

Veille scientifique n°1 : on vous dit tout - ou presque - sur la Covid-19

Dr. Joséphine Bertin¹, Dr. Philippe Marrimpoeay²

Pôle de Recherche Clinique et Programmes Thérapeutiques LNA Santé

¹ josephine.bertin@lna-sante.com

² philippe.marrimpoeay@lna-sante.com

Edito

Afin de vous accompagner dans cette crise sanitaire exceptionnelle, le *pôle de recherche clinique et programmes thérapeutiques* vous propose une revue bibliographique bimensuelle sur des thématiques ciblées.

Nous n'aurons pas la prétention d'être exhaustif face à la quantité d'articles scientifiques publiés régulièrement sur le sujet. En effet, aujourd'hui, on recense plus de 75000 publications relatives à la COVID-19 sur PubMed (Figure 1). Notre objectif est de vous offrir une première approche de la littérature sur des thématiques telles que les outils diagnostiques, les traitements, la rééducation, les populations âgées...

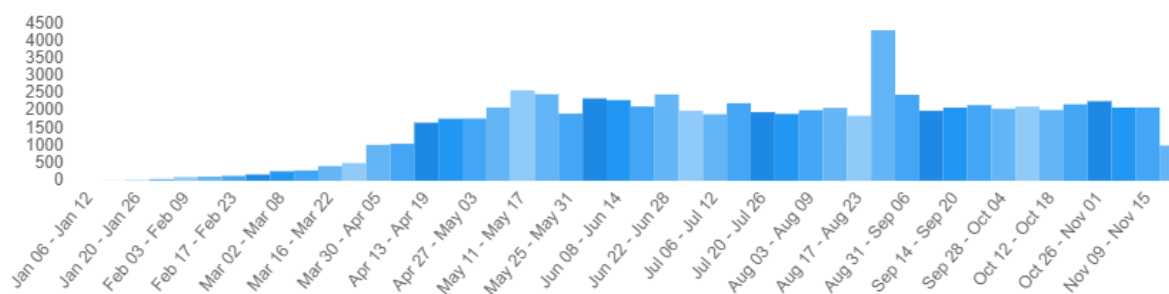


Figure 1 : Nombre de publications hebdomadaire d'après Chen et al¹.

Prélèvements salivaires vs voies respiratoires

Il existe de très nombreuses techniques de prélèvement pour détecter les virus respiratoires que l'on peut combiner avec différentes techniques de révélation (RT-PCR, RT-LAMP, LFA, ELISA, ...). Face à ces multiples combinaisons pour lesquelles nous n'avons pas toujours de comparaisons directes, le choix de la méthode de diagnostic reste difficile². La méthode de prélèvement de référence (Gold Standard) pour les virus respiratoires est le prélèvement NPS (écouvillon de sécrétions nasopharyngées) par un professionnel de santé formé. Cependant, cette méthode de prélèvement est invasive et peut être difficilement acceptée par les patients ou les professionnels des établissements. Elle est aussi difficile à réaliser. C'est pourquoi les professionnels doivent être formés. Elle présente aussi un risque de contagion pour les professionnels réalisant le prélèvement³. De plus cette technique comme méthode de référence pour SARS-CoV-2 est discutée car le taux de faux négatif varie fortement selon le moment où le test est réalisé⁴.

Face à ces différentes problématiques, le prélèvement salivaire semble une alternative possible du fait de son caractère non-invasif, son faible coût et la possibilité de faire réaliser le prélèvement par un professionnel non qualifié. Plus d'une trentaine d'études ont été publiées sur le sujet⁵⁻³⁶. La plupart de ces études portent sur des cohortes de taille faible à moyenne (≤ 200). Ces études comparent la

sensibilité et/ou spécificité des prélèvements salivaires vs prélèvements oro-/nasopharyngés (OPS ou NPS) suivis d'une RT-qPCR et montrent une variabilité entre 66% à 91.7% et entre 97% à 100% respectivement³⁷. Nous avons cependant recensé trois études portant sur une large cohorte^{28,32,38}. L'équipe de Zhu *et al.* en Chine a inclus 944 patients de 12 cohortes indépendantes présentant des symptômes COVID-19 de moyen à sévère et a comparé les résultats d'un diagnostic salivaire suivi d'une RT-PCR avec un diagnostic sur voies respiratoires (NPS ou OPS) suivi d'une RT-PCR. Les résultats montrent une sensibilité de 86.4% (95% CI 82.8%-89.4%) et une spécificité de 97.0% (95% CI 95.0%-98.3%)(Tableau 1)²⁸.

