected saline gargle samples as an alternative to healthcare worker collected nasopharyngeal swabs for COVID-19 diagnosis in outpatients. medRxiv 2020:2020.09.13.20188334. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.09.13.20188334> %J medRxiv
40. Güçlü E, Koroglu M, Yürümez Y, Toptan H, Kose E, Güneysu F, *et al.* Comparison of saliva and oro-nasopharyngeal swab sample in the molecular diagnosis of COVID-19. Rev Assoc Med Bras 2020;66(8):1116-21. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.8.1116>
41. Griesemer SB, Van Slyke G, Ehrbar D, Strle K, Yildirim T, Centurioni DA, *et al.* Evaluation of specimen types and saliva stabilization solutions for SARS-CoV-2 testing. medRxiv 2020:2020.06.16.20133041. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.16.20133041>
42. Hamilton JR, Stahl EC, Tsuchida CA, Lin-Shiao E, Tsui CK, Pestal K, *et al.* Robotic RNA extraction for SARS-CoV-2 surveillance using saliva samples. medRxiv 2021:2021.01.10.21249151. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.10.21249151>
43. Hanege FM, Kocoglu E, Kalcioğlu MT, Celik S, Cag Y, Esen F, *et al.* SARS-CoV-2 presence in the saliva, tears and cerumen of COVID-19 patients. The Laryngoscope 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/lary.29218>
44. Hanson KE, Barker AP, Hillyard D, Gilmore N, Barrett JW, Orlandi RR, *et al.* Self-collected anterior nasal and saliva specimens versus healthcare worker-collected nasopharyngeal swabs for the molecular detection of SARS-CoV-2. medRxiv 2020:2020.07.17.20155754. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.07.17.20155754>
45. Hanson KE, Barker AP, Hillyard DR, Gilmore N, Barrett JW, Orlandi RR, *et al.* Self-collected anterior nasal and saliva specimens versus healthcare worker-collected nasopharyngeal swabs for the molecular detection of SARS-CoV-2. J Clin Microbiol 2020. <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01824-20>
46. Hasanoglu I, Korukluoglu G, Asilturk D, Cosgun Y, Kalem AK, Altas AB, *et al.* Higher viral loads in

asymptomatic COVID-19 patients might be the invisible part of the iceberg. *Infection* 2020;1-10.

<http://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01548-8>

47. Huber M, Schreiber PW, Scheier T, Audigé A, Buonomano R, Rudiger A, *et al.* Large parallel screen of saliva and nasopharyngeal swabs in a test center setting proofs utility of saliva as alternate specimen for SARS-CoV-2 detection by RT-PCR. *medRxiv* 2020:2020.12.01.20241778.

<http://dx.doi.org/10.1101/2020.12.01.20241778>

48. Iwasaki S, Fujisawa S, Nakakubo S, Kamada K, Yamashita Y, Fukumoto T, *et al.* Comparison of SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab and saliva. *J Infect* 2020;81(2):e145-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.071>

49. Jamal AJ, Mozafarihashjin M, Coomes E, Powis J, Li AX, Paterson A, *et al.* Sensitivity of nasopharyngeal swabs and saliva for the detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa848>

50. Jamal AJ, Mozafarihashjin M, Coomes E, Anceva-Sami S, Barati S, Crowl G, *et al.* Sensitivity of mid-turbinate versus nasopharyngeal swabs for the detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020:1-15.

<http://dx.doi.org/10.1017/ice.2020.1326>

51. Kandel C, Zheng J, McCreedy J, Serbanescu MA, Racher H, Desaulnier M, *et al.* Detection of SARS-CoV-2 from saliva as compared to nasopharyngeal swabs in outpatients. *Viruses* 2020;12(11).

<http://dx.doi.org/10.3390/v12111314>

52. Kojima N, Turner F, Slepnev V, Bacelar A, Deming L, Kodeboyina S, *et al.* Self-collected oral fluid and nasal swab specimens demonstrate comparable sensitivity to clinician-collected nasopharyngeal swab specimens for the detection of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1589>

53. Ku CW, Durai S, Kwan JQT, Loy SL, Erwin C, Ko KKK, *et al.* Validation of self-collected buccal swab and saliva as a diagnostic tool for COVID-19. *Int J Infect Dis* 2021.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.080>

54. Landry ML, Criscuolo J, Peaper DR. Challenges in use of saliva for detection of SARS CoV-2 RNA in symptomatic outpatients. *J Clin Virol* 2020;130:104567.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104567>

55. Leung EC, Chow VC, Lee MK, Lai RW. Deep throat saliva as an alternative diagnostic specimen type for the detection of SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26258>

56. Matic N, Stefanovic A, Leung V, Lawson T, Ritchie G, Li L, *et al.* Practical challenges to the clinical implementation of saliva for SARS-CoV-2 detection. *medRxiv* 2020:2020.08.27.20170589.

