

**Plan du rapport annuel
d'activité**

2013

**Centre de national de référence
des virus des hépatites à
transmission entérique**

**Année d'exercice
2012**

Résumé analytique

Le CNR des virus des hépatites à transmission entérique associe depuis janvier 2012 le laboratoire de virologie de l'hôpital Paul Brousse à Villejuif, dirigé par le Pr Roque-Afonso, et le laboratoire de virologie de l'hôpital Purpan à Toulouse, dirigé par le Pr Izopet.

Concernant l'hépatite A, l'incidence des cas déclarés est restée stable entre 2011 et 2012 à 1.6/100000 habitants. Après une baisse significative du nombre d'échantillons adressés au CNR pour investigation de cas groupés ou contribution à l'observatoire en 2011, on note une reprise de l'activité en 2012, en lien avec la volonté des ARS à documenter plus largement les cas. L'année 2012 est en effet marquée par une sur-incidence des cas en région Pays de Loire, correspondant à des cas groupés dans la communauté des gens du voyage d'une part, et à des transmissions vraisemblablement alimentaires, d'autre part.

Les caractéristiques des cas présentant un ARN viral détectable (n=316) sont sensiblement les mêmes qu'en 2011 avec toutefois une prédominance masculine (54.7%) moins prononcée. La notion de voyage ou de contact avec un sujet malade ayant voyagé n'est retrouvée que dans 27.2% des cas. Le génotype IA est majoritaire en France depuis 2008 et retrouvé dans plus de 84% des cas en 2012. Les infections par ce sous-type sont dues dans 42.5% des cas à une souche autochtone présente depuis 2008, associée à la précarité, et touchant essentiellement des enfants ou de jeunes adultes. En 2012, une nouvelle souche de sous-type IA a été responsable d'un nombre important de cas groupés dans la Sarthe. Bien qu'associée initialement à la communauté homosexuelle masculine dans d'autres pays d'Europe et particulièrement en Hongrie, cette souche a diffusé dans la population générale. Sa persistance éventuelle au sein de réseaux de diffusion particuliers sera surveillée.

L'activité d'expertise diagnostique reste importante et représente plus d'un tiers de l'activité. Parmi l'ensemble des échantillons présentant des IgM positives, environ 25% ne correspondaient pas à une infection aiguë par le VHA mais à des faux positifs ou à des IgM d'activation polyclonale du système immunitaire.

Concernant l'hépatite E, on note une forte augmentation du nombre de cas diagnostiqués (266 cas en 2011 et 801 en 2012). Ceci est lié à une meilleure utilisation des trousse de diagnostic virologique. Le CNR a conduit des évaluations des performances des tests sérologiques lors d'hépatite E aiguë chez les immunocompétents et chez les immunodéprimés. Les performances des trousse commerciales de détection de l'ARN viral ont été également étudiées. Une investigation de cas groupés a été réalisée en 2012. Elle a concerné une EPADH de Franche Comté où 3 cas d'hépatites E ont été objectivés sans pouvoir identifier la source de la contamination. LE CNR a été sollicité pour confirmer 2 cas d'hépatite E post-transfusionnelle. L'émergence de cas autochtones impliquant le génotype 4, observée déjà en 2011, se confirme en 2012 mais la prévalence de ce génotype reste faible (environ 3%).

1 Mission & organisation du CNR

1.1 Rappel des missions du CNR des virus des hépatites à transmission entérique

Le CNR des hépatites A et E (VHA et VHE) a des missions d'expertise microbiologique, de surveillance épidémiologique en lien avec l'INVS et d'alerte.

Dans sa mission d'expertise virologique, le CNR évalue des tests commercialisés et développe des tests sérologiques et moléculaires pour le diagnostic et la confirmation des infections et le typage moléculaire des souches ; Il s'attache à caractériser les souches responsables d'hépatites fulminantes et, dans le cas du VHE, celles responsables d'infections chroniques.

Dans sa mission de surveillance, le CNR contribue à l'investigation d'épidémies par la caractérisation de la souche épidémique, la recherche de la source de contamination et la participation aux réseaux de surveillance internationaux. Concernant le VHE, il participe à l'évaluation du risque zoonotique, en liaison avec les agences de santé animale et environnementale.

Dans sa mission d'alerte, le CNR signale à l'INVS tout phénomène inhabituel : cas groupés, modification des formes cliniques, apparition de nouvelles souches, nouveaux modes de contamination.

Pour remplir ses missions, le CNR a mis en place un réseau de laboratoires publics et privés, qui adressent des échantillons pour diagnostic ou expertise :

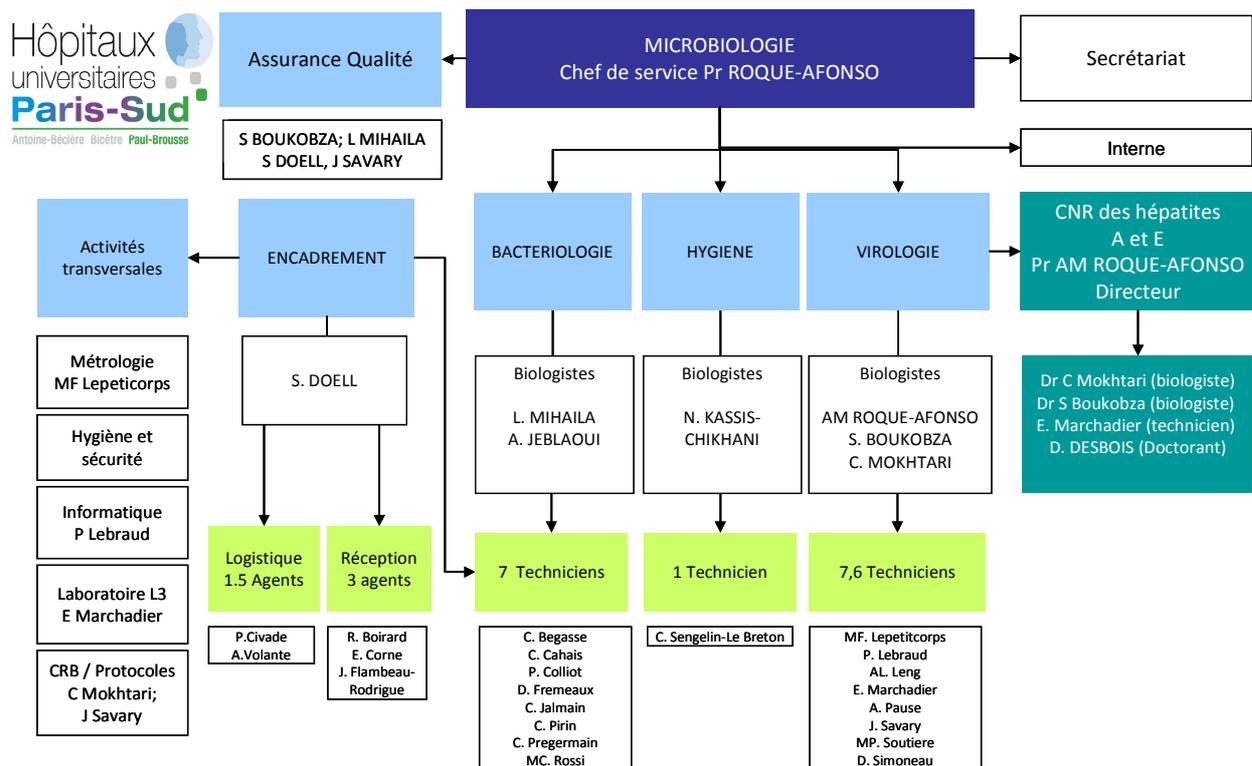
- au laboratoire de virologie de l'hôpital Paul Brousse, à Villejuif, pour le VHA
- au laboratoire de virologie de l'hôpital Purpan, à Toulouse, pour le VHE

1.2 Organisation du CNR pour l'hépatite A

1.2.1 L'équipe

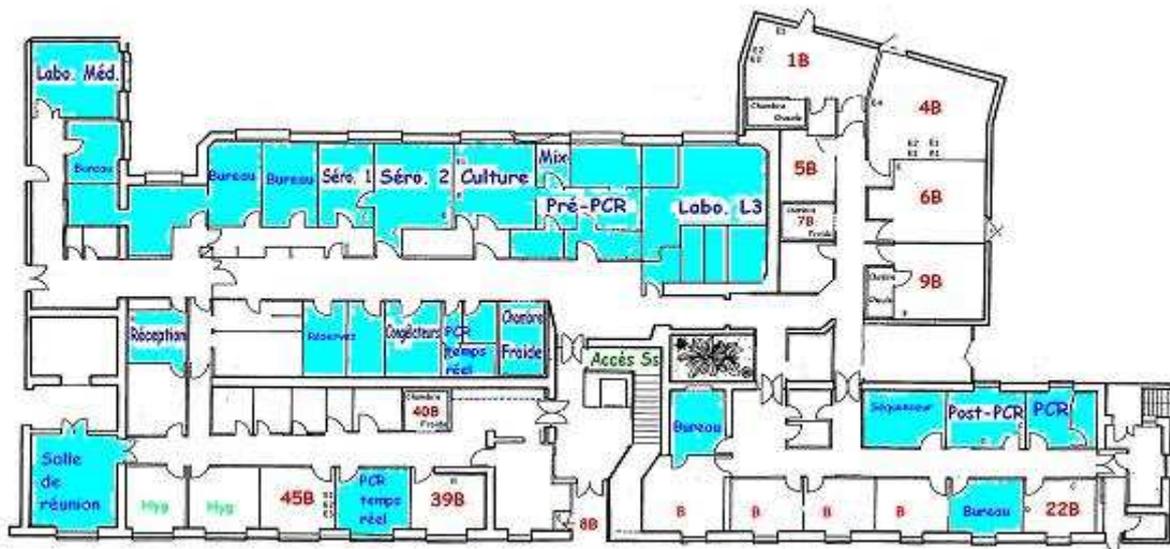
- Pr Anne-Marie Roque-Afonso, PU-PH (0,2 ETP), directeur du CNR
- Dr Camélia Mokhtari, Praticien attaché (0.1 ETP)
- Dr Stephanie Boukobza, AHU (0.1 ETP)
- Dr Delphine Desbois, doctorante en 3^{ème} année
- un technicien (1 ETP)

Le CNR est intégré au service de microbiologie, dont l'organigramme 2012 figure ci-dessous :



1.2.2 Locaux et équipements

Le Service de Microbiologie de l'hôpital Paul Brousse occupe une surface d'environ 1200m² et comporte trois unités fonctionnelles : Bactériologie, Hygiène et Virologie. L'unité de Virologie comportait en 2012 3 pièces dédiées à la sérologie, un laboratoire de culture cellulaire, 7 pièces dédiées à la biologie moléculaire (pièces de pré et post PCR, amplification, séquençage, clonage) et un laboratoire de haute sécurité type L3. Le service possède 3 chambres froides, une laverie et de nombreuses réserves. Au sous-sol, une salle climatisée accueille les congélateurs.



Service de Microbiologie de l'hôpital Paul Brousse ; en bleu = virologie, en rouge = bactériologie, en vert = hygiène

Les principaux équipements du laboratoire sont les suivants :

- 1 automate de Sérologie : ETiMax (DiaSorin)
- Automates d'extraction des acides nucléiques : Ampliprep (Roche Diagnostics), M2000sp (Abbott diagnostics)
- Automates de PCR en temps réel : 3 automates « fermés », Cobas Taqman (Roche Diagnostics) et M2000rt, (Abbott diagnostics), et 2 automates « ouverts », Light Cycler I (Roche Diagnostics) et ABI 7500 (Applied Biosystems).
- 8 thermocyclers (Applied Biosystems)
- Accès mutualisé à un séquenceur 16 capillaires ABI 3130 (Applied Biosystems)
- 2 ultra-centrifugeuses
- 7 Postes de Sécurité Microbologique
- 1 microscope à fluorescence
- de nombreux congélateurs à -80°C et -20°C reliés comme les réfrigérateurs et les étuves à un système de surveillance centralisé au niveau du PC sécurité de l'hôpital.

1.2.3 Démarche qualité

La démarche qualité s'inscrit dans celle du laboratoire de Virologie dans lequel le système qualité mis en place est en adéquation avec les exigences du GBEA, (Arrêté du 26 Novembre 1999).

Depuis juin 2011, le laboratoire est intégré au pôle hospitalier Biologie-Pathologie-Pharmacie des hôpitaux universitaires Paris-Sud (HUPS). La démarche d'accréditation selon la norme NF-EN ISO 15189 a été initiée en octobre 2012 ; la virologie fait partie de la 2^{ème} vague et entrera dans le processus en octobre 2013.

Depuis février 2011, le laboratoire de virologie a mis en place les procédures pour intégrer le Centre de Ressources Biologiques (CRB) Paris-Sud, certifié selon le référentiel AFNOR NF S 96-900. Son intégration est effective depuis juin 2012.

L'ensemble des appareils thermiques est relié à un système d'alarme centralisé. Un référent métrologie a en charge la surveillance de toutes les alarmes et le contrôle des pipettes.

Le laboratoire participe aux contrôles de qualité externes organisés par l'AFSSAPS et l'ANRS et est abonné à des programmes d'évaluation externe de la qualité tels que QCMD ou CTCB. En 2011, le CNR a participé à un contrôle de qualité sur le VHE sous l'égide du Paul Ehrlich Institut. Un contrôle des PCR hépatite A entre les deux laboratoires du CNR a été initié en 2012.