Saliva	Respiratory tract sample		
	Positive	Negative	Total
Positive	382	15	397
Negative	60	487	547
Total	442	502	944

Tableau 1 : Comparaison de la détection par RT-PCR en temps réel du SRAS-CoV-2 entre les échantillons salivaires et des voies respiratoires d'après Zhu *et al*²⁸.

L'équipe de Caulley *et al.* a analysé 1939 échantillons provenant de patients asymptomatiques à haut risque et de patients avec des symptômes moyens dans le centre de test d'Ottawa au Canada. Le gène E de SARS-CoV-2 a été détecté dans 70 échantillons (34 avec les deux méthodes, 22 avec la méthode de référence, 14 avec un prélèvement salivaire). 31.4% des échantillons positifs n'ont pu être détectés que par le prélèvement par voies respiratoires et 20% uniquement par prélèvement salivaire³².

Enfin l'équipe de Kandel *et al.* a publié ce mois-ci une étude dans laquelle ils ont testé 432 paires d'échantillons (NPS et salivaire) provenant de 3 centres de dépistage canadiens. 46 échantillons étaient positifs (39 pour les deux, 4 seulement avec le NPS et 3 seulement avec la salive). La sensibilité observée est de 93% (95% CI 0.81-0.99) pour le NPS et 91% (95% CI 0.79-0.98) pour la salive³⁸.

L'ensemble de ces données laisse supposer que le prélèvement par la salive peut être un choix stratégique pour détecter la COVID-19 afin d'augmenter le nombre de tests au sein de la population.

Tests précoces de détection de la COVID-19

Selon la HAS : « le test utilisé doit présenter une sensibilité clinique supérieure ou égale à 80 % (pour limiter le nombre de faux négatifs) - seuil retenu également par l'Organisation mondiale de la santé - et une spécificité clinique supérieure ou égale à 99% (pour s'assurer que les cas positifs sont bien des cas de COVID-19 et pas d'autres virus respiratoires saisonniers). Pour la HAS, ces performances cliniques doivent être établies par le fabricant sur la base d'une étude clinique comparant son test au test RT-PCR nasopharyngé, et portant sur une série d'individus de statut inconnu vis-à-vis du SARS-CoV-2 et avec un intervalle de confiance resserré. »³⁹

Tests moléculaires

RT-PCR

La RT-PCR est une méthode permettant la détection d'ARN. Cette technique est basée sur deux réactions consécutives : a) conversion de l'ARN en ADN complémentaire par une enzyme de transcription inverse et b) amplification de l'ADNc par cycles thermiques répétés en utilisant la TAQ polymérase et des amorces spécifiques. Les gènes cibles des différentes amorces utilisées sont les gènes E, RdRp et N. Plus récemment, les gènes Orf1a/b et celui codant pour la protéine S ont pu être

utilisés (Figure 2). La RT-PCR est la méthode de référence qui permet la détection directe de certaines parties du génome viral. Elle ne peut être réalisée que dans des laboratoires spécialisés ce qui complique l'utilisation de ce genre de test pour des dépistages rapides et de masse. Les protocoles de PCR sont très variables selon quels types d'amorces, quels types de réactifs, les outils utilisés, les cycles définis (température et nombre). Le type d'échantillon peut aussi varier. Les résultats sont alors variables d'un test à l'autre. Par exemple, Chan *et al.* ont comparé différentes amorces et ont pu conclure que RdRp/Hel avait un niveau de détection plus faible que RdRp/P2 (sur 273 échantillons 77 sont positifs pour les deux et 42 sont positifs uniquement pour RdRp/Hel)⁴⁰. La plupart des tests commerciaux développés ont tous malgré tout un niveau de sensibilité comparable avec une limite de détection qui se situe entre 3.4 et 4.5 log₁₀ copies/mL⁴¹. Ils ne montrent pas non plus de réaction croisée avec d'autres virus respiratoires.