<http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.27.20170589>

57. McCormick-Baw C, Morgan K, Gaffney D, Cazares Y, Jaworski K, Byrd A, *et al.* Saliva as an alternate specimen source for detection of SARS-CoV-2 in symptomatic patients using cepheid xpert xpress SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol* 2020;58(8).

<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01109-20>

58. Mestdagh P, Gillard M, Arbyn M, Pirnay J-P, Poels J, Hellemans J, *et al.* Evaluation of saliva sampling procedures

for SARS-CoV-2 diagnostics reveals differential sensitivity and association with viral load. *medRxiv* 2020:2020.10.06.20207902.

<http://dx.doi.org/10.1101/2020.10.06.20207902> %J medRxiv

59. Miguères M, Mengelle C, Dimeglio C, Didier A, Alvarez M, Delobel P, *et al.* Saliva sampling for diagnosing SARS-CoV-2 infections in symptomatic patients and asymptomatic carriers. *J Clin Virol* 2020;130:104580.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104580>

60. Miller M, Jansen M, Bisignano A, Mahoney S, Wechsberg C, Albanese N, *et al.* Validation of a self-administrable, saliva-based RT-qPCR test detecting SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020:2020.06.05.20122721.

<http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.05.20122721>

61. Moreno-Contreras J, Espinoza MA, Sandoval-Jaime C, Cantú-Cuevas MA, Barón-Olivares H, Ortiz-Orozco OD, *et al.* Saliva sampling and its direct lysis, an excellent option to increase the number of SARS-CoV-2 diagnostic tests in settings with supply shortages. *J Clin Microbiol* 2020;58(10).

<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01659-20>

62. Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, *et al.* Clinical evaluation of self-collected saliva by RT-qPCR, direct RT-qPCR, RT-LAMP, and a rapid antigen test to diagnose COVID-19. *J Clin Microbiol* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01438-20>

63. Nacher M, Demar M. Prospective comparison of saliva and nasopharyngeal swab sampling for mass screening for COVID-19. *medRxiv* 2020:2020.09.23.20150961.

<http://dx.doi.org/10.1101/2020.09.23.20150961> %J medRxiv

64. Otto MP, Darles C, Valero E, Benner P, Dutasta F, Janvier F. Posterior oropharyngeal saliva for the detection of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1181>

65. Pasomsub E, Watcharananan SP, Boonyawat K, Janchompoo P, Wongtabtim G, Suksuwan W, *et al.* Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.001>

66. Procop GW, Shrestha NK, Vogel S, Van Sickle K, Harrington S, Rhoads DD, *et al.* A direct comparison of enhanced saliva to nasopharyngeal swab for the detection of SARS-CoV-2 in symptomatic patients. *J Clin Microbiol* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.01946-20>

67. Ranoa DRE, Holland RL, Alnaji FG, Green KJ, Wang L, Brooke CB, *et al.* Saliva-based molecular testing for SARS-CoV-2 that bypasses RNA extraction. *bioRxiv* 2020:2020.06.18.159434.

<http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.18.159434> %J bioRxiv

68. Rao M, Rashid FA, Sabri F, Jamil NN, Zain R, Hashim R, *et al.* Comparing nasopharyngeal swab and early morning saliva for the identification of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis* 2020.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1156>

69. Rao M, Rashid FA, Sabri F, Jamil NN, Seradja V, Abdullah NA, *et al.* COVID-19 screening test by using random oropharyngeal saliva. *J Med Virol* 2021.

<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26773>

70. Sahajpal NS, Mondal AK, Ananth S, Njau A, Ahluwalia P, Chaubey A, *et al.* SalivaAll: clinical validation of a sensitive test for saliva collected in healthcare and

community settings with pooling utility for SARS-CoV-2 mass surveillance. medRxiv 2020:2020.08.26.20182816. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.26.20182816>

71. Schwob JM, Miauton A, Petrovic D, Perdrix J, Senn N, Jaton K, *et al.* Antigen rapid tests, nasopharyngeal PCR and saliva PCR to detect SARS-CoV-2: a prospective comparative clinical trial. medRxiv 2020:2020.11.23.20237057. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.11.23.20237057> %J medRxiv