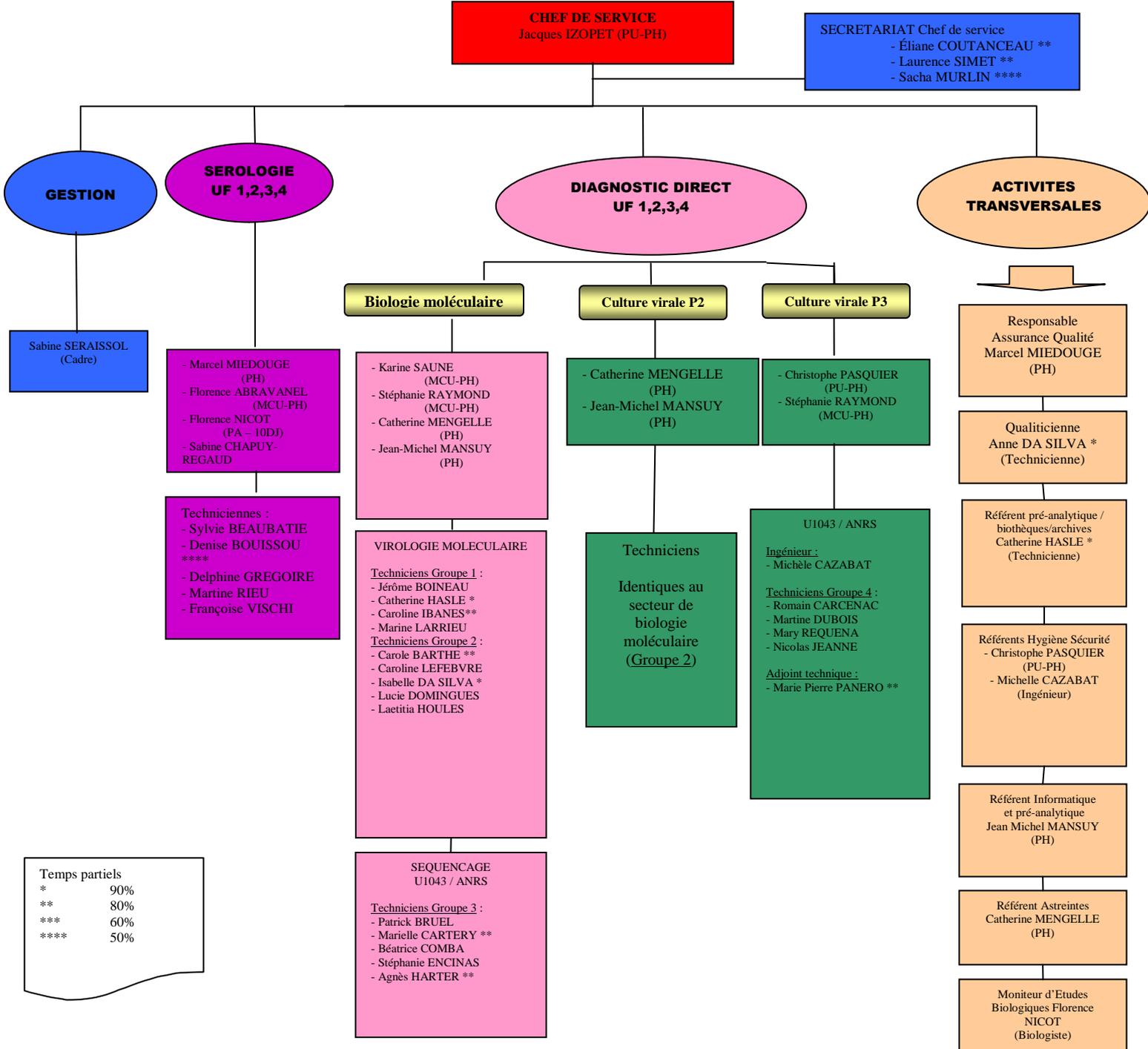
L'ensemble des modes opératoires et des procédures utilisés par le CNR répond aux mêmes exigences de qualité, ainsi que la gestion des réactifs, la gestion documentaire et le matériel.

1.3 Organisation du CNR pour l'hépatite E

1.3.1 Personnels

L'équipe dédiée au CNR est constituée de 2 biologistes, Jacques Izopet, PU-PH, chef de service (0,1 ETP) et Florence Abravanel, MCU-PH (0,1 ETP) et d'une technicienne, Martine Dubois (1ETP).

L'organigramme du laboratoire de Virologie du CHU de Toulouse figure ci-dessous :

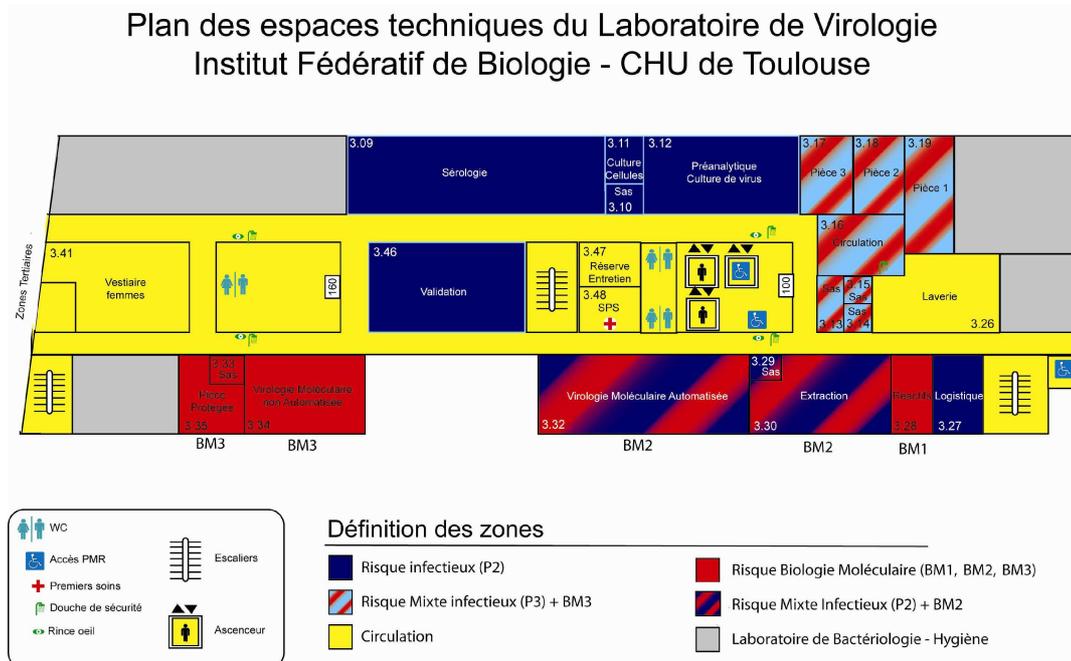
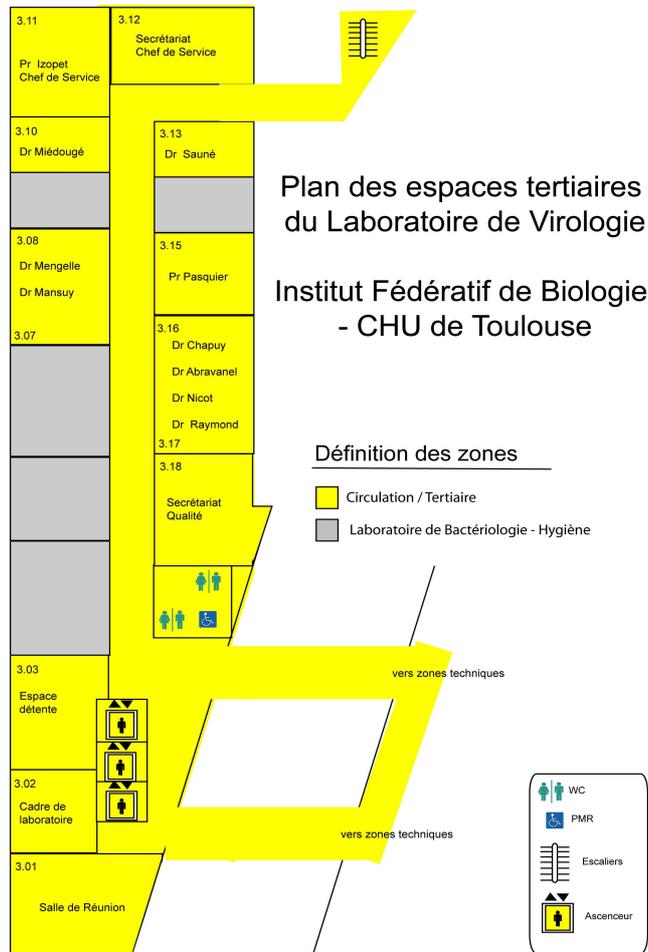


1.3.2 Locaux et équipement

Le CNR hépatite E est intégré au sein du laboratoire de Virologie du CHU de Toulouse localisé dans l'Institut Fédératif de Biologie (IFB) de Purpan.

Le laboratoire comporte des espaces tertiaires et 3 plateaux techniques :

- sérologie
- biologie moléculaire
- culture de virus en P2 et P3



Les secteurs pré-analytiques et logistiques sont des activités mutualisées au sein de l'IFB. Ceci permet un traitement 24h/24h, dimanches et jours fériés, d'échantillons biologiques destinés à des examens virologiques.

Les principaux équipements du laboratoire sont les suivants :

- Congélateurs et réfrigérateurs reliés à une centrale de surveillance de température (Vigitemp™)
- Automates d'extraction d'acides nucléiques : 2 Cobas AmpliPrep et 1 MagnaPure 96
- Thermocycleurs 9700
- Appareils de PCR en temps réel (5 Light Cycler 2, 2 Light Cycler 480)
- Séquenceurs automatiques d'acides nucléiques : séquenceur conventionnel ABI 3130 16 capillaires (Applied Biosystems) et pyroséquenceur GS Junior (Roche)
- Lecteur de biopuces
- Gestionnaire de microplaques ELISA
- Système Luminex
- Laboratoire de sécurité P3
- Accès direct à différents plateaux techniques (Inserm U1043) :
 - . cytométrie en flux
 - . imagerie cellulaire
 - . microscopie électronique

1.3.3 Système qualité

Le laboratoire de Virologie du CHU de Toulouse est accrédité par le COFRAC selon la norme ISO 15189 depuis avril 2007 (n° 1-1852). La portée d'accréditation (portée flexible A et B) concerne plus de 97 % de l'activité du laboratoire et inclut en particulier les marqueurs VHE (anti-VHE IgG, anti-VHE IgM, ARN VHE qualitatif, ARN VHE quantitatif).

A la suite de l'audit initial, le laboratoire a été régulièrement audité sur une base annuelle. La gestion documentaire, la gestion des stocks, le suivi des non-conformités et les actions d'amélioration continue sont réalisées grâce à un logiciel spécialisé.

Conformément à la norme ISO 15189, des audits internes, des contrôles de qualité externes et internes, des enquêtes de satisfactions et un suivi des indicateurs pertinents de l'activité du laboratoire sont réalisés.

2 Hépatite A : Activités d'expertise

2.1 Capacités techniques

2.1.1 Liste des techniques de référence

Tests Sérologiques

- Test ELISA de détection et quantification des anticorps totaux (ETI-AB-HAVK PLUS, Diasorin) et de détection des anticorps IgM (ETI-HA-IgMK PLUS, DiaSorin et Vidas HAV IgM, BioMérieux)
- Test ELISA permettant l'étude de l'avidité des IgG (Desbois, J Clin Microbiol 2004).

Ces différents tests sont réalisés sur des échantillons de sérum, de plasma ou de salive.

Détection et quantification du génome viral

- RT-PCR de la **région 5' non codante**. Sa sensibilité déterminée à partir du standard international du NIBSC (working reagent) est de 200 copies/ml.
- RT-PCR de la **région VP1-2A** (500 nucléotides) permettant le génotypage des souches (sensibilité de 10 copies/ml).
- RT-PCR de la totalité de la région **VP1**, développée initialement dans le cadre du réseau européen Event pour une comparaison des différents isolats européens.
- RT-PCR en **temps réel ciblant la région 5'NC** et utilisant la trousse SuperScript™ III platinum® One-Step Quantitative RT-PCR System (Invitrogen). Des dilutions de la souche HM175-18f, adaptée à la culture, sont utilisées comme gamme externe de quantification. Cette gamme est étalonnée grâce au standard NIBSC titré à 2000 copies/ml. Le seuil de sensibilité de cette technique est de 125 copies /ml.

Caractérisation des souches

- Génotypage par séquençage et analyse phylogénétique de la région VP1/2A.
- Séquençage du génome complet sur le principe de la marche en avant (travail du doctorant, D Desbois).
- Analyse de la quasi-espèce par clonage et séquençage des variants.

Techniques de culture cellulaire

Nous disposons des lignées fibroblastiques FRh-K4 et hépatocytaires Huh7 et de la souche HM175-18f de génotype IB, produisant un effet cytopathogène et permettant d'obtenir en 10 jours des surnageants titrant 10^6 pfu/ml sur lignée FRh-K4.

Les souches cliniques de génotype IIA, IIIA et IA sont cultivables sur ces systèmes. Les titres obtenus sont suffisants pour envisager de les utiliser pour des contrôles de qualité.

Recueil des échantillons sériques sur papier buvard.

Cette technique permet l'envoi à moindre coût des échantillons sériques au CNR pour analyse sérologique ou moléculaire (Desbois, J Clin Microbiol 2009).

2.1.2 Liste des marqueurs épidémiologiques disponibles

Base de données sur le logiciel Bionumerics : séquences génotypées et annotées sur l'origine géographique et certains facteurs de risque (gens du voyage, homosexuels masculins, ...)

2.1.3 Collections

Description

- Collection clinique de plus de 500 sérums ou selles contenant de l'ARN VHA dont la souche a été typée (IA, IB, IIA et IIIA).
- Souche de référence HM175-18f, aliquotée à 10^6 pfu/ml.
- Surnageants de cultures de souches cliniques.

Conditions de stockage

Les échantillons sont conservés à -80°C dans des congélateurs reliés à un système de surveillance centralisé des températures. L'emplacement des échantillons est géré par le logiciel Tumorotek. Les échantillons et souches virales du CNR constituent l'une des collections du Centre de Ressources Biologiques Paris-Sud, certifié depuis 2006.

Conditions de mise à disposition

La mise à disposition des sérums se fait sur présentation d'un projet de recherche en collaboration avec le CNR, selon les règles du CRB.

2.1.4 Liste des techniques recommandées par le CNR

Listes existantes

Le diagnostic de l'infection aiguë repose sur la détection des IgM VHA par des techniques marquées CE. La valeur prédictive positive de ce marqueur est faible en l'absence de cytolysé et en dehors d'un contexte aigu. Il est alors recommandé de confirmer/infirmier cette infection par une recherche de l'ARN viral et la mesure de l'avidité des IgG VHA.

Devant une symptomatologie aiguë, une forte probabilité d'infection VHA et la négativité des IgM, ce test doit être répété 24 ou 48 h plus tard.

Le diagnostic d'une infection ancienne ou d'une réponse vaccinale repose sur la détection des anticorps totaux ou IgG anti-VHA par des techniques marquées CE. Ces techniques doivent préciser leur seuil de positivité. On estime qu'un titre d'anticorps > 20mUI/ml est protecteur.

Pour contribuer à l'observatoire des souches, les laboratoires sont invités à adresser au CNR les sérums présentant des IgM VHA positives.

Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses

Pas de trousse VHA évaluées en 2012.

Un premier contrôle de qualité de recherche de l'ARN VHA a été organisé en 2012 entre les laboratoires de Villejuif et de Toulouse.