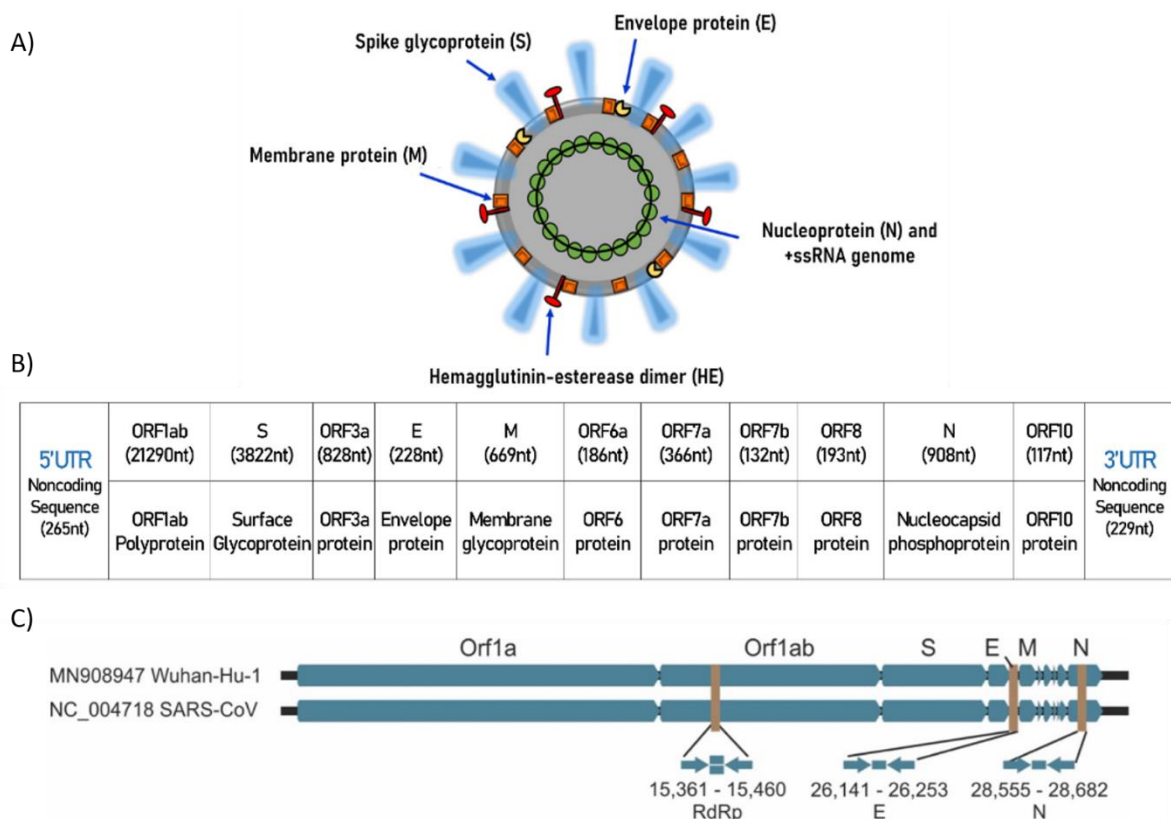


Figure 2 : A) Représentation schématique du virus SARS-Cov-2, B) Structure complète du génome du virus SARS-Cov-2, C) Positions relatives des amplicons pour SARS-Cov-2 et SARS-Cov d'après Yuce *et al.*⁴².

RT-LAMP

La technique de LAMP est un autre test moléculaire développé pour une détection plus rapide et plus facile. Contrairement à la PCR, l'amplification de l'ADNc se fait à température constante (60-65°C) en utilisant 2-3 paires d'amorce. Cette méthode permet de synthétiser 10⁹ copies du gène cible en moins d'une heure. Encore peu utilisé comparé à la RT-PCR, la RT-LAMP pourrait permettre d'obtenir des tests rapides simples et à faible coût, tout en gardant une sensibilité comparable à la RT-PCR^{43,44}. Plusieurs équipes ont travaillé sur le développement de ce type de test avec des sensibilités proches de la RT-PCR lorsqu'on observe une étape d'isolation de l'ARN (comme pour la RT-PCR). La sensibilité est de l'ordre de 95% et la spécificité de 99%^{45,46}. Les résultats sont moins concluants lorsque la technique RT-LAMP est effectuée directement sans isolation^{45,47,48}.