72. Senok A, Alsuwaidi H, Atrah Y, Al Ayedi O, Al Zahid J, Han A, *et al.* Saliva as an alternative specimen for molecular COVID-19 testing in community settings and population-based screening. Infect Drug Resist 2020;13:3393-9. <http://dx.doi.org/10.2147/idr.S275152>

73. Skolimowska K, Rayment M, Jones R, Madona P, Moore LS, Randell P. Non-invasive saliva specimens for the diagnosis of COVID-19: caution in mild outpatient cohorts with low prevalence. Clin Microbiol Infect 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.015>

74. Sui Z, Zhang Y, Tu S, Xie J, Huang W, Peng T, *et al.* Evaluation of saliva as an alternative diagnostic specimen source for SARS-CoV-2 detection by RT-dPCR. J Infect 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.11.023>

75. Sun Q, Li J, Ren H, Pastor L, Loginova Y, Madej R, *et al.* Saliva as a testing specimen with or without pooling for SARS-CoV-2 detection by multiplex RT-PCR test. medRxiv 2020:2020.10.27.20219196. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.10.27.20219196> %J medRxiv

76. Teo AKJ, Choudhury Y, Tan IB, Cher CY, Chew SH, Wan ZY, *et al.* Validation of Saliva and Self-Administered Nasal Swabs for COVID-19 Testing. medRxiv 2020:2020.08.13.20173807. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.13.20173807>

77. Torres M, Collins K, Corbit M, Ramirez M, Winters CR, Katz L, *et al.* Comparison of saliva and nasopharyngeal swab SARS-CoV-2 RT-qPCR testing in a community setting. J Infect 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.11.015>

78. Trobajo-Sanmartín C, Adelantado M, Navascués A, Guembe MJ, Rodrigo-Rincón I, Castilla J, *et al.* Self-collection of saliva specimens as a suitable alternative to nasopharyngeal swabs for the diagnosis of SARS-CoV-2 by RT-qPCR. J Clin Med 2021;10(2). <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10020299>

79. Uwamino Y, Nagata M, Aoki W, Fujimori Y, Nakagawa T, Yokota H, *et al.* Accuracy and stability of saliva as a sample for reverse transcription PCR detection of SARS-CoV-2. J Clin Pathol 2020. <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206972>

80. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a noninvasive specimen for detection of SARS-CoV-2. J Clin Microbiol 2020;58(8). <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.00776-20>

81. Wong SCY, Tse H, Siu HK, Kwong TS, Chu MY, Yau FYS, *et al.* Posterior oropharyngeal saliva for the detection of severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis 2020;71(11):2939-46. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa797>

82. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, *et al.* Saliva or

nasopharyngeal swab specimens for detection of SARS-CoV-2. New Engl J Med 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2016359>

83. Yee R, Truong T, Pannaraj PS, Eubanks N, Gai E, Jumarang J, *et al.* Saliva is a promising alternative specimen for the detection of SARS-CoV-2 in children and adults. J Clin Microbiol 2020. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02686-20>

84. Yokota I, Hattori T, Shane PY, Konno S, Nagasaka A, Takeyabu K, *et al.* Equivalent SARS-CoV-2 viral loads between nasopharyngeal swab and saliva in symptomatic patients. medRxiv 2020:2020.09.01.20186254. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.09.01.20186254>

85. 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. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.13.20174078>

86. 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. Clin Infect Dis 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1388>

87. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, *et al.* STARD 2015: An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. Clin Chem 2015;61(12):1446-52. <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2015.246280>

88. Azzi L, Baj A, Alberio T, Lualdi M, Veronesi G, Carcano G, *et al.* Rapid salivary test suitable for a mass screening program to detect SARS-CoV-2: A diagnostic accuracy study. J Infect 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.042>

89. Vaz SN, Santana DS, Netto EM, Pedrosa C, Wang WK, Santos FDA, *et al.* Saliva is a reliable, non-invasive specimen for SARS-CoV-2 detection. Braz J Infect Dis 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2020.08.001>

90. Santé publique France. COVID 19 Point épidémiologique hebdomadaire du 28 janvier 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-28-janvier-2021>

91. Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Gasperina DD, Genoni A, *et al.* Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. J Infect 2020;81(1):e45-e50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.005>

92. Bae S, Kim MC, Kim JY, Cha HH, Lim JS, Jung J, *et al.* Notice of retraction: effectiveness of surgical and cotton masks in blocking SARS-CoV-2. Ann Intern Med 2020;173(1):79. <http://dx.doi.org/10.7326/120-0745>

