

7 janvier 2025

**Note sur la capacité de détection des virus H5Nx
par les dispositifs de PCR détectant la grippe disponibles en France**

Contexte :

Devant le risque d'émergence du virus H5Nx, il est apparu nécessaire de faire une investigation des capacités des outils PCR disponibles en France hexagonale et outremer et utilisés par les LABM. En effet, la situation en Amérique du nord et en Asie notamment, montre une augmentation du niveau de transmission des virus H5Nx, certains cas ayant par ailleurs été détectés par la surveillance alors qu'aucune notion d'exposition avait été rapportée.

Ainsi au 12/12/2024, 76 cas de grippe H5Nx d'origine aviaire avec une confirmation par RT-PCR ont été recensés en 2024 dont 58 H5N1 aux Etats-Unis, 10 au Cambodge, 2 au Vietnam, 1 en Australie suite à une exposition en Inde et 1 au Canada; 3 cas dus au virus A(H5N6) en Chine et 1 cas dû au virus A (H5N2) au Mexique.

Investigation :

Devant cette nette augmentation du risque, le CNR et l'ANSM ont réalisé une enquête auprès des industriels commercialisant des tests PCR grippe revendiquant la détection des virus influenza A humain afin de voir si les réactifs de ces kits diagnostic avaient aussi la capacité de détecter les influenza aviaires H5Nx.

Un questionnaire a été envoyé en juillet 2024, et les réponses ont été reçues jusqu'en septembre 2024 (voir PJ).

Résultats :

L'analyse des résultats (voir tableau 1 renseigné par ordre d'arrivée des réponses) montre que **tous les réactifs des PCR génériques commercialisée en France par les fabricants pour la détection des virus influenza A humains permettent, via la détection d'une cible conservée sur la protéine M du virus, d'assurer aussi la détection d'un virus aviaire H5Nx**. Ces données fournies par les fabricants sont soit associées à la réalisation de tests *in vitro* sur des virus aviaires, soit par une analyse *in silico* réalisée sur la base de séquences de virus de référence proposées par le CNR pour faire cette analyse

En synthèse, en cas de d'infection par un virus influenza aviaire de sous type H5Nx similaire à ceux circulant en Amérique du Nord, un cas d'infection non identifié par la surveillance (détection dite fortuite) pourrait être détecté comme positif par les kits de PCR à visée de diagnostic des virus influenza humains lors d'une investigation faite par un LABM communautaire ou hospitalier. Si ce laboratoire est en capacité de faire le sous typage, cette détection aurait le profil : Influenza A positif, sous-typage H1 et H3 négatif. La consigne est alors d'envoyer le prélèvement au CNR pour investigations complémentaires.

Tableau 1 :

Liste des fabricants (et des références des réactifs PCR influenza) ayant répondu au questionnaire ANSM-CNR

Fabricant	Nom du réactif	Référence
Cepheid	Xpert Xpress Flu/RSV	XPRSFLU/RSV-CE-10
	Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus	XP3COV2/FLU/RSV-10
BioMerieux SA	Influenza A/B R-GENE®	71-040
	SC2/FLUA/FLUB/RSV R-GENE®	424433
BioFire Diagnostics, LLC.	FilmArray Pneumonia Panel plus	RFIT-ASY-0142 (6-pack kit) RFIT-ASY-0143 (30-pack kit)
	BioFire Respiratory Panel 2.1 plus (RP2.1plus)	RP2.1plus: 423740 (30-pack kit)
	BioFire SpotFire Respiratory/Sore Throat (R/ST) Panel	R/ST Panel: 423485 (30-pack kit)
Altona Diagnostics	AltoStar Inflenza S&T	AS0161543
QUIAGEN, GmbH	QIAstat-Dx Respiratory SARSCoV-2 v2	691214
	QIAstat- Dx® SARS-CoV-2/FluA/B/RSV Panel	691216
Luminex Molecular Diagnostics, Inc.	NxTAG® Respiratory Pathogen Panel (NxTAG RPP)	I051C0449
SEEGENE Inc	Allplex™ RV Master Assay	RV10307X, RV10363Z
	Allplex™ SARS-CoV-2/FluA/FluB/RSV Assay	RV10259X, RV10349Z
	Allplex™ Respiratory panel 1	RP9801X, RP9702Y, RP10179Z
	Allplex™ Respiratory panel 1A	RP9702X, RP9702Y, RP10231Z
Roche Molecular Systems, Inc.	cobas® SARS-CoV-2 & Influenza A/B v2	10033401190
	cobas Influenza A/B & RSV / cobas SARS-CoV-2 & Influenza A/B	08160104190 / 09211101190
GenMark Diagnostics, Inc	cobas® eplex respiratory pathogen panel 2	9556486001
Abbott Molecular Inc	Alinity m Resp-4-Plex AMP Kit	09N79-090
Becton Dickinson and Company	BD Respiratory Viral Panel for BD MAX™	445215
SD BIOSENSOR	STANDARD™ M10 Flu/RSV/SARS-CoV-2	11FLU10A / M10-CVFR-01
Hologic	Assays Panther Fusion Flu A B RSV	AW-16162-001
	Panther Fusion SARS-CoV-2 Flu A B RSV	AW-29624-001