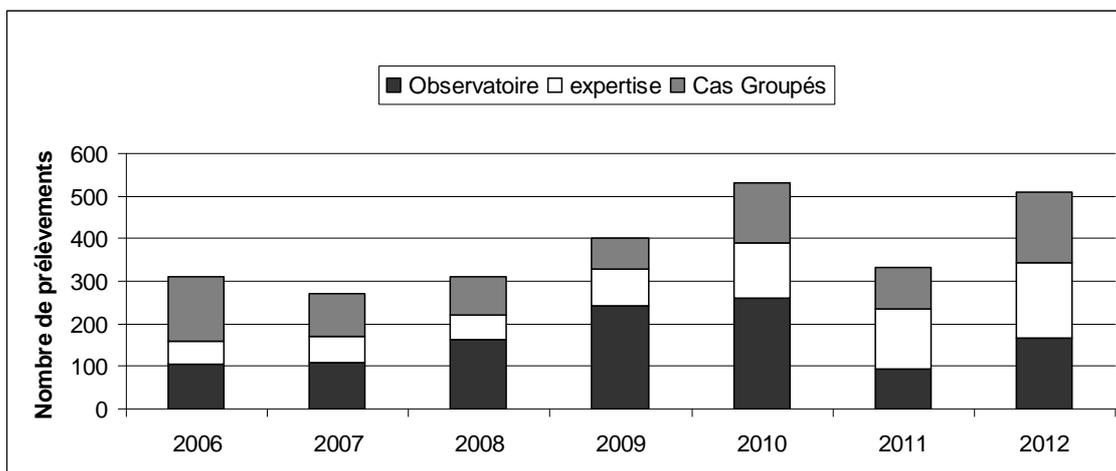
2.2 Hépatite A : Activités d'expertise de l'année 2012

2.2.1 Prélèvements réceptionnés, provenance

En 2012, 510 échantillons ont été reçus au CNR

- 165 (32.3%) au titre de l'observatoire des souches
- 166 (32.5%) dans le cadre d'investigations de cas groupés.
- 179 (35.2%) pour expertise diagnostique

De manière habituelle, le type d'échantillon reçu est essentiellement du sérum (98%).

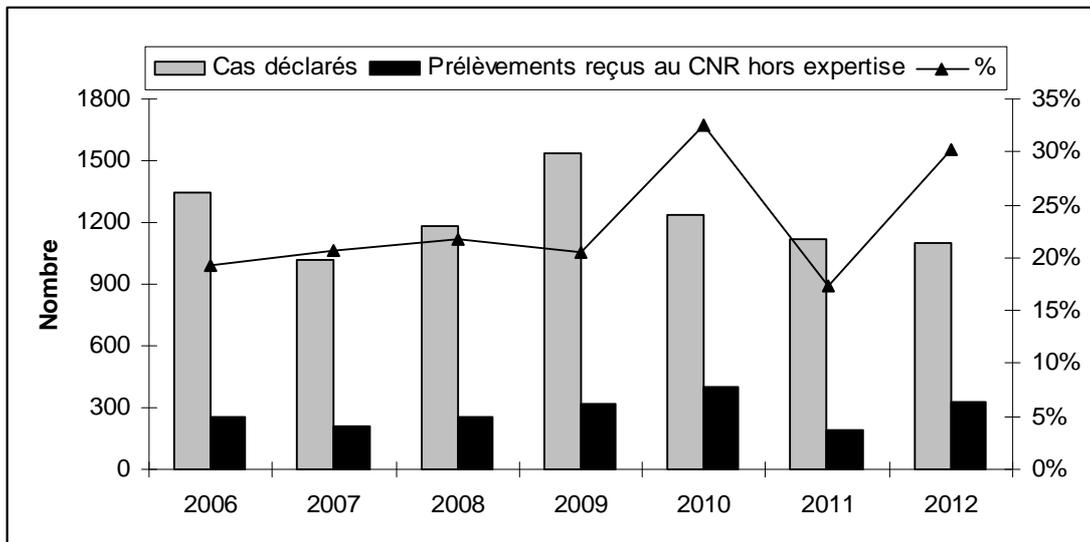


Evolution du nombre d'échantillons adressés au CNR VHA

Depuis 2011, le CNR reçoit des demandes de recherche d'ARN viral chez l'immunodéprimé, pour éliminer formellement une hépatite A, chez des sujets n'ayant pas d'IgM détectables. Cette demande est survenue suite à la publication d'un cas d'hépatite fulminante chez une patiente recevant du rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) qui a présenté un retard à la production d'IgM (Chakvetadze et al., Ann Intern Med, 2011). Ces demandes ont représenté 51.4% des expertises en 2012 (92 échantillons), contre 42% en 2011. Aucun cas d'hépatite A n'a été identifié dans ce contexte.

Le CNR n'analyse qu'une partie des cas ayant fait l'objet d'une DO et le croisement des données entre CNR et INVS est difficile pour des raisons de confidentialité. Toutefois, le graphique suivant donne une idée de la représentativité des souches analysées par rapport à l'ensemble des cas déclarés. Il ne tient compte que des prélèvements adressés hors expertise diagnostique. Depuis 2006, le nombre de souches analysées correspond à 17-33% du nombre de cas déclarés.

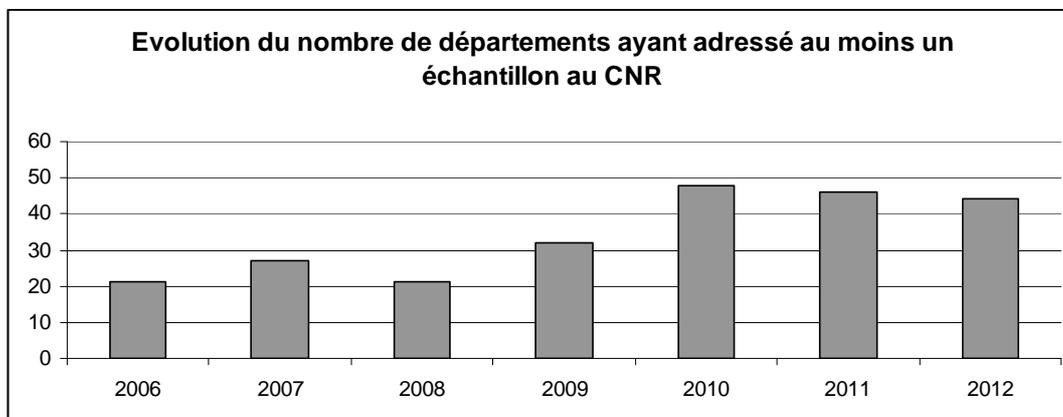
En 2011, il y avait eu une baisse significative du nombre d'échantillons adressés au CNR pour investigation de cas groupés ou contribution à l'observatoire. En 2012, avec un taux d'incidence des cas déclarés identique à celui de 2011, 1.6/100000 habitants, on note une reprise de l'activité, probablement en lien avec la volonté des ARS à documenter plus largement les cas.



Représentativité des échantillons adressés au CNR

Entre 2006 et 2010, les laboratoires d'Ile de France ont contribué pour plus d'un tiers à l'envoi d'échantillons au titre d'expertise et d'observatoire. Cette proportion était passée à 55% en 2011, mais est revenue à 29% en 2012.

La région Pays de Loire a fortement contribué en 2012 avec 22% des échantillons. Le nombre de départements faisant appel au CNR (44 en 2012) reste stable.



2.2.2 Analyses réalisées

La recherche du génome VHA a été réalisée sur l'ensemble des 510 échantillons.

L'ARN viral était détectable dans 316 échantillons (62%).

- 159 échantillons (50.3%) provenaient d'investigations d'épidémies et 154 (48.7%) de l'observatoire : Le génotype IA était majoritaire avec 266 souches (84.2%), suivi du génotype IB avec 37 souches (11.7%), du génotype IIIA avec 11 souches (3.5%) et du génotype IIA avec 2 souches (0.6%)
- L'avidité des IgG VHA a été estimée sur 48 de ces échantillons : des avidités entre 14 et 65% ont été retrouvées (moyenne 39%), indiquant des infections récentes (< 1 mois).

L'ARN viral était indétectable dans 194 échantillons

- 92 échantillons correspondaient aux demandes de diagnostic moléculaire chez des immunodéprimés : dans ce contexte, aucun autre examen n'a été réalisé
- 102 échantillons correspondaient aux situations suivantes : 11 échantillons ont été adressés dans le cadre de l'observatoire, 7 pour investigation de cas groupés et 84 d'emblée pour expertise diagnostique. Parmi eux, 97 présentaient dans le laboratoire d'origine des IgM VHA positives ou douteuses. Les IgM ont été contrôlées en technique Vidas et l'avidité des IgG VHA a été estimée dans 95 cas.

IgM VHA contrôlées négatives dans 24/95 cas (25.3%)

- o Des avidités entre 60 et 100% suggéraient dans tous ces cas des faux positifs IgM chez des sujets d'un âge médian de 61 ans.

IgM VHA contrôlées douteuses dans 19 cas (20%) et positives dans 52 cas (54.7%)

- o Un faux positif Vidas-Biomérieux a été identifié chez une femme de 31 ans, enceinte, ayant des transaminases à 40 UI/ml et des anticorps totaux négatifs.
- o Des avidités entre 25 et 59% ont été retrouvées chez 9 sujets
 - Dans 6 cas, une notion de vaccination était identifiée, pouvant expliquer la faible avidité (l'avidité des anticorps d'origine vaccinale n'évolue pas comme celle des anticorps naturels)
 - Les 3 autres cas présentaient des transaminases élevées, une infection récente avec une virémie déjà négative est suggérée.
- o Une avidité entre 60 et 100% a été retrouvée dans les autres cas, d'âge médian 59 ans, suggérant une infection ancienne avec une positivité des IgM liée à une activation polyclonale du système immunitaire, ou à une infection datant de plus de 2 mois avec persistance d'IgM détectables. Les ALT étaient disponibles pour 36 sujets et dans 9 cas supérieures à 10 fois la normale. Cette analyse a permis de rechercher une autre cause à la cytolyse hépatique.

Au total, parmi l'ensemble des échantillons reçus présentant des IgM positives (n=418) environ 25% ne correspondaient par à une infection aigüe par le VHA.

L'âge moyen des sujets avec un ARN viral indétectable était de 51+/-27 ans vs 23+/-17 pour les sujets avec ARN détectable (p<0.0001).

3 Hépatite A : Activités de surveillance

3.1 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

3.1.1 Réseau de partenaires

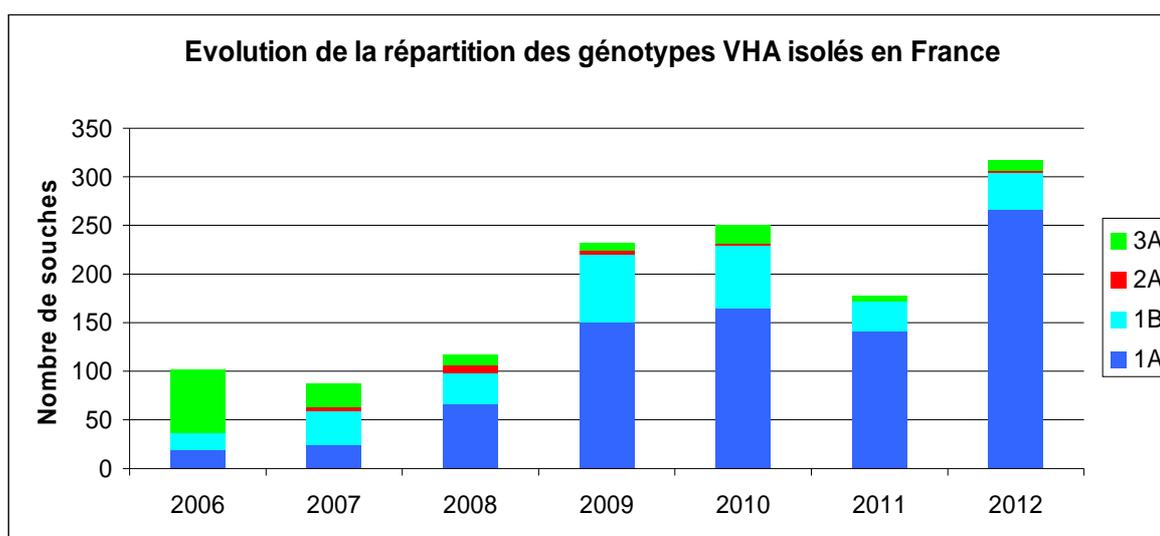
La mise en place de la déclaration obligatoire en 2006 a conduit les laboratoires privés ou publics, sollicités par les CIRE ou les ARS, à adresser des échantillons dans le cadre de l'investigation des cas groupés. Cette démarche a élargi le réseau des biologistes privés et publics qui font appel au CNR pour résoudre des problèmes diagnostiques ou alimentent l'observatoire (voir chapitre 2.2.1).

3.1.2 Définition de l'échantillon de souches isolées

Comme chaque année, il y a une prédominance masculine parmi les échantillons présentant un ARN viral détectable, mais elle est moins prononcée en 2012, à 54.7%.

La notion de voyage ou de contact avec un sujet malade ayant voyagé n'est retrouvée que dans 27.2% des cas.

Depuis 2008 le génotype IA est à nouveau majoritaire en France et est retrouvé dans plus de 84% des cas en 2012.



Parmi les patients infectés par le sous-type IA, seule une minorité (19.5%) rapporte un voyage en zone d'endémie ou un contact identifié avec un sujet présentant une hépatite A au retour de voyage, essentiellement en Afrique du Nord (80.7%).

Les autres sujets ont été infectés en métropole et 3 souches représentent 71% des sous-types IA identifiés :

- **La souche FR2008-HA33-15** (GenBank GQ506662), identifiée en 2008 dans la communauté homosexuelle masculine, a diffusé dans la population générale. Elle représentait 13% des sous-types IA en 2011, et n'a été identifiée que dans **4% des cas** en 2012 : des hommes d'âge moyen 34+/-10 ans.
- **La souche FR2009-HA44-2** (GenBank GQ506663), déjà présente en 2008 sur le territoire, a été responsable de cas groupés dans la communauté des gens du voyage depuis 2009, mais a également diffusé dans la population générale. Elle représentait 52% des sous-

types IA en 2011 et **42.5% en 2012**. Elle est isolée chez des enfants ou de jeunes adultes d'âge moyen 17+/-13 ans, sans prédominance masculine (47%).

- **La souche HA-Sar**, isolée pour la 1^{ère} fois en France en Juin 2012 chez un sujet de la communauté homosexuelle masculine, a diffusé rapidement dans la communauté générale à l'occasion de cas groupés survenus dans la Sarthe. Elle a représenté **24.4%** des souches de sous-type IA en 2012.

Le sous-type IB est retrouvé dans 11.7% des cas. La notion de voyage en zone d'endémie est rapportée dans 70% des cas (Afrique du Nord et de l'Ouest et Turquie).