L'ensemble de ces données a conduit le groupe d'appui composé d'experts et de représentants institutionnels de l'HAS à considérer la détection du génome de virus SARS-Cov-2 par technique

d'amplification génique (RT-PCR, RT-LAMP) sur prélèvement nasopharyngé comme technique de référence⁴⁹.

Tests antigéniques

Les tests antigéniques détectent l'une des protéines du virus SARS-CoV-2 (généralement la protéine de nucléocapside NP) à partir d'un prélèvement nasopharyngé ou nasal et permettraient, tout comme la détection du génome viral par amplification génique, de poser un diagnostic d'infection par le SARSCoV-2 en phase précoce⁴⁹. Comme les tests RT-LAMP, le but du développement des tests antigéniques est d'accélérer et de faciliter la réalisation du test. Ces tests sont rapides (15-30min), faciles d'utilisation et d'interprétation et majoritairement présents sous forme de tests unitaires rapides⁴⁹. Ces tests antigéniques peuvent être réalisés selon deux méthodes : LFA (pour une détection rapide) et ELISA (pour une détection plus sensible).

La HAS a réalisé en septembre 2020 une revue bibliographique pour laquelle 14 études ont été retenues. De cette revue ressort une grande hétérogénéité des tests. En effet la sensibilité varie de 17% (IC95% : 9-27) à 97% (IC95% : 83-100) avec une sensibilité poolée de 71% (IC95% : 57-82). Lorsque nous nous concentrons uniquement sur les quatre études prospectives n'incluant que des patients avec suspicion d'infection à SARS-CoV-2 (statut clinique inconnu à l'inclusion) et avec analyse simultanée et en aveugle des tests index et de référence, la sensibilité varie de 68 % (IC95 % : 61-74) à 97 % (IC95 % : 83-100) avec une sensibilité poolée de 90 % (IC95 % : 73-96). A noter cependant que sur ces quatre études, trois ont directement été transmises par les industriels. Deux des quatre études seulement sont actuellement accessibles et uniquement en preprint. L'équipe de Young *et al.* a testé 251 échantillons et a obtenu une sensibilité de leur test antigénique supérieure à 80% dans les 6 premiers jours après l'apparition des symptômes. Cette sensibilité descend à 76.3% à partir de 7 jours et à 57.1% pour les patients présentant seulement un symptôme (0-6j après apparition des symptômes)⁵⁰. Diao *et al.* ont publié quant à eux leur étude portant sur 239 échantillons provenant de 7 centres différents. Les échantillons sont prélevés dans les urines ou au niveau nasopharyngé. Le test montre une sensibilité de 68% et une spécificité de 100%⁵¹.

L'ensemble de ces données, nous permet de considérer les tests antigéniques comme un choix de test possible chez des personnes symptomatiques dans les 6 premiers jours après l'apparition des symptômes. Ces tests doivent cependant démontrer au préalable une sensibilité supérieure à 80% selon l'HAS et l'OMS. Les tests antigéniques n'ont pour le moment, pas pu démontrer leur efficacité chez des personnes asymptomatiques. En effet, le test QUIDEL approuvé par la FDA a été testé par l'université d'Arizona qui observe une sensibilité qui passe de plus de 80% à 32% selon que le test est réalisé chez des personnes symptomatiques ou asymptomatiques.

Association test salivaire et RT-LAMP

Quatre études ont analysé l'association prélèvement salivaire et détection par RT-LAMP. Deux sont publiées et deux sont en preprint^{30,45,52,53}. Lamb *et al.* ont comparé différents prélèvements (urine, salive, OPS, NPS, sérum) associés à une révélation par RT-LAMP alors que Nagura-Ikeda *et al.* ont comparé différents tests (RT-qPCR, direct RT-PCR, RT-LAMP, test antigénique), tous associés à un prélèvement salivaire (résultats détaillés dans le Tableau 2). Lalli *et al.* ont comparé le prélèvement salivaire avec RT-PCR vs RT-LAMP. Ils obtiennent une sensibilité de 85% pour la technique RT-LAMP et 95% pour la technique RT-PCR. Cependant, la cohorte reste très faible puisqu'uniquement 30 échantillons ont été testés. Enfin le test EasyCOV est actuellement évalué à Montpellier par comparaison avec échantillons salivaires + RT-PCR et échantillons nasopharyngés + RT-PCR. L'objectif est d'inclure 720 échantillons. Les derniers résultats portent sur 220 sujets avec la détection de 35 cas

positifs sur 40 ce qui donne une sensibilité de 87.5%. Ce test est vendu à l'étranger depuis juin et l'HAS devrait rendre dans les prochains jours un rapport sur ce test.