93. Braz-Silva PH, Mamana AC, Romano CM, Felix AC, de Paula AV, Ferreira NE, *et al.* Performance of at-home self-collected saliva and nasal-oropharyngeal swabs in the surveillance of COVID-19. J Oral Microbiol 2020;13(1):1858002. <http://dx.doi.org/10.1080/20002297.2020.1858002>

94. Byrne RL, Kay GA, Kontogianni K, Aljanyoussi G, Brown L, Collins AM, *et al.* saliva alternative to upper respiratory swabs for SARS-CoV-2 Diagnosis. Emerg Infect Dis 2020;26(11):2770-1. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2611.203283>

95. Fang Z, Zhang Y, Hang C, Ai J, Li S, Zhang W. Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients. *J Infect* 2020;81(1):147-78.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.013>
96. Han MS, Seong MW, Kim N, Shin S, Cho SI, Park H, *et al.* Viral RNA load in mildly symptomatic and asymptomatic children with COVID-19, Seoul, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2020;26(10):2497-9.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2610.202449>
97. 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.
<http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.30.20117291> %J medRxiv
98. Rutgers Clinical Genomics Laborator. Accelerated emergency use authorization (EUA) summary SARS-CoV-2 ASSAY(Rutgers Clinical Genomics Laboratory) For *in vitro* diagnostic useRx only for use under emergency use authorization (EUA) Only. Silver Spring: FDA; 2020.
<https://www.fda.gov/media/136875/download>
99. Sakanashi D, Asai N, Nakamura A, Miyazaki N, Kawamoto Y, Ohno T, *et al.* Comparative evaluation of nasopharyngeal swab and saliva specimens for the molecular detection of SARS-CoV-2 RNA in Japanese patients with COVID-19. *J Infect Chemother* 2021;27(1):126-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2020.09.027>
100. 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; Int J Clin Chemist* 2020;510:685-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2020.09.001>
101. To KK, Tsang OT, Yip CC, Chan KH, Wu TC, Chan JM, *et al.* Consistent detection of 2019 Novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):841-3.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa149>
102. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, *et al.* Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):565-74.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30196-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30196-1)
103. Tu Y, Jennings R, Hart B, Cangelosi G, Wood R, Wehber K, *et al.* Patient-collected tongue, nasal, and mid-turbinate swabs for SARS-CoV-2 yield equivalent sensitivity to health care worker collected nasopharyngeal swabs. *MedRxiv* 2020:2020.04.01.20050005.
<http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.01.20050005> %J medRxiv
104. Villar LM, da Costa VD, Marques BCL, da Silva LL, Santos AC, Mendonça A, *et al.* Usefulness of saliva samples for detecting sars-COV-2 RNA among liver disease patients. *J Infect* 2020.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.017>
105. Vogels CBF, Brackney D, Wang J, Kalinich CC, Ott I, Kudo E, *et al.* SalivaDirect: simple and sensitive molecular diagnostic test for SARS-CoV-2 surveillance. *medRxiv* 2020:2020.08.03.20167791.
<http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.03.20167791>
106. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, *et al.* Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbe Infect* 2020;9(1):386-9.
<http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
107. Zheng F, Yu F, Fan J, Zou Q, Xie G, Yang X, *et al.* Saliva as a diagnostic specimen for SARS-CoV-2 by a PCR-based assay: a diagnostic validity study [Manuscript Draft]. *Lancet Infect Dis* 2021.
108. Zhu J, Guo J, Xu Y, Chen X. Viral dynamics of SARS-CoV-2 in saliva from infected patients. *J Infect* 2020;81(3):e48-e50.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.059>

Participants

Groupe de travail

• Ont été consultés comme experts, après analyse de leur déclaration d'intérêts, les personnalités suivantes ayant été réunies en un groupe de travail le 21 janvier 2021 :

- Dominique Costagliola, méthodologiste ;
- Adeline Feri, épidémiologiste ;
- Serge Gilberg, médecin généraliste ;
- Anne Goffard, virologue ;
- Catherine Hill, épidémiologiste ;
- Jean-Louis Guéant, biologiste médical ;
- Karine Lacombe, infectiologue ;
- Bruna Lina, virologue ;
- Jean-Michel Pawlotsky, virologue ;
- Marie-Claude Potier, neuropharmacologie ;
- Jean-Pierre Thierry, patient/usager ;
- Jean-Yves Thuret, biologiste cellulaire et moléculaire ;
- Sylvie van der Werf, infectiologue.

Remerciements

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

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