Le génotype IIIA n'est retrouvé que dans 3.5% des cas et est associé dans 60% des cas à un voyage en zone d'endémie (Pakistan, Népal, Madagascar, Mayotte, Inde)

Deux souches **de génotype IIA** ont été isolées, associée à un voyage en zone d'endémie (Burkina Faso) dans un cas.

3.1.3 Contribution à la surveillance nationale en interface avec l'InVS

Il existe des contacts permanents entre l'InVS (E COUTURIER, V Vaillant) et le CNR.

Le CNR est contacté directement par les ARS/CIRE en cas de cas groupés. Toutefois, il existe également un échange d'informations entre l'InVS et le CNR. Un retour d'information vers les ARS/CIRE et INVS est réalisé (nombre de prélèvements reçus, résultats).

Les alertes transfrontalières font également l'objet d'échanges d'informations : L'INVS fait descendre au CNR les données reçues des instances européennes ; le CNR remonte à l'INVS les alertes signalées par les membres du réseau européen de laboratoires (NoroNet).

3.1.4 Collaborations avec des réseaux ou partenaires nationaux dans les domaines suivants : santé animale, alimentaire, environnement

ANSES

Le CNR VHA collabore avec Sylvie Pérelle (ANSES, Laboratoire de Sécurité des Aliments, Maisons-Alfort) pour tout ce qui touche le VHA dans les produits alimentaires. Des échanges de souches et de techniques ont eu lieu à plusieurs reprises. Un projet commun de sous-typage des souches environnementales par RT-PCR en temps réel est en cours, ainsi qu'un projet visant à analyser les déterminants de fixation des virus des hépatites aux cellules polarisées entériques.

IFREMER

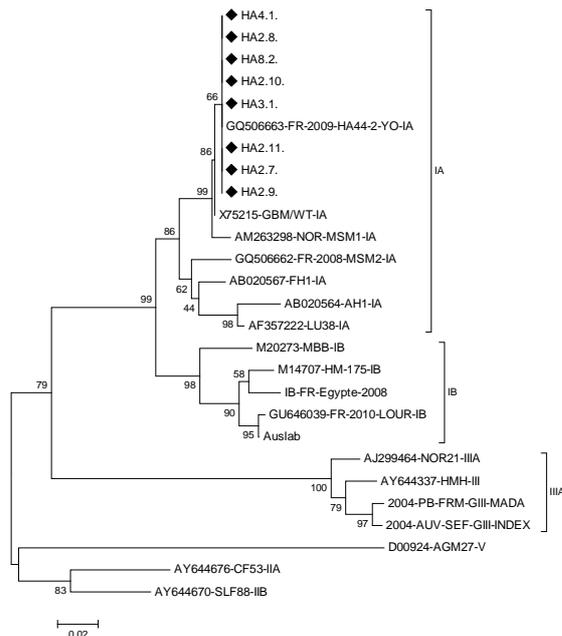
Des collaborations étroites existent également avec Soizick Le Guyader avec laquelle nous échangeons régulièrement nos informations concernant d'éventuelles contaminations de parcs à huîtres ou autres coquillages et nos procédures techniques.

3.2 Hépatite A : Détection et investigation des cas groupés et des phénomènes anormaux

Hépatite A en Pays de Loire

L'année 2012 a été marquée par une sur-incidence de cas dans la région des pays de Loire et dans la Sarthe, en particulier.

Début 2012, des cas groupés ont été signalés au Mans et à Château du Loir. Les cas, âgés de 2 à 44 ans étaient essentiellement de sexe féminin (6/8).



Cet épisode a été rattaché à la souche GQ506663 « GDV », implantée en France depuis 2008 et qui se maintient par transmission au sein du réseau de diffusion des gens du voyage.

Au cours du deuxième semestre 2012, la plateforme régionale de veille et d'alertes sanitaires de l'ARS des Pays de la Loire a constaté une augmentation des déclarations obligatoires d'hépatite virale A. Cela a donné lieu à une alerte de santé publique de portée régionale. Une partie de ces déclarations a été rapportée à plusieurs foyers de cas groupés :

- en lien avec un terrain des gens du voyage près de la ville de Nantes
- en lien avec des terrains des gens du voyage dans le Maine et Loire
- suite à la fréquentation d'un restaurant dans la ville du Mans
- suite à une fête familiale dans un bourg situé au sud de la ville du Mans

Les laboratoires de biologie médicale des départements 37, 44, 49, 72 et 85 ont été sollicités pour envoyer au CNR, de façon systématique, les prélèvements présentant des IgM VHA positives. Ces souches ont été comparées à l'ensemble des souches reçues au CNR en 2012.

Le typage a permis d'identifier 3 types de souches : 1/ la souche GQ506663 « GDV », de génotype IA 2/ une souche « Sarthe », de génotype IA, isolée pour la 1^{ère} fois en France en 2012 et 3/ des souches importées isolées chez des personnes ayant séjourné dans des pays d'endémie, présentant une grande diversité génétique.

Les données du CNR (date de naissance, sexe, département et ville de résidence, génotype et souche virale) ont été croisées avec les données de la DO. Les cas ont été rapportés aux 4 foyers épidémiques ou classés comme sporadiques.

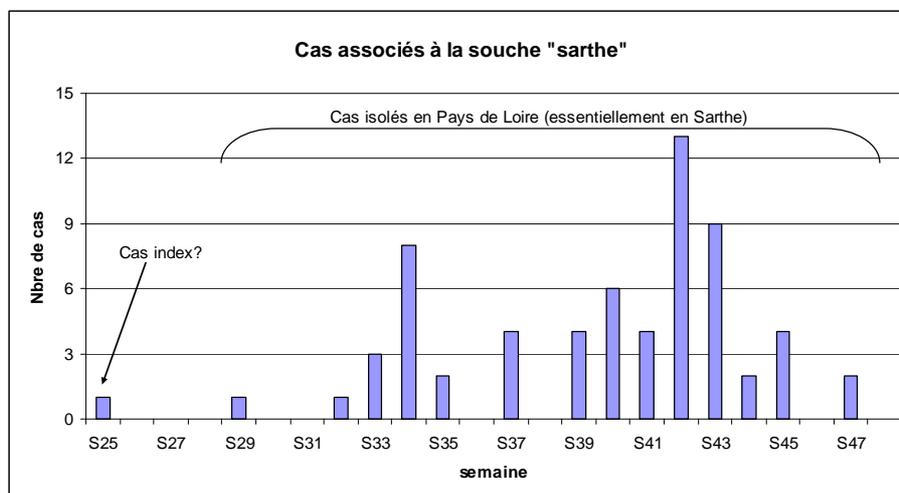
Ce croisement a permis de classer les 107 souches isolées chez des résidents en pays de Loire comme suit :

		Souches				
		Souche GQ506663 « GDV »	« importées »	Souche « Sarthe »		
Lien épidémiologique	GDV	30	0	0	30	
	Restaurant	0	0	9	9	
	Fête familiale	0	0	23	23	
	Voyages	0	6	0	6	
	Cas sporadiques	8	3	28	39	
Département		44	4	1	0	5
		49	31	6	1	38
		72	0	2	59	61
		85	3	0	0	3
Total		38	9	60	107	

GDV : lien épidémiologique en référence à la communauté des gens du voyage en 2012 en Pays de la Loire

La souche GQ506663 a touché essentiellement des patients ayant des liens avec la communauté des gens du voyage. Elle concernait plus souvent des enfants ou des adultes jeunes.

La souche « Sarthe » a été introduite en France au cours de l'année 2012. Elle a diffusé dans le département de la Sarthe et provoqué deux foyers de cas groupés dont le mode de transmission était vraisemblablement alimentaire. L'analyse de l'ensemble des souches isolées au CNR en 2012 a permis de trouver un cas antérieur aux cas groupés de la Sarthe :



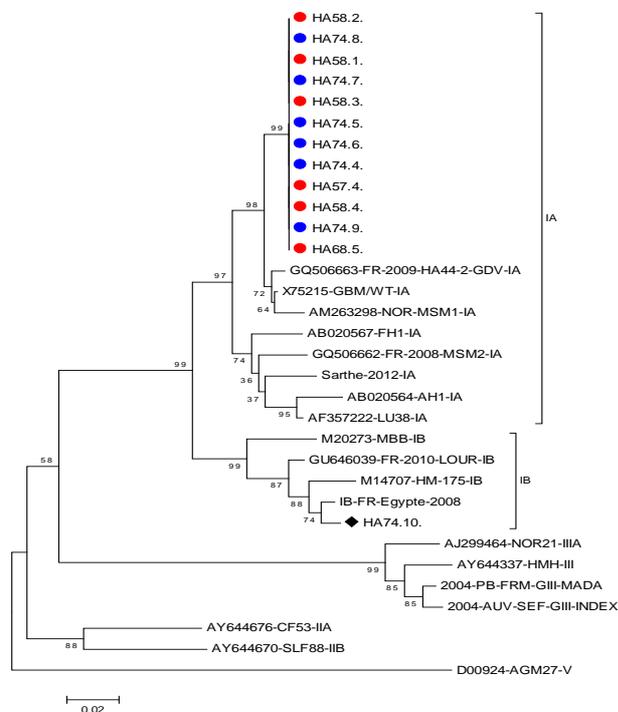
Le premier cas infecté par la souche « Sarthe » en France, en semaine 25, était un homme de la communauté homosexuelle masculine qui revenait d'un séjour au Maroc, et séjournait ponctuellement dans la Sarthe. Toutefois la souche isolée chez lui n'était pas une souche « typique », au plan phylogénétique, des souches rencontrées au Maroc.

Début 2013, d'autres informations ont été obtenues sur cette souche grâce au réseau européen de laboratoires : Elle a été responsable au printemps 2012 de cas groupés dans la communauté homosexuelle masculine de Budapest et a rapidement diffusé dans la communauté générale de ce pays.

Cas groupés associés à des voyages en zone d'endémie

Le recueil de ces souches importées est excessivement important pour la cartographie des souches et la contribution à l'investigation de cas groupés transfrontaliers.

En 2012, le CNR a ainsi été sollicité à l'automne 2012 pour deux épisodes de cas groupés survenus à Carpentras, le 1^{er} étant en lien avec un retour de Tunisie.



Une même souche de génotype IA est identifiée dans les deux épisodes (souches en bleu et rouge sur l'arbre phylogénétique), sans qu'un lien épidémiologique évident puisse être établi entre les deux épisodes.

Lors du 2^{ème} épisode, 1 cas a été rattaché à une infection au retour d'Egypte (◆).

3.3 Hépatite A : Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens

Le CNR est associé au réseau européen de surveillance des virus à transmission entérique, qui permet d'établir rapidement l'éventuelle circulation transfrontalière des souches.

En 2012, une alerte concernant une souche d'hépatite A associée à une transmission par des tomates séchées a été transmise par nos collègues hollandais (souche de génotype IB d'origine « turque ») : Aucune souche de ce type n'a été identifiée en 2012 par le CNR.

Début 2013, une alerte concernant des cas d'hépatite A survenus à l'automne 2012 au retour d'Egypte a été signalée par nos collègues danois. Le CNR a effectivement identifié 4 souches « Egyptiennes » en 2012, qui n'étaient pas homologues entre elles et ne suggéraient pas une source commune de contamination.

4 Hépatite E : Activités d'expertise

4.1 Capacités techniques

4.1.1 Liste des techniques de référence

Les techniques de sérologie et de biologie moléculaire concernant le VHE réalisées au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse sont accréditées selon la norme ISO 15189.

Tests Sérologiques

- Test ELISA de détection des anticorps VHE ELISA IgG et IgM de Wantai (Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co, China) (Mansuy, Emerg Infec Dis, 2011)
- Test ELISA permettant l'étude de l'avidité des IgG VHE (par adaptation de la technique IgG Wantai).
- Test ELISA permettant le titrage des IgG anti-VHE à l'aide du standard international NIBSC 95/584 (par adaptation de la technique IgG Wantai).

Détection et quantification du génome viral

- La RT-PCR en temps réel développée au laboratoire de Toulouse cible la région ORF3 du génome (Abravanel, J Clin Microbiol, 2012).

Caractérisation des souches

- Génotypage par séquençage et analyse phylogénétique de la région ORF2 ou ORF1 (Legrand-Abravanel, Emerg Infec Dis, 2009).
- Séquençage de génomes complets (Legrand-Abravanel, Emerg Infec Dis, 2009 ; Izopet Emerg Infec, Dis 2012)
- Analyse de la quasi-espèce par clonage et séquençage des variants (Kamar, Am J Transplant, 2010 ; Lhomme, J Virol, 2012)

Techniques de culture cellulaire

Nous disposons des lignées hépatocytaires PLC/PRF-5, HepG2/C3A et de la lignée pulmonaire A549. Plusieurs souches cliniques de génotype 3f et 3c ont été adaptées sur ces systèmes.

4.1.2 Collections

Description

- Collection clinique de plus de 400 sérums ou selles contenant de l'ARN VHE dont la souche a été typée stockées selon les règles du CRB du CHU de Toulouse
- Surnageants de cultures de souches cliniques (3f et 3c).
- Banque de séquences accessibles dans GenBank

Conditions de stockage

Les échantillons sont conservés à -80°C dans des congélateurs reliés à un système de surveillance centralisé des températures. L'emplacement des échantillons est géré par le logiciel Vigitemp.

4.1.3 Liste des techniques recommandées par le CNR

- Evaluation des trousseaux sérologiques

La spécificité et la sensibilité des trousseaux sérologiques IgG et IgM anti-VHE fournis par Wantai et par Adaltis a été évaluée. La spécificité des trousseaux IgM a été étudiée sur un panel de donneurs de sang (ARN VHE négatif et IgG négatifs). La spécificité des trousseaux IgG a été étudiée sur un panel d'enfants âgés de 2-3 ans. La sensibilité des ces tests été évaluée chez 44 patients immunocompétents et 40 patients immunodéprimés au stade aiguë de l'infection (article soumis).