Test and primer set, method, or target	Total no. (%) of samples (95% confidence interval) (n = 103)
RT-qPCR LDT ^a	84 (81.6) (72.7–88.5)
N-1 set ^e	76 (73.8) (64.2–82.0)
N-2 set ^e	83 (80.6) (71.6–87.7)
cobas SARS-CoV2 test	83 (80.6) (71.6–87.7)
Target 1	76 (73.8) (64.2–82.0)
Target 2	83 (80.6) (64.2–82.0)
Direct RT-qPCR	
Method A ^b	79 (76.7) (67.3–84.5)
Method B ^c	81 (78.6) (69.5–86.1)
N-1 set ^f	80 (77.7) (68.4–85.3)
N-2 set ^f	63 (61.2) (51.1–70.6)
Method C ^d	52 (50.5) (40.5–60.5)
N-1 set ^e	15 (14.6) (8.4–22.9)
N-2 set ^e	51 (49.5) (39.5–59.5)
RT-LAMP	73 (70.9) (61.1–79.4)
Rapid antigen test	12 (11.7) (6.2–19.5)

Tableau 2 : Résumé des résultats des tests moléculaires et antigénique pour la COVID-19 utilisé avec des échantillons de salive auto-collecté d'après Nagura-Ikeda et al³⁰.

a.LDT, laboratory-developed test.

b.Method A, SARS-CoV-2 direct detection RT-qPCR kit (TaKaRa Bio Inc., Kusatsu, Japan).

c.Method B, Ampdirect 2019 novel coronavirus detection kit (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan).

d.Method C, SARS-CoV-2 detection kit (Toyobo, Osaka, Japan).

e.Primer and probe set recommended by the National Institute of Infectious Diseases (NIID) in Japan.

f.Primer and probe set recommended by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the United States.

Conclusion

La stratégie des tests LNA Santé s'inscrit sur la base des études précédemment présentées. Le test antigénique pour lequel de nouvelles préconisations ont été édictées le 16 novembre dernier tient compte des limites chez les personnes asymptomatiques ce qui a conduit la DGS à distinguer le dépistage individuel du dépistage de masse dans son utilisation⁵⁴.

Le test EasyCov, utilisé de manière restreinte actuellement, pourrait prochainement avoir une utilisation plus large en fonction de la consolidation des résultats des études en cours (preprint) et les préconisations de l'HAS. C'est dans cet esprit que LNA Santé a souhaité développer une politique volontariste et sociale de dépistage préventif de ses salariés.

Bibliographie

1. Chen, Q., Allot, A. & Lu, Z. Keep up with the latest coronavirus research. *Nature* **579**, 193 (2020).
2. Hou, N. et al. Comparison of detection rate of 16 sampling methods for respiratory viruses: a Bayesian network meta-analysis of clinical data and systematic review. *BMJ Glob. Health* **5**, e003053 (2020).
3. Kim, Y.-G. et al. Comparison between Saliva and Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of Respiratory Viruses by Multiplex Reverse Transcription-PCR. *J. Clin. Microbiol.* **55**, 226–233 (2017).
4. Kucirka, L. M., Lauer, S. A., Laeyendecker, O., Boon, D. & Lessler, J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann. Intern. Med.* (2020) doi:10.7326/M20-1495.