Rq : Le détail des éléments réponses fournis est disponible sur demande auprès du CNR.

PJ : questionnaire soumis aux industriels

FORMULAIRE POUR / FORM FOR
les tests de diagnostic moléculaire influenza A vis-à-vis des virus influenza A H5Nx marqués CE
CE-marked influenza A molecular diagnostic tests for influenza A H5Nx viruses

Nom du réactif <i>Name of the reagent</i>	
Référence(s) du produit <i>Reference (s) of the product</i>	
Fabricant <i>Manufacturer</i>	
Votre test revendique-t-il la possibilité de détecter les sous-types d'influenza A aviaire (non-humain) de type H5Nx? <i>Does your test claim to be able to detect H5Nx subtypes of avian (non-human) influenza A?</i>	NON / NO OUI / YES

Si oui, compléter les item ci-dessous / If yes, complete each item below:

- Merci de nous transmettre vos données de sensibilité analytique de votre dispositif vis-à-vis des sous-types d'influenza A aviaire de type H5Nx revendiquées (lignages testés, LoD) ?
Please provide us with your analytical sensitivity data for your test for the claimed H5Nx avian influenza A subtypes (lineages tested, LoD)?
- Merci de nous fournir les informations/données confirmant le maintien de la capacité de détection du dispositif vis-à-vis des virus des lignages H5 2.3.4.4B ayant récemment été détectés en Europe et en Amérique du Nord (soit par des tests biologiques, soit par des analyses in silico*).
Please provide information/data confirming the device's ability to detect viruses of lineage H5 2.3.4.4B that have recently been detected in Europe and North America (either by biological assays or in silico analysis).*

Si non, compléter les item ci-dessous / If no, complete each item below:

- Merci de réaliser et de nous fournir des analyses in silico ou des tests biologiques pour vérifier l'adéquation des séquences des amorces et des sondes des PCR de votre dispositif avec les séquences des cibles pour les lignages H5 2.3.4.4B ayant récemment été détectés en Europe et en Amérique du Nord.
Please perform and provide in silico analyses or biological assays to verify that your device's PCR primers and probes match the target sequences for H5 lineages 2.3.4.4B that have recently been detected in Europe and North America.

Voici les références GISAID pour les souches de virus H5N1 du lignage 2.3.4.4B ayant récemment été détectés en Europe et en Amérique du Nord afin de réaliser les études in-silico demandées

Si nécessaire, vous pouvez contacter le Centre National de Référence des Virus Respiratoires (CNR-IPP M3P Institut Pasteur - 25-28 rue du Docteur Roux - 75724 Paris Cedex 15 – France, Tel : 33 (0)1 45 68 87 25, Mail : grippe@pasteur.fr) pour obtenir une assistance pour l'identification de séquences d'intérêt.

Please find hereafter the GISAID references for H5N1 virus strains of lineage 2.3.4.4B recently detected in Europe and North America in order to perform the requested in-silico studies:

If necessary, you can contact the "Centre National de Référence des Virus Respiratoires" (CNR-IPP M3P Institut Pasteur - 25-28 rue du Docteur Roux - 75724 Paris Cedex 15 – France, Tel : 33 (0)1 45 68 87 25, Mail : grippe@pasteur.fr) for assistance in identifying sequences of interest.

*mismatches éventuels amorce/sonde, nature du mismatch, position du mismatch dans l'amorce ou la sonde, virus concerné.

*any primer/probe mismatches, nature of the mismatch, position of the mismatch in the primer or probe, virus involved.