Performance des tests IgM

	<i>HEV IgM ELISA, Wantai</i>	<i>EIAgen HEV IgM, Adaltis</i>
% Spécificité (95%IC)	99,6 (98,7 - 100)	100 (99,8 -100)
% Sensibilité (95%IC)		
Immunodéprimés	85 (70,2 - 94,3)	87,5 (73,2 - 95,8)
Immunocompétents	97,7 (87,9 - 99,9)	97,7 (87,9 - 99,9)
% VPP (95%IC)		
Immunodéprimés	97,1 (91,6 – 100)	100 (99,7 -100)
Immunocompétents	97,7 (93,3 – 100)	100 (99,7 -100)
% VPN (95%IC)		
Immunodéprimés	97,5 (95,5 – 99,5)	97,9 (96,1 – 99,7)
Immunocompétents	99,6 (98,7 – 100)	99,6 (98,7 – 100)

Note: 95%IC, intervalle de confiance 95%, VPP: valeur prédictive positive; VPN: valeur prédictive négative

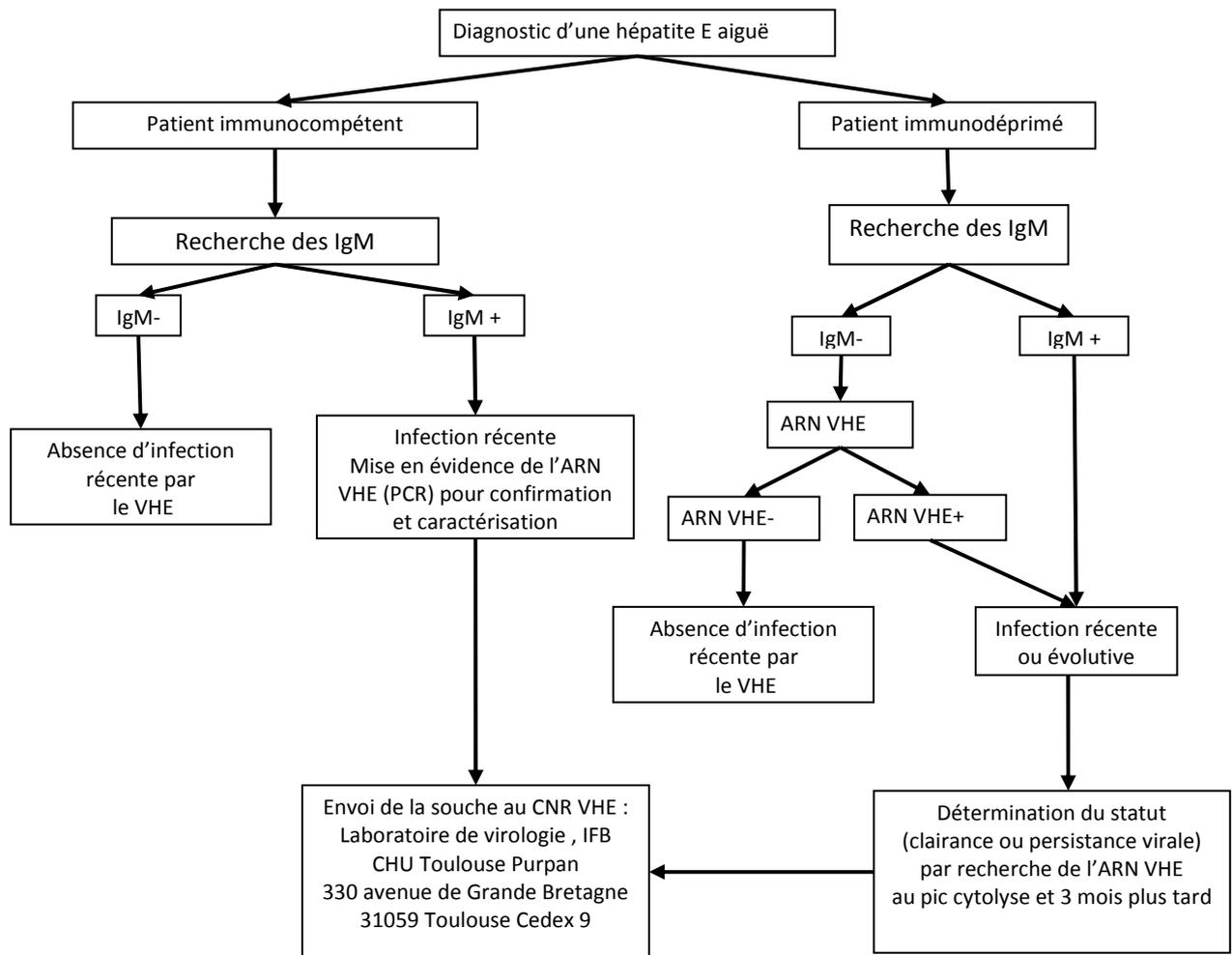
Performance des tests IgG

	<i>HEV IgG ELISA, Wantai</i>	<i>EIAgen HEV IgG, Adaltis</i>
% Specificité (95%IC)	97,8 (95,6 - 99,9)	89,5 (85,0 - 94,0)
% Sensibilité (95%IC)		
Immunodéprimés	45 (29,3 - 61,5)	15 (5,7 - 29,8)
Immunocompétents	93,2 (81,3 - 98,6)	81,8 (67,3 - 91,8)
% VPP (95%IC)		
Immunodéprimés	81,8 (87,2 - 76,4)	24 (7,58 - 40,52)
Immunocompétents	91,1 (82,8 - 99,4)	65,4 (52,9 - 78,02)
% VPN (95%IC)		
Immunodéprimés	88,9 (84,5 - 93,3)	82,6 (77,2 - 87,89)
Immunocompétents	98,3 (96,4 - 100)	95,2 (92,1 - 98,5)

Note: 95%IC, intervalle de confiance 95%, VPP: valeur prédictive positive; VPN: valeur predictive négative

Aucuns des 84 cas d'hépatite aiguë de cette étude n'avait le profil IgG positif et IgM négatif. Ainsi, la recherche concomitante des IgG n'est pas contributive pour le diagnostic d'hépatite E aiguë.

Les performances des tests anti-VHE IgM nous conduisent à proposer un nouvel algorithme de diagnostic des hépatites E aiguës :



- Détermination de la région cible pour la quantification de l'ARN VHE3 (technique quantitative)

Nous avons étudié l'influence de la diversité du virus de génotype 3 sur les performances de 2 protocoles de RT-PCR en temps réel : l'une ciblant le gène et l'autre le gène ORF3. Nous avons testé un panel de 5 souches de références de génotype 3a, 3b, 3c, 3e, and 3f. Le panel a été testé avec des dilutions de raison 10. Les concentrations d'ARN VHE obtenues avec les 2 tests étaient corrélées mais la RT-PCR basée sur ORF2 sous-estime les concentrations d'ARN viral. La moyenne des différences des concentrations d'ARN VHE obtenus avec les 2 protocoles était de 1,41 log copies/ml. Nous avons également testé 34 échantillons cliniques de génotypes 3c ($n = 15$), 3e ($n = 4$), and 3f ($n = 15$), qui sont les génotypes les plus prévalents en Europe. La moyenne des différences entre les 2 protocoles était de 1,41 log copies/ml pour le génotype 3c, 0,96 log copies/ml pour le génotype 3e, and 0,70 log copies/ml pour le génotype 3f. Ces résultats nous ont conduits à recommander des protocoles de RT-PCR ciblant le gène ORF3 afin de quantifier les différentes souches de génotype 3 du VHE (Abravanel, J Clin Microbiol, 2012).

- Evaluation des trousse commercialisées de RT-PCR en temps réel (technique qualitative)

Un panel de souche de référence de génotype 3a, 3c, 3e et 3f, diluée à des concentrations d'ARN viral de 2500, 500, 100 et 20 UI/ml, a été utilisé pour étudier les performances des trousse commercialisées Ceeram, HepatitisE@ceeramTools, et Altona, RealStar® HEV RT-PCR Kit. La linéarité, la reproductibilité et la sensibilité des tests de détection de l'ARN VHE ont été étudiées. Les RT-PCR ont été réalisées selon les recommandations du fournisseur. Résultats du panel de référence obtenus avec les trousse Ceeram et Altona :

Souche	Titre échantillon (UI/ml)	RT PCR Ceeram				RT-PCR Altona				Différence Ct [Ceeram-Altona]
		Nb échantillons détectés	Moyenne Ct	ET Ct	CV (%)	Nb échantillons détectés	Moyenne Ct	ET Ct	CV (%)	
3a	2 500	6/6	34,0	0,5	1,4	6/6	30,9	0,1	0,3	3.1
	500	6/6	36,5	0,6	1,7	6/6	32,9	0,3	0,9	3.6
	100	5/6	38,2	1,1	3,0	6/6	36,0	1,4	3,8	2.1
	20	0/6				4/6	38,3	0,6	1,6	
3c	2 500	6/6	32,9	0,5	1,4	6/6	29,8	0,1	0,3	3.0
	500	6/6	34,6	0,3	0,9	6/6	31,7	0,3	0,9	2.9
	100	6/6	37,5	1,3	3,5	6/6	34,3	1,8	5,2	3.2
	20	1/6	38,4			6/6	36,3	1,0	2,7	2.1
3e	2 500	6/6	32,4	0,3	1,0	6/6	27,4	0,1	0,5	5.0
	500	6/6	33,9	0,3	0,8	6/6	29,4	0,1	0,3	4.6
	100	6/6	36,6	0,7	2,0	6/6	31,3	0,1	0,3	5.3
	20	5/6	39,2	3,0	7,7	6/6	33,3	0,5	1,4	5.9
3f	2 500	6/6	33	0,7	2,1	6/6	30,8	0,2	0,8	2.2
	500	6/6	36,3	0,6	1,7	6/6	32,8	0,7	2	3.5
	100	4/6	37,9	1,6	4,3	6/6	35,9	0,7	2,1	2.0
	20	2/6	39,4			2/6	36,3			3.1
Toutes		77/96		0,9*	2,42**	90/96		0,5*	1,5**	3.4[†]

Note: ET, écart type; CV, coefficient de variation; * moyenne des écarts types; ** moyenne des coefficients de variation coefficient of variation; [†] moyenne des différences des Ct

Les deux trousse commerciales présentent une bonne linéarité et reproductibilité. Elles présentent également une excellente sensibilité. Seuls les échantillons les plus faiblement titrés en virus (20 UI/ml) sont détecté moins fréquemment avec le test Ceeram qu'avec le

test Altona. Cette différence de sensibilité pourrait être liée au volume d'ARN recommandé par le fournisseur pour réaliser la RT-PCR. Il est 5 fois plus important pour le test Altona. En conclusion, les 2 trousse commerciales présentent de bonnes performances analytiques pour la détection des infections VHE de génotype 3 (Abravanel, J Clin Microbiol, 2013).

4.2 Hépatite E : Activités d'expertise de l'année 2012

4.2.1 Origine des prélèvements

➤ Prélèvements reçus au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse

En 2012, le laboratoire de Toulouse a réalisé 3719 sérologies et 3324 PCR VHE dans le sang ou les selles.

Table 1 : répartition de l'origine des prélèvements

	<i>Sérologies VHE</i>	<i>ARN VHE</i>
CHU Toulouse	87,4%	78,1%
CH Midi-pyrénées	5,7%	5,4%
CHU et CH hors Midi-Pyrénées	6,9%	16,2%
Laboratoires Privés	0%	0,5%

➤ Prélèvements reçus par les autres laboratoires

L'Hôpital Paul Brousse à Villejuif a reçu 5139 échantillons (47% pour sérologie et 53% pour PCR).

Assistance Publique - Hopitaux de Paris (AP-HP)	54,80%
Ile De France hors AP-HP	6,40%
CH Province	7,40%
CHU	23,90%
Laboratoires Privés	7,50%

Le laboratoire d'analyses spécialisées Cerba a réalisé 1952 tests IgM anti-VHE pour des laboratoires privés de France. Il ne réalise la PCR VHE que depuis le deuxième semestre 2012. Le laboratoire d'analyses spécialisées Biomnis a réalisé 6756 tests d'IgM anti-VHE. Il réalise également la PCR VHE.

L'activité des laboratoires d'autres centres hospitaliers n'a pas été répertoriée.

4.2.2 Diagnostics des cas d'hépatite E

Au laboratoire de virologie de Toulouse, 164 cas d'hépatite E ont été diagnostiqués dont 142 cas virémiques. Au laboratoire de virologie de Paul Brousse, 165 infections ont été diagnostiquées dont 154 infections virémiques. Parmi les 154 infections virémiques, 11 infections chroniques étaient connues en 2011. Le laboratoire Cerba, avait 97 patients avec des IgM anti-VHE positifs. Au laboratoire Biomnis, 350 patients avaient les IgM anti-VHE

positifs (dont 29 ont eu une PCR positive). De plus, 36 autres patients avec ARN VHE positifs ont été diagnostiqués par le laboratoire Biomnis.

Total des cas d'hépatite E diagnostiqués en 2012

	<i>Année</i>										
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Nb patients testés	209	155	233	327	583	1012	1700	2150	2549	3429	17566
Nb de cas certains ou probables :											
Total	13	14	20	39	38	107	180	206	232	266	801
Importés	4	11	4	19	14	10	21	23	16	17	9
Autochtones	9	3	16	20	24	97	159	183	216	249	792
% cas positifs parmi les testés :											
	6,2	9,0	8,5	11,9	6,5	10,5	10,5	9,6	9,1	7,6	4,6

En 2012, on peut constater une forte augmentation du nombre de cas d'hépatite E diagnostiqués en France. Comme attendu, ceci est en lien avec une meilleure utilisation des outils virologiques et de l'activité diagnostique. On peut constater que l'immense majorité des cas est autochtone en lien avec une transmission zoonotique. Toutefois, l'activité de tous les centres n'ayant pas été répertoriée, le nombre de cas d'hépatite E reste sous-estimé.

4.2.3 Caractérisation des souches

Pour 285 échantillons ARN VHE positifs, le génotype a été déterminé par séquençage. La répartition des génotypes est la suivante :

Génotype	1	4	3c	3e	3f	Non typé
Séquences	8	9	38	9	174	47
2012	(2,8%)	(3,2%)	(13,3%)	(2,8%)	(61,5%)	(16,5%)

Cette distribution est similaire à celle observée au cours des années précédentes (Legrand-Abravanel, Emerg Infec Dis, 2009 ; Bouquet Emerg Infec Dis, 2011)

5 Hépatite E : Activités de surveillance

5.1 Hépatite E : Détection et investigation des cas groupés et des phénomènes anormaux

Les cas d'hépatite E ne font pas l'objet à ce jour d'une déclaration obligatoire.

- Expertises à la demande des ARS

Une première expertise a été réalisée à la demande de l'ARS de Franche Comté, afin d'étudier 4 sujets présentant des symptômes d'hépatite E dans une EPADH : 2 pensionnaires

et 2 aides soignantes. L'ARN viral a été retrouvé chez 3 sujets, Le typage a pu être réalisé chez 2 sujets. Les 2 personnes étaient infectées par un virus de génotype 3f. Le dernier sujet présentait une sérologie en faveur d'une infection récente mais l'ARN viral n'a pas pu être mis en évidence. L'enquête épidémiologique réalisée par l'ARS de Franche Comté n'a pas permis d'identifier la source des infections.