5. To, K. K.-W. *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.* **20**, 565–574 (2020).
6. Zhang, W. *et al.* Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg. Microbes Infect.* **9**, 386–389 (2020).
7. Cheng, V. C. C. *et al.* Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **41**, 493–498 (2020).
8. Chen, L. *et al.* Detection of 2019-nCoV in Saliva and Characterization of Oral Symptoms in COVID-19 Patients. <https://papers.ssrn.com/abstract=3557140> (2020) doi:10.2139/ssrn.3557140.
9. Fang, Z. *et al.* Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients. *J. Infect.* **81**, 147–178 (2020).
10. Azzi, L. *et al.* Two cases of COVID-19 with positive salivary and negative pharyngeal or respiratory swabs at hospital discharge: A rising concern. *Oral Dis.* (2020) doi:10.1111/odi.13368.
11. Han, M. S. *et al.* Sequential analysis of viral load in a neonate and her mother infected with SARS-CoV-2. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* (2020) doi:10.1093/cid/ciaa447.
12. Williams, E., Bond, K., Zhang, B., Putland, M. & Williamson, D. A. Saliva as a Noninvasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2. *J. Clin. Microbiol.* **58**, (2020).
13. Yang, J.-R. *et al.* Persistent viral RNA positivity during the recovery period of a patient with SARS-CoV-2 infection. *J. Med. Virol.* (2020) doi:10.1002/jmv.25940.
14. Azzi, L. *et al.* Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J. Infect.* **81**, e45–e50 (2020).
15. Pasomsub, E. *et al.* Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* (2020) doi:10.1016/j.cmi.2020.05.001.
16. McCormick-Baw, C. *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.* **58**, (2020).
17. Yoon, J. G. *et al.* Clinical Significance of a High SARS-CoV-2 Viral Load in the Saliva. *J. Korean Med. Sci.* **35**, e195 (2020).
18. Hung, D. L.-L. *et al.* Early-Morning vs Spot Posterior Oropharyngeal Saliva for Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection: Implication of Timing of Specimen Collection for Community-Wide Screening. *Open Forum Infect. Dis.* **7**, ofaa210 (2020).
19. Iwasaki, S. *et al.* Comparison of SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab and saliva. *J. Infect.* **81**, e145–e147 (2020).
20. Chau, N. V. V. *et al.* The natural history and transmission potential of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* (2020) doi:10.1093/cid/ciaa711.
21. Han, M. S. *et al.* Viral RNA Load in Mildly Symptomatic and Asymptomatic Children with COVID-19, Seoul, South Korea. *Emerg. Infect. Dis.* **26**, 2497–2499 (2020).
22. Mak, G. C. *et al.* Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.* **129**, 104500 (2020).
23. Tajima, Y., Suda, Y. & Yano, K. A case report of SARS-CoV-2 confirmed in saliva specimens up to 37 days after onset: Proposal of saliva specimens for COVID-19 diagnosis and virus monitoring. *J. Infect. Chemother. Off. J. Jpn. Soc. Chemother.* **26**, 1086–1089 (2020).
24. Chen, J. H.-K. *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.* **9**, 1356–1359 (2020).
25. Wong, C. K. H., Wong, J. Y. H., Tang, E. H. M., Au, C. H. & Wai, A. K. C. Clinical presentations, laboratory and radiological findings, and treatments for 11,028 COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* (2020) doi:10.1038/s41598-020-74988-9.
26. Jamal, A. J. *et al.* Sensitivity of Nasopharyngeal Swabs and Saliva for the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clin. Infect. Dis.* doi:10.1093/cid/ciaa848.
27. Leung, E. C.-M., Chow, V. C.-Y., Lee, M. K.-P. & Lai, R. W.-M. Deep throat saliva as an alternative diagnostic specimen type for the detection of SARS-CoV-2. *J. Med. Virol.* (2020) doi:10.1002/jmv.26258.

28. Zhu, J., Guo, J., Xu, Y. & Chen, X. Viral dynamics of SARS-CoV-2 in saliva from infected patients. *J. Infect.* **81**, e48–e50 (2020).
29. Azzi, L. *et al.* Rapid Salivary Test suitable for a mass screening program to detect SARS-CoV-2: A diagnostic accuracy study. *J. Infect.* **81**, e75–e78 (2020).
30. Nagura-Ikeda, M. *et al.* Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), Direct RT-qPCR, Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification, and a Rapid Antigen Test To Diagnose COVID-19. *J. Clin. Microbiol.* **58**, (2020).
31. Bosworth, A. *et al.* Rapid implementation and validation of a cold-chain free SARS-CoV-2 diagnostic testing workflow to support surge capacity. *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.* **128**, 104469 (2020).
32. Caulley, L. *et al.* Salivary Detection of COVID-19. *Ann. Intern. Med.* (2020) doi:10.7326/M20-4738.
33. Kim, S. E. *et al.* Viral Load Kinetics of SARS-CoV-2 Infection in Saliva in Korean Patients: a Prospective Multi-center Comparative Study. *J. Korean Med. Sci.* **35**, e287 (2020).
34. Miguères, M. *et al.* Saliva sampling for diagnosing SARS-CoV-2 infections in symptomatic patients and asymptomatic carriers. *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.* **130**, 104580 (2020).
35. Wyllie, A. L. *et al.* Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* **383**, 1283–1286 (2020).
36. To, K. K.-W. *et al.* Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **71**, 841–843 (2020).
37. Fernandes, L. L. *et al.* Saliva in the Diagnosis of COVID-19: A Review and New Research Directions. *J. Dent. Res.* 22034520960070 (2020) doi:10.1177/0022034520960070.
38. Kandel, C. *et al.* Detection of SARS-CoV-2 from Saliva as Compared to Nasopharyngeal Swabs in Outpatients. *Viruses* **12**, (2020).
39. COVID-19 : les tests antigéniques sont performants chez les patients symptomatiques. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3203094/fr/covid-19-les-tests-antigeniques-sont-performants-chez-les-patients-symptomatiques.
40. Chan, J. F.-W. *et al.* Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hex Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. *J. Clin. Microbiol.* **58**, (2020).
41. LeBlanc, J. J. *et al.* Real-time PCR-based SARS-CoV-2 detection in Canadian laboratories. *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.* **128**, 104433 (2020).
42. Yuce, M., Filiztekin, E. & Ozkaya, K. G. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron* (2020) doi:10.1016/j.bios.2020.112752.
43. Kitagawa, Y. *et al.* Evaluation of rapid diagnosis of novel coronavirus disease (COVID-19) using loop-mediated isothermal amplification. *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.* **129**, 104446 (2020).
44. Yan, C. *et al.* Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **26**, 773–779 (2020).
45. Lamb, L. E., Bartolone, S. N., Ward, E. & Chancellor, M. B. Rapid detection of novel coronavirus/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. *PLoS One* **15**, e0234682 (2020).
46. Nawattanapaiboon, K. *et al.* Colorimetric reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) as a visual diagnostic platform for the detection of the emerging coronavirus SARS-CoV-2. *Analyst* (2020) doi:10.1039/d0an01775b.
47. Yoshikawa, R. *et al.* Development and evaluation of a rapid and simple diagnostic assay for COVID-19 based on loop-mediated isothermal amplification. *PLoS Negl Trop Dis* (2020) doi:10.1371/journal.pntd.0008855.
48. Taki, K. *et al.* SARS-CoV-2 detection by fluorescence loop-mediated isothermal amplification with and without RNA extraction. *J. Infect. Chemother. Off. J. Jpn. Soc. Chemother.* (2020) doi:10.1016/j.jiac.2020.10.029.
49. Suzie, D. Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus SARS-CoV-2. 42 (2020).

50. Young, S. *et al.* Clinical evaluation of BD Veritor SARS-CoV-2 point-of-care test performance compared to PCR-based testing and versus the Sofia 2 SARS Antigen point-of-care test. *medRxiv* 2020.09.01.20185777 (2020) doi:10.1101/2020.09.01.20185777.
51. Diao, B. *et al.* Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. *medRxiv* 2020.03.07.20032524 (2020) doi:10.1101/2020.03.07.20032524.
52. Lalli, M. A. *et al.* Rapid and extraction-free detection of SARS-CoV-2 from saliva by colorimetric reverse-transcription loop-mediated isothermal amplification. *Clin Chem* (2020) doi:10.1093/clinchem/hvaa267.
53. L'Helgouach, N. *et al.* EasyCOV : LAMP based rapid detection of SARS-CoV-2 in saliva. *medRxiv* 2020.05.30.20117291 (2020) doi:10.1101/2020.05.30.20117291.
54. Arrêté du 16 novembre 2020 modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042525251>.