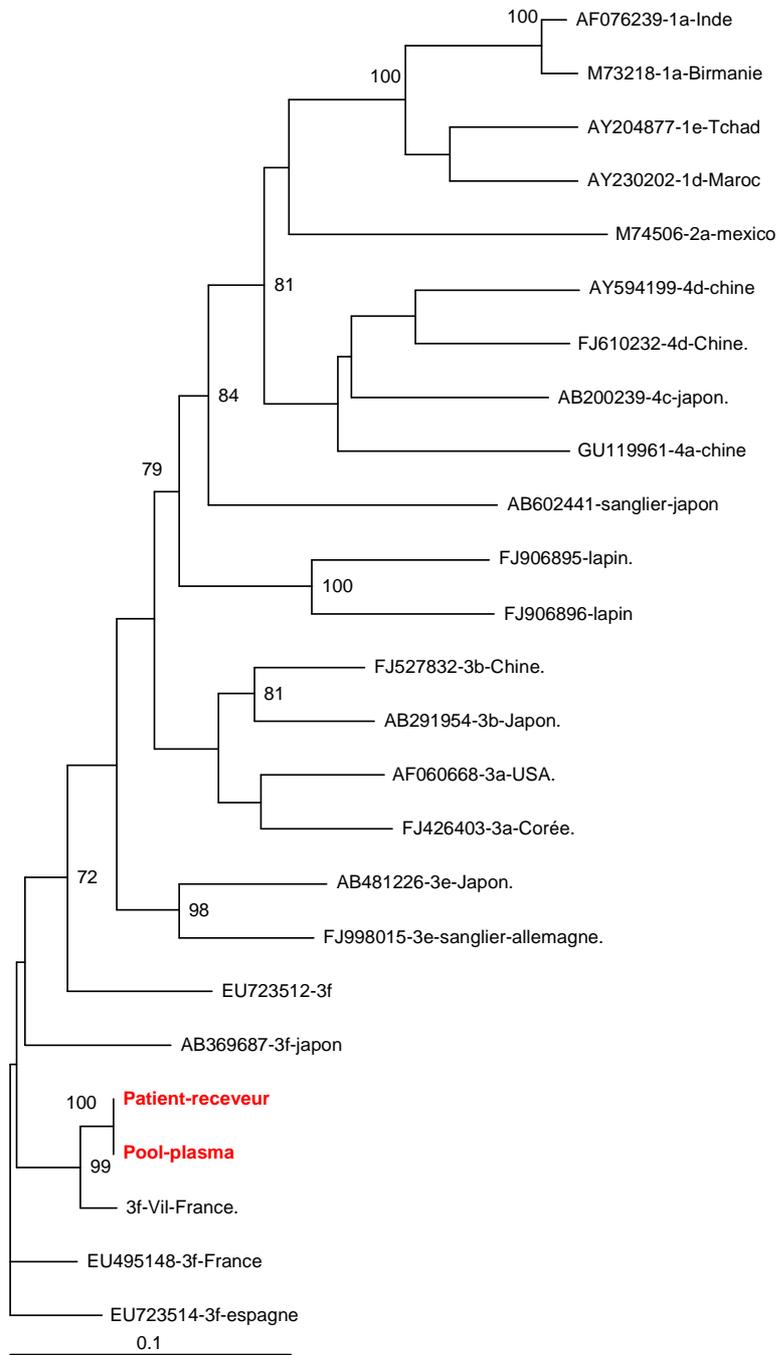
La deuxième expertise, à la demande de l'ARS de Rhône-Alpes, a concerné une suspicion de cas groupé au sein d'une famille. Une hépatite E a été documentée chez le père de famille. Aucun autre membre de la famille ne présentait des marqueurs sérologiques ou moléculaires d'une infection par le VHE.

- Expertise de cas transfusionnels d'hépatite E à la demande de l'EFS

A la demande de l'Etablissement Français du sang (EFS), Nous avons testés 2 pools de plasma frais congelés qui ont été la source de contamination du VHE chez le receveur.

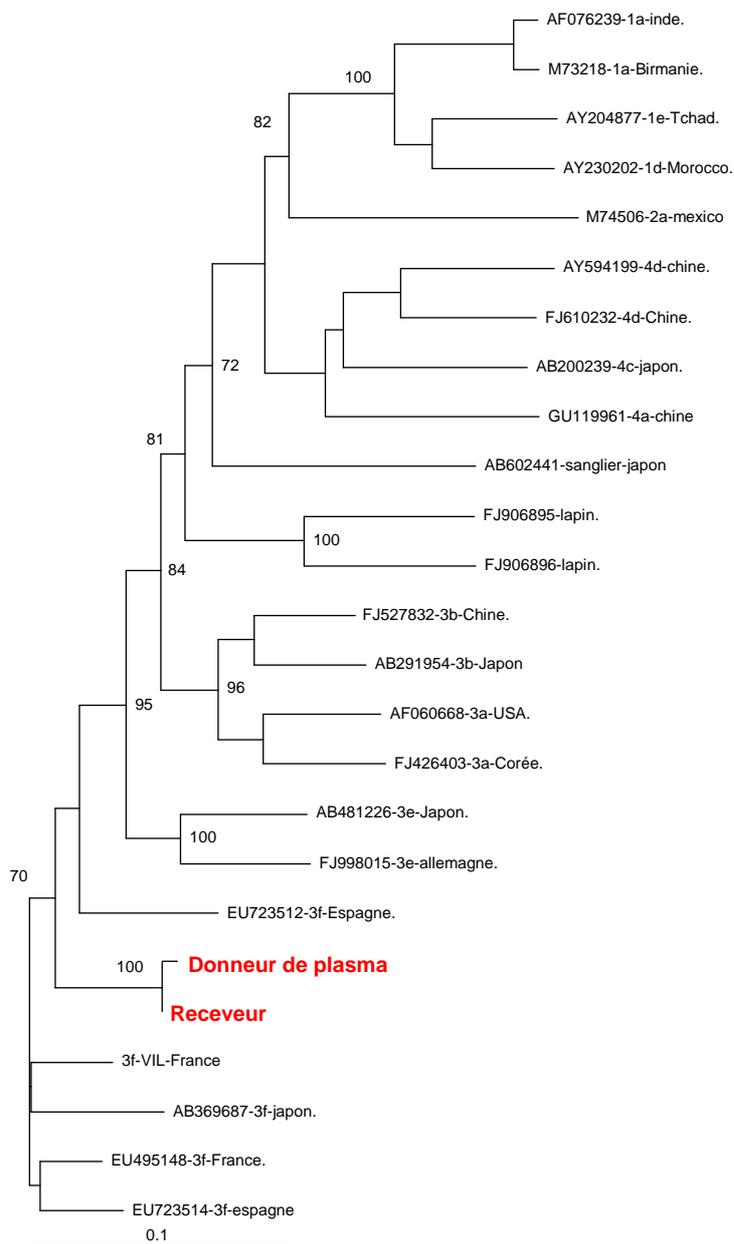
Dans le premier pool de plasma, la charge virale était de 540 copies/ml. Les cent donateurs de plasma constituant le pool de plasma ont été testés individuellement à partir des bibliothèques conservées à l'EFS (test sérologiques et recherche de l'ARN viral). Le donneur contaminant a été identifié, la charge virale de ce donneur était de 39000 copies/ml. Les IgG et les IgM anti-VHE étaient négatifs chez ce donneur.

La séquence du virus retrouvé dans le pool a été comparée à la séquence du virus identifié chez le receveur et a permis de confirmer l'origine transfusionnelle de la contamination



Dans le deuxième pool de plasma, la charge virale était de 69 copies/ml. Les cent donateurs de plasma constituant le pool ont été testés individuellement. Le donneur contaminant a été identifié, la charge virale de ce donneur était de 3060 copies/ml. Les IgG et les IgM anti-VHE étaient également négatifs chez ce donneur.

La séquence du virus retrouvé chez le donneur de plasma a été comparée à la séquence du virus identifié chez le receveur et a permis de confirmer l'origine transfusionnelle de la contamination.



5.2 Hépatite E : Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens

Jacques Izopet est membre du HEV Collaborative Study Group visant à harmoniser les tests moléculaires de recherche de l'ARN VHE et à mettre en place un standard international de quantification de l'ARN VHE.

Dans une première étude multicentrique, la performance des tests moléculaires de l'ARN VHE a été investiguée grâce à un panel de référence contenant des souches de génotype 3a, 3b, 3f, and 4c. Des différences de sensibilité des différents tests moléculaires d'un facteur 100 à 1000 ont été objectivées, démontrant la nécessité de standardisation des tests moléculaires (Baylis, J Clin Microb, 2011).

Un standard a été testé dans une deuxième étude collaborative impliquant 23 laboratoires. Le standard a été évalué par des techniques qualitatives et quantitatives. Cette étude a permis d'établir un standard international 6329/10, de génotype 3a, titré à 250 000 UI/ml (Baylis, Emerg Infec Dis, 2013).

6 Activités d'information, de formation et de conseil

6.1 Enseignements

Formation initiale et continue

En tant qu'hospitalo-universitaires, les membres du CNR participent aux enseignements concernant le VHA et le VHE dispensés aux étudiants en Médecine (DCEM1, DCEM2) et en DES de biologie médicale ou scientifiques (Master 1 et Master 2).

Accueil de stagiaires

- Villejuif :

- Le service accueille 2 internes par an. Dans le cadre de l'agrément niveau 2 pour la virologie l'interne est amené à contribuer au CNR
- Le laboratoire est terrain de stage en M2. Il a accueilli en 2012, Deborah Delaune du M2 Agents infectieux : interactions hôte/environnement, Université Versailles-Saint-Quentin : séquençage complet et infectiosité chez l'animal d'une souche VHE d'origine cuniculicole suspectée.
- Le Laboratoire accueille des doctorants : Actuellement le Dr Delphine Desbois est en 4^{ème} année de thèse sur le VHA génotype IIA (Paris XI)

- Toulouse :

- Le service accueille 10 internes en biologie médicale par an.
- Le laboratoire est terrain de stage en M2. Il a accueilli en 2012, Gaëlle Dörr, M2R Immunologie et Maladies infectieuses Université Toulouse III : réponse immune des patients transplantés infectés par le VHE
- Le Laboratoire accueille des doctorants : actuellement le Dr Sébastien Lhomme est

en 3^{ème} année de thèse sur le VHE

- Le Laboratoire accueille également des post-doctorants travaillant sur le VHE: le Dr Sokuntea Top

6.2 Modalités de diffusion des données du CNR

Les résultats des analyses pratiquées au CNR sont adressés au laboratoire demandeur par courrier. Les diagnostics positifs d'hépatite E sont également transmis par téléphone au médecin prescripteur.

Le rapport d'épidémiologie moléculaire est adressé aux ARS en cas d'épidémie.

Un site web (<http://www.cnrvha-vhe.org/>) présente les informations récentes, les rapports d'activité ainsi que les coordonnées du CNR (téléphone, fax et mail) et les modalités d'envoi des prélèvements.

Séminaires et conférences invitées, Villejuif

- 2005 Nouveaux outils de diagnostic et de suivi épidémiologique de l'hépatite A. Colloque franco-tunisien sur les virus à transmission entérique. Monastir, Tunisie
- 2008 Vaccination contre l'hépatite A. Semaine de la vaccination, Hôpital Paul Brousse, Villejuif
- 2010, Janvier. Hépatite A : l'expérience du CNR. Hépatologie. Hôpital Cochin, Paris
- 2011, Mars. La vaccination anti VHA. Formation Travel Santé à destination des médecins du travail
- 2011, juin. Hépatite A, un problème réglé ? Hépatologie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
- 2011, juin. Hépatite A et E : nouveaux aspects épidémiologiques et thérapeutiques. Journées Hépatobiliaires, Paris.
- 2011, octobre. Actualités hépatite A et E. Journée du réseau hépatites virales, Caen.
- 2012, janvier. Actualités diagnostiques de l'hépatite A&E, Biologiste TV
- 2012, Fev. Hépatite E le renouveau d'une vieille maladie. Maladies Infectieuses, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre
- 2012, mai. Hépatite E le renouveau d'une vieille maladie. Hépatologie, Hôpital J Verdier, Bondy
- 2012 Juin : Actualités post EASL. : Hépatite E, quoi de neuf ? Rencontres Virologiques Gilead, Boulogne.
- 2012, Oct 24 : Hépatite E : Epidémiologie et diagnostic, Staff anatomo-clinique, Villejuif
- 2012, Déc 3 : Hépatite E : Epidémiologie, diagnostic et particularités cliniques. Staff multidisciplinaire CHR Orléans.

Séminaires et conférences invitées, Toulouse

- 2012, mai. Epidémiologie et diagnostic du VHE. Journées de Biologie Médicales Toulousaines organisées par l'association des biologistes de Midi-Pyrénées. Toulouse
- 2012, novembre. Présentation des outils diagnostics pour le VHE aux journées des Actions Coordonnées 11/12 et 33 de l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales)
- 2012, décembre. Le virus de l'hépatite E. Journées de Physiopathologie de Strasbourg.

6.3 Expertise auprès des autorités de santé

- Validation avant lancement du Contrôle National de Qualité 2012 pour la sérologie Hépatite A
- Expertise auprès de l'ANSM et de l'EMA dans le groupe SIDA et hépatites virales (Pr Roque-Afonso – Pr Izopet)

7 Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR

7.1 Recherche CHU Paul Brousse

- **Caractérisation des souches VHA de sous-type IIA**

Nous avons montré l'origine géographique restreinte des souches de sous-type IIA (Desbois J Clin Microbiol 2010). Nous avons également montré que les souches cliniques de différents génotypes avaient des efficacités traductionnelles faibles (Mackiewicz, J Virol 2010). Dans cette dernière étude, l'unique souche de génotype IIA présentait une efficacité traductionnelle paradoxale, plus élevée en lignée cellulaire fibroblastique qu'hépatocytaire. L'analyse de l'efficacité traductionnelle de 6 nouvelles souches de génotype IIA : cette activité paradoxale a été retrouvée dans 50% des cas et pourrait contribuer à la faible diffusion de ce sous-type. (thèse de D Desbois ; manuscrit en préparation)

- **Infection humaine liée à une souche de VHE cuniculicole**

Un patient de 47 ans transplanté hépatique en 2002 a été infecté par le VHE en mars 2011 et a développé une infection chronique. Le séquençage de la souche dans l'ORF2 a montré une forte homologie avec les souches isolées de lapins d'élevage en Chine. Le séquençage complet du génome a montré une homologie moyenne de 81% avec les souches de lapins chinoises et de 77% avec des souches de génotype 3. En collaboration avec l'ANSES, cette souche a été inoculée à des lapins et à des porcs. L'ARN viral est resté indétectable dans les deux modèles animaux, mais contrairement aux porcs, les lapins ont séroconverti, confirmant ainsi l'origine cuniculicole de la souche (M2 de D Delaune, manuscrit en préparation)

Publication Hopital Paul Brousse

Articles Originaux Anglophones

- 1- G Rezende, AM Roque-Afonso, D Samuel, M Gigou, E Nicand, V Ferré, E Dussaix, H Bismuth, C Féray. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. **Hepatology** 2003; 38: 613-8.
- 2- V Mackiewicz, E Dussaix, MF Le Petitcorps, AM Roque-Afonso. Detection of Hepatitis A Virus RNA in Saliva. **J Clin Microbiol** 2004; 42: 4329-31.
- 3- AM Roque-Afonso, L Grangeot-Keros, B Roquebert, D Desbois, JD Poveda, V Mackiewicz, E Dussaix. Diagnostic relevance of IgG avidity for Hepatitis A Virus. **J Clin Microbiol** 2004; 42: 5121-4.
- 4- V Mackiewicz, AM Roque-Afonso, E Marchadier, E Nicand, L Fki-Berrajah, E Dussaix. Rapid Investigation of Hepatitis A Virus Outbreak by Single Strand Conformation Polymorphism Analysis. **J Med Virol**; 2005; 76:271-278.
- 5- AM Roque-Afonso, V Mackiewicz, E Dussaix. Detection of Immunoglobulin M Antibody to Hepatitis A Virus in Patients without Acute Hepatitis A: The Usefulness of Specific Immunoglobulin G Avidity. **Clin Infect Dis**. 2006; 42:887-8.
- 6- Schwarz NG, Revillion M, Roque-Afonso AM, Dussaix E, Giraud M, Liberpre C, Couturier E, Delarocque-Astagneau. A food borne outbreak of hepatitis A virus (HAV) in a secondary school in Upper Normandy/France in November 2006. **Euro Surveill** 2008; 13. pii: 18885.
- 7- Couturier E, Roque-Afonso AM, Letort MJ, Dussaix E, Vaillant V, de Valk H. Cluster of cases of hepatitis A with a travel history to Egypt, September-November 2008, France. **Euro Surveill**. 2009 Jan 22 ;14(3). pii : 19094
- 8- Guillois-Bécel Y, Couturier E, Le Saux JC, Roque-Afonso AM, Le Guyader FS, Le Goas A, Pernès J, Le Behec S, Briand A, Robert C, Dussaix E, Pommepuy M, Vaillant V. An oyster-associated hepatitis A outbreak in France in 2007. **Euro Surveill**. 2009;14(10):pii=19144.
- 9- D Desbois, AM Roque-Afonso, P Lebraud, E Dussaix. Use of dried serum spots for serological and molecular diagnosis of hepatitis A virus. **J Clin Microbiol** 2009; 47: 1536- 42.

- 10- B Syhavong, B Rasachack, L Smythe, KSA Myint, JM Rolain, AM Roque-Afonso, K Jenjaroen, V Soukhaserm, S Phongmany, R Phetsouvanh, S Soukhaserm, T Thammavong, M Mayxay, SD Blacksell, E Barnes, P Parola, D Raoult, E Dussaix, I Humphreys, Paul Klenerman, NJ White, PN Newton. The infective causes of hepatitis and jaundice amongst hospitalised patients in Vientiane, Laos. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** 2010
- 11- D Desbois, E Couturier, V Mackiewicz, A Graube, MJ Letort, E Dussaix, AM Roque-Afonso. Epidemiology and genetic characterisation of Hepatitis A virus genotype IIA. **J Clin Microbiol.** 2010; 48: 3306-15.
- 12- V Mackiewicz, A Cammas, D Desbois, E Marchadier, S Pierredon, F Beaulieux, E Dussaix, S Vagner, AM Roque-Afonso. Nucleotide variability and translation efficiency of the 5'untranslated region of hepatitis A virus: an update from clinical isolates associated with mild and severe hepatitis. **J Virol**, 2010; 84: 10139-147.
- 13- Guet L, Desbois D, Roque-Afonso AM, Germain JM, Merle V. Investigation of a severe nosocomial outbreak of hepatitis A among healthcare workers and adult patients. **J Hosp Infect**, 2011
- 14- C Gallot, L Grout, AM Roque-Afonso, E Couturier, P Carrillo-Santisteve, J Pouey, MJ Letort, S Hoppe, P Capdepon, S Saint-Martin, H De Valk, V Vaillant. Hepatitis A Associated with Semidried Tomatoes, France, 2010. **Emerging Infectious Diseases**, 2011; 17: 566-67.
- 15- Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, Dumortier J, Cannesson A, Cassuto-Viguiet E, Thervet E, Conti F, Lebray P, Dalton HR, Santella R, Kanaan N, Essig M, Mousson C, Radenne S, Roque-Afonso AM, Izopet J, Rostaing L. Factors Associated with Chronic Hepatitis in Patients with Hepatitis E Virus Infection Who Have Received Solid Organ Transplants. **Gastroenterology** 2011;
- 16- Arcangeletti MC, Dussaix E, Ferraglia F, Roque-Afonso AM, Graube A, Chezzi C. Multicentric evaluation of new commercial enzyme immunoassays for the detection of IgM and total antibodies against hepatitis A virus. **Clin Vaccine Immunol** 2011; 8:1391-4.
- 17- S Haim-Boukobza, MP Ferey, AL Vétillard, A Jeblaoui, E Pélissier, G Pelletier, L Teillet, AM Roque-Afonso. Transfusion-transmitted hepatitis E in a misleading context of autoimmunity and drug-induced toxicity. **J Hepatol** 2012, 57:1374-8.
- 18- A Coilly, S Haim-Boukobza, T Antonini, A Pause, C Mokhtari, A Becq, H Farahmand, L Hauser, JC Duclos-Vallée, D Samuel, R Adam, AM Roque-Afonso. Post-transplantation Hepatitis E: Transfusion-transmitted hepatitis rising from the ashes. **Transplantation** 2013, in press
- 19- A Jeblaoui, S Haim-Boukobza, E Marchadier, C Mokhtari, AM Roque-Afonso. Genotype 4 Hepatitis E Virus in France: an autochthonous infection with a more severe presentation. **Clin Infect Dis** 2013, in press

Articles Originaux Francophones

- 1- D Desbois, L. Grangeot-Keros, B. Roquebert, AM Roque-Afonso, V. Mackiewicz, JD Poveda, E. Dussaix. Usefulness of specific IgG avidity for diagnosis of hepatitis A infection. **Gastroenterol Clin Biol**, 2005 ; 29 :573-76.
- 2- P Santa-Olalla, AM Roque-Afonso, E Couturier, B Cottrelle, C Drougard, C Lecadet-Morin, P Lebraud, J Beytout, D Lévy-Bruhl, E Dussaix, E Delarocque-Astagneau. Utilisation de tests salivaires dans l'investigation d'une épidémie d'hépatite A, Auvergne, décembre 2004. **BEH** n° 2-3/2006; 13-15.
- 3- E Couturier, MJ Letort, AM Roque, E Dussaix, E Delarocque-Astagneau. Hépatite aigue A an France en 2006 : première année de surveillance par la déclaration obligatoire. **BEH** n°29-30/2007 : 253-256.
- 4- C Chakvetadze, F Bani-Sadr, L Slama, G Pialoux, AM Roque-Afonso, E Dussaix. Sustained alanine aminotransferase increase during hepatitis A due to concomitant lymphogranuloma venereum infection in an HIV-1 positive patient. **Gastroenterol Clin Biol** 2008 ; 32 :657-59.
- 5- A Berlioz-Arthaud, S. Barny, J.F. Yvon, AM Roque-Afonso, E. Dussaix Surveillance biologique de l'hépatite A en Nouvelle-Calédonie : de l'endémie à l'épidémie (1986-2007). **Bull Soc Path Ex** 2008 ; 101 : 336-342.
- 6- D Desbois, E Couturier, V Mackiewicz, A Graube, MJ Letort, E Dussaix, AM Roque-Afonso. Genetic diversity of a rare hepatitis A virus genotype. **Path Biol** 2011;59(1):57-65
- 7- E Couturier, L Grout, AM Roque-Afonso, C Gallot, J Pouey, MJ Letort, P Soler, P Carrillo-Santisteve, B Aldabe, P Capdepon, S Saint-Martin, P Ben Hamida, H Laverdet, H De Valk, V Vaillant. Épidémie d'hépatite A liée à la consommation de tomates semi-séchées, France, 2009-2010. **BEH** n° 13-14/2011; 165-168.

Articles de revue francophones

1. E Dussaix et AM Roque Afonso. Le virus de l'Hépatite A. **mt pédiatrie** ; déc 1998 ;vol 1 hors série :4-9.
2. V Mackiewicz, AM Roque-Afonso, E Dussaix. Hépatite A : de l'évidence au piège diagnostique. **RFL** 2006 ; 382 : 51-56.
3. AM Roque-Afonso, V Mackiewicz, E Dussaix. Le virus de l'hépatite A : Actualités. **IBS**. 2006 ; 21 :202-209.
5. E Dussaix, V Mackiewicz, AM Roque Afonso. Epidémiologie de l'hépatite A : qu'en est-il en 2007 ? **Virologie** 2007 ; 11 :361-9.

Article de Revue Anglophone

1. AM Roque-Afonso, D Desbois, E Dussaix. Hepatitis A virus: serology and molecular diagnostics. **Future Virology** 2010; 5: 233-42.

Communications orales nationales

- 1- V Mackiewicz, E Dussaix, MF Le Petitcorps, AM Roque-Afonso. Détection du virus de l'hépatite A dans la salive. **RICAI**, Paris 2003

- 2- V Mackiewicz, AM Roque-Afonso, P Lebraud, B Cottrelle, P Santa-Ollala, E Delarocque-Astagneau, E Dussaix. Première épidémie d'hépatite A de génotype III en France. **RICAI**, Paris 2005.
- 3- L Guet, AM Roque-Afonso, V Merle, M Dubuisson, D Thillard, JM Germain, A Carbonne. Cas groupés d'hépatite A nosocomiale. **RICAI**, Paris 2008.
- 4- E Couturier, AM Roque-Afonso, MJ Letort, E dussaix, V Vaillant. Adoption internationale et hépatite A aigue, France 2008. **Journées Nationales d'Infectiologie**, Marseille 2009.

Communications orales internationales

- 1- P Santa-Ollala, AM Roque-Afonso, B Cottrelle, V Mackiewicz, E Couturier, J Beytout, E Dussaix, E Delarocque-Astagneau. Sequential saliva testing used in the investigation of hepatitis A outbreak. Auvergne (France), December 2004. **International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Diseases (ISVHLD)**, Paris, 2006.
- 2- Gallot C, Grout L, Roque-Afonso AM, Couturier E, Carrillo P, Pouey J, Agbessi A, Letort MJ, Hoppe S, Capdepon P, Saint-Martin S, Guillo-Bellanger ML, Lardon Z, De Valk H, Vaillant V. Hepatitis A outbreak associated with semi-dried tomatoes, France, 2010. **International Conference on Emerging Infectious Diseases (ICEID)**, Atlanta, Georgia, USA, July 11 - 14, 2010.
- 3- Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, Dumortier J, Cannesson A, Cassuto-Viguiet E, Thervet E, Conti F, Lebray P, Dalton HR, Santella R, Kanaan N, Essig M, Mousson C, Radenne S, Roque-Afonso AM, Izopet J, Rostaing L. Factors Associated with Chronic Hepatitis in Patients with Hepatitis E Virus Infection Who Have Received Solid Organ Transplants. **EASL**, 2011.
- 4- A Jebblaoui, A Pausé, C Mokhtari, E Nicand, AM Roque-Afonso. Emerging Hepatitis E genotype 4 infection in France. **European Society for Clinical Virology (ESCV)**, Madrid, Spain, Sept 2012.
- 5- Haim-Boukobza S, Férey MP, Vétillard AL, Pelissier A, Pelletier G, Teillet L, Roque-Afonso AM. Transfusion-transmitted Hepatitis E in a misleading context of autoimmunity and drug induced liver toxicity. **ESCV**, Madrid, Spain, Sept 2012.

Communications affichées nationales

1. AM Roque Afonso, G Rezende, M Gigou, P Rodriguez-Mathieu, D Samuel, C Féray, E Dussaix. Acute Hepatitis A : Heterogeneity of clinical presentation, Viral load and Genotypes. **RICAI**, Paris 2001.
2. V Mackiewicz, AM Roque, E Marchadier, F Beaulieux, E Dussaix. Confirmation of rare genotype II Hepatitis A Virus circulation in France. **RICAI**, Paris, 2004
3. B Roquebert, AM Roque-Afonso, D Desbois, V Mackiewicz, E Dussaix. Mise au point d'un test de mesure de l'avidité des IgG anti-hépatite A. **JFV**, Paris, 2004,
4. B Roquebert, AM Roque-Afonso, D Desbois, V Mackiewicz, E Dussaix. Intérêt d'un test de mesure de l'avidité des IgG anti-hépatite A. **JFPD**, Paris, 2004,
5. P Santa-Ollala, AM Roque-Afonso, B Cottrelle, C Drougard, E Couturier, C Lecadet-Morin, J Beytout, E Dussaix, D Levy-Bruhl, E Delarocque-Astagneau. Utilisation des tests salivaires pour l'investigation d'une épidémie d'hépatite A, Auvergne, décembre 2004. **Journées de Veille Sanitaire**, Paris 2005
6. V Mackiewicz, AM Roque-Afonso, P. Lebraud, B Cottrelle P Santa-Ollala, E. Delarocque-Astagneau, E Dussaix. Première épidémie d'hépatite A de génotype III en France. **RICAI**, Paris, 2005.
7. V Mackiewicz, AM Roque-Afonso B Cottrelle, P Lebraud, P Santa-Ollala, C Henquell, E Delarocque-Astagneau, E Dussaix. Épidémie, persistance et dissémination d'une souche de virus de l'hépatite A de génotype III en France. **JFV** ; Paris 2006.
8. E Couturier, MJ Letort, AM Roque, E Dussaix, E Delarocque-Astagneau. Hépatite aiguë A face à la déclaration obligatoire. Premier bilan d'un an de notification. **Journées Nationales d'Infectiologie (JNI)** Dijon, 2007
9. Y.Guillois-Bécel, A.Briand, E.Couturier, JC. Le Saux, A.M.Roque Afonso, S. Le Guyader, E.Dussaix, S.Le Behec. Investigation d'une épidémie d'hépatite A. Côtes d'Armor 2007. **Journées de Veille Sanitaire**. Paris 2008.
10. D Desbois, AM Roque-Afonso, P Lebraud, E Dussaix. Utilisation du papier buvard pour le diagnostic sérologique et moléculaire du virus de l'hépatite A. **RICAI**, Paris 2008.
11. Beytout J, Roque-Afonso AM, Couturier E, Cottrelle B, Laurichesse H, Henquell C, Dussaix E. La « success story » d'une souche malgache du virus de l'hépatite A implantée en Auvergne qui a conquis la France. **JNI** Lyon 2009.
12. L. Guet, D. Desbois, C. Cyvoct, M. Dubuisson, D. Thillard, E. Dussaix, AM Roque-Afonso. Cas groupés d'hépatite A d'origine nosocomiale. **JNI** Lyon 2009.
13. E. Couturier, AM. Roque-Afonso, MJ. Letort, E. Dussaix, V. Vaillant. Adoption internationale et hépatite aiguë A, France, 2008. **JNI** Lyon 2009.
14. D Desbois, E Couturier, A Graube, E Dussaix, AM Roque-Afonso. Diversité génétique d'un génotype rare du virus de l'hépatite A. **RICAI**, Paris 2009.
15. V Mackiewicz, A Cammas, E Dussaix, E Marchadier, F Beaulieux, D Samuel, S Vagner, AM Roque-Afonso. Variabilité génétique et activité traductionnelle de la région 5' non-codante du virus de l'hépatite A: Etude de souches cliniques responsables d'hépatites bénignes ou sévères. **JFHOD**, Paris 2010.
16. D Desbois, E Couturier, A Graube, MJ Letort, E Dussaix, AM Roque-Afonso. Diversité génétique d'un génotype rare du virus de l'hépatite A. **JFV**, Paris 2010.
17. D Desbois, E Couturier, A Graube, MJ Letort, E Dussaix, AM Roque-Afonso. Diversité génétique d'un génotype rare du virus de l'hépatite A. **AFEF**, Marseille 2010.
18. Lagathu G, Bardou-Jacquet E, Beusnel C, Veyer D, Roque-Afonso AM, Colimon R. Cas d'hépatites E aiguës diagnostiquées par le laboratoire de virologie au CHU de Rennes entre 2010 et 2011. **JFV** Paris 2012.

19. Mokhtari C, Marchadier E, Tessé, S, Savary J, Dussaix E, Roque-Afonso AM. Evaluation de différentes techniques de détection de l'ARN du virus de l'hépatite E par RT-PCR temps-réel. JFV Paris 2012.
20. Haim-Boukoba S, Férey MP, Vétillard AL, Pélissier E, Pelletier G, Teillet L, Roque-Afonso AM. Transmission transfusionnelle du virus de l'hépatite E. JFV Paris 2012.

Communications affichées internationales

1. V Mackiewicz, AM Roque-Afonso, B Cotterel, P Lebraud, P Santa-Ollala, E Delarocque-Astagneau, E Dussaix. Introduction and persistence of Type III hepatitis A strain in France. **EASL**, Vienna, 2006.
2. AM Roque-Afonso, D Desbois, E Dussaix. Prospective assessment of anti-HAV IgG avidity. **Global Hepatitis A Meeting**, Miami, 2007
3. AM Roque-Afonso, A Graube, D Simoneau, E Dussaix. Quantification of Hepatitis A virus RNA by commercial real-time assays. **Global Hepatitis A Meeting**, Miami, 2007.
4. E. Dussaix, AM. Roque-Afonso, C. Chezzi, MC. Archangeletti, F. Ferraglia, D. Leloucy, N. Lambert, C. Masson, N. Sassine. New enzyme immunoassay for the detection of total antibodies against hepatitis A virus. **Global Hepatitis A Meeting**, Miami, 2007.
5. E. Dussaix, AM. Roque-Afonso, C. Chezzi, MC. Archangeletti, F. Ferraglia, D. Leloucy, N. Lambert, C. Masson, N. Sassine. New enzyme immunoassay for the detection of IgM antibodies against hepatitis A virus. **Global Hepatitis A Meeting**, Miami, 2007.
6. Y.Guillois-Bécel, A.Briand, E.Couturier, JC. Le Saux, A.M.Roque Afonso, S. Le Guyader, E.Dussaix, S.Le Behec, A. Le Goas, J.Pernes, M.Pommeupuy, V.Vaillant. An Oyster-Associated Hepatitis A outbreak in France in 2007. **International Conference on Molluscan Shellfish Safety**, Nantes, 2009.
7. J Beytout, AM Roque-Afonso, E Couturier, H Laurichesse, O Lesens, E Dussaix, C Henquell. An Hepatitis A Imported Strain Which Spread All Over France. **48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA)**. Vancouver, British Columbia, Canada, 2010.
8. A Jebblaoui, A Pausé, C Mokhtari, E Nicand, AM Roque-Afonso. Emerging Hepatitis E genotype 4 infection in France. **EASL**, Amsterdam, Avril 2013.

7.2 Recherche CHU Toulouse

- **Etude des facteurs associés à la persistance du VHE et à la progression de la fibrose chez l'immunodéprimé**

Nous avons étudié la diversité et la complexité de la quasiespèce du VHE à la phase aiguë de l'infection ainsi que la production de cytokines chez les patients transplantés d'organe solide. La diversité génétique du virus est associée à la persistance du virus chez les patients transplantés d'organe. Une faible production de cytokines pro-inflammatoires IL1 et du récepteur soluble à l'IL2 sont retrouvées chez les patients qui vont évoluer vers une infection chronique. Une faible diversification du virus la première année de l'infection chronique est associée à une progression de la fibrose hépatique dans cette population (Lhomme, J Virol, 2012).

- **Etude du réservoir animal**

En collaboration avec l'UMR INRA-ENVT 1225 IHAP, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, INRA, nous avons recherché des marqueurs VHE dans la faune sauvage. L'étude du réservoir cuniculicole a permis de détecter le virus chez 7% (14/200) des lapins d'élevage testés et chez 23% (47/205) des lapins sauvages. Nous avons identifié une souche de génotype lapin chez un patient ayant fait une hépatite E (Izopet, Emerg Infect Dis, 2012).

En collaboration avec l'ENVT et la Fédération des chasseurs de Midi-Pyrénées, le réservoir animal sauvage a été étudié. 109 prélèvements d'intestin de lapin des Iles Kerguelen, 81 prélèvements de foie de ragondin, 31 échantillons de foie de cerf et 62 échantillons de foie et 35 de bile de sanglier ont été testés pour l'ARN VHE. L'ARN viral n'a été détecté dans aucun échantillon.

Publications Toulouse

Articles Originaux Anglophones

- 1 - JM. Mansuy, JM. Peron, F. Abravanel, H. Poirson, M. Dubois, M. Miédougé, F. Vischi, L. Alric, JP. Vinel, J. Izopet. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *Journal of Medical Virology* 2004;74:419-424.
- 2 - JM. Mansuy, JM. Peron, C. Bureau, L. Alric, JP. Vinel, J. Izopet. Immunologically silent autochthonous acute hepatitis E virus infection in France. *Journal of Clinical Microbiology* 2004;42:912-913.
- 3 - N. Kamar, JM. Mansuy, L. Esposito, F. Legrand-Abravanel, JM. Peron, D. Durand, L. Rostaing, J. Izopet. Acute hepatitis and renal function impairment related to infection by hepatitis E virus in a renal allograft recipient. *Am J Kidney Dis.* 2005 Jan;45(1):193-196.
- 4 - JM. Peron, JM. Mansuy, C. Recher, C. Bureau, H. Poirson, L. Alric, J. Izopet, JP. Vinel. Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006;21:1223-1224.
- 5 - JM. Peron, C. Bureau, H. Poirson, JM. Mansuy, L. Alric, J. Selves, E. Dupuis, J. Izopet, JP. Vinel. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France : description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *Journal of Viral Hepatitis* 2007;14:298-303.
- 6 - JM. Peron, M. Danjoux, N. Kamar, R. Missoury, H. Poirson, JP. Vinel, JM. Mansuy, C. Bureau, J. Izopet, P. Brousset, J. Selves. Liver histology in patients with sporadic acute hepatitis E : a study of 11 patients from South-West France. *Virchows Archives* 2007;450:405-410.
- 7 - JM. Mansuy, F. Abravanel, JP. Calot, JM. Peron, L. Alric, S. Agudo, H. Rech, F. Destruel, J. Izopet. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from south west france. *Journal of Medical Virology* 2008;80:289-293.
- 8 - N. Kamar, J. Selves, JM. Mansuy, L. Ouezani, JM. Peron, J. Guitard, O. Cointault, L. Esposito, F. Abravanel, M. Danjoux, D. Durand, JP. Vinel, J. Izopet, L. Rostaing. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *New England Journal of Medicine* 2008;358:811-817.
- 9 - N. Kamar, JM. Mansuy, O. Cointault, J. Selves, F. Abravanel, M. Danjoux, P. Otal, L. Esposito, D. Durand, J. Izopet, L. Rostaing. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2008;8:1744-1748.
- 10 - JM. Mansuy, F. Abravanel, M. Miédougé, C. Mengelle, C. Merviel, M. Dubois, N. Kamar, L. Rostaing, L. Alric, J. Moreau, JM. Peron, J. Izopet. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *Journal of Clinical Virology* 2009;44:74-77.
- 11 - JM. Mansuy, A. Huynh, F. Abravanel, C. Recher, JM. Peron, J. Izopet. Molecular evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis E virus in a haematology ward. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48:373-374.
- 12 - F. Legrand-Abravanel, JM. Mansuy, M. Dubois, N. Kamar, JM. Peron, L. Rostaing, J. Izopet. Hepatitis E virus genotype 3 diversity in France. *Emerging Infectious Diseases* 2009;15:110-114.
- 13 - F. Legrand-Abravanel, I. Thevenet, JM. Mansuy, K. Sauné, F. Vischi, JM. Peron, N. Kamar, L. Rostaing, J. Izopet. Good performance of immunoglobulin M assays in diagnosing genotype 3 hepatitis E virus infections. *Clinical and Vaccine Immunology* 2009;15: 772-774.
- 14 - N. Kamar, L. Rostaing, F. Abravanel, C. Garrouste, L. Esposito, I. Cardeau-Desangles, JM. Mansuy, J. Selves, JM. Peron, P. Otal, F. Muscari, J. Izopet. Pegylated alpha-interferon for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2010;50:e-30-33.
- 15 - N. Kamar, J. Izopet, P. Cintas, C. Garrouste, E. Uro-Coste, O. Cointault, L. Rostaing. Hepatitis E virus-induced neurological symptoms in a kidney-transplant patient with chronic hepatitis. *American Journal of Transplantation* 2010;10:1321-1324.
- 16 - F. Legrand-Abravanel, N. Kamar, K. Sandres-Saune, C. Garrouste, M. Dubois, JM. Mansuy, F. Muscari, F. Sallusto, L. Rostaing, J. Izopet. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in French solid-organ transplant recipients. *Journal of Infectious Diseases* 2010;202:835-844.
- 17 - N. Kamar, F. Abravanel, J. Selve, C. Garrouste, L. Esposito, L. Lavayssière, O. Cointault, D. Ribes, I. Cardeau, MB. Nogier, JM. Mansuy, F. Muscari, JM. Peron, J. Izopet, L. Rostaing. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of hepatitis-E virus infection after solid-organ transplantation. *Transplantation* 2010;89: 353-360.
- 18 - L. Alric, D. Bonnet, G. Laurent, N. Kamar, J. Izopet. Chronic hepatitis E virus infection : successful virologic response to pegylated interferon-alpha therapy. *Annals of Internal Medicine* 2010;153:135-136.
- 19 - N. Kamar, L. Rostaing, F. Abravanel, C. Garrouste, S. Lhomme, L. Esposito, G. Basse, O. Cointault, D. Ribes, MB. Nogier, L. Alric, JP. Peron, J. Izopet. Ribavirin therapy inhibits viral replication in patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2010;139:1612-1618.
- 20 - N. Kamar, F. Abravanel, C. Garrouste, I. Cardeau-Desangles, JM. Mansuy, H. Weclawiak, J. Izopet, L. Rostaing. Three-month pegylated interferon-alpha-2a therapy for chronic hepatitis E virus infection in a haemodialysis patient. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010;25:2792-2795.
- 21 - S. Tavitian, JM. Péron, A. Huynh, JM. Mansuy, L. Ysebaert, F. Huguet, JP. Vinel, M. Attal, J. Izopet, C. Recher. Hepatitis E virus excretion can be prolonged in patients with hematological malignancies. *Journal of Clinical Virology* 2010;49:141-144.
- E. Fourquet, JM. Mansuy, C. Bureau, C. Recher, JP. Vinel, J. Izopet, JM. Péron. Severe thrombocytopenia associated with acute autochthonous hepatitis E. *Journal of Clinical Virology* 2010;48:73-74.
- 22 - F. Legrand-Abravanel, N. Kamar, K. Sandres-Sauné, S. Lhomme, JM. Mansuy, F. Muscari, F. Sallusto, L. Rostaing, J. Izopet. Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France. *Emerging Infectious*

Diseases 2011;17:30-37.

- 23 - N. Kamar, RP. Bendall, JM. Peron, P. Cintas, L. Prudhomme, JM. Mansuy, L. Rostaing, F. Keane, S. Ijaz, J. Izopet, HR. Dalton.** Neurological disorders: an emerging extra-hepatic manifestation of hepatitis E virus infection. *Emerging Infectious Disease* 2011, 17:173-179.
- 24 - A. Kenfak-Foguena, F. Schöni-Affolter, P. Bürgisser, A. Witteck, KEA. Darling, H. Kovari, L. Kaiser, JM. Evison, L. Elzi, V. Gurtner-De La Fuente, J. Jost, D. Moradpour, F. Abravanel, J. Izopet, M. Cavassini and the Swiss HIV Cohort Study.** Hepatitis E virus seroprevalence and chronic infection in HIV-infected patients with unexplained ALT elevation : the Swiss HIV Cohort Study. *Emerging Infectious Diseases* 2011 17:1074-1078.
- 25 - N. Kamar, C. Garrouste, E. Haagsma, V. Garrigue, S. Pischke, C. Chauvet, J. Dumortier, S. Dharancy, E. Cassuto-Viguier, E. Thervet, F. Conti, P. Lebray, H. Dalton, R. Santella, N. Kanaan, M. Essig, C. Mousson, S. Radenne, AM. Roque, J. Izopet, L. Rostaing.** Predictive factors for hepatitis E virus infection in solid-organ-transplant patients : A retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2011;140:1481-1489.
- 26 - JM. Péron, H. Dalton, J. Izopet, K. Nassim.** Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease : a role for ribavirin. *Journal of Hepatology* 2011 54:1323-1324
- 27 - JM. Mansuy, R. Bendall, F. Legrand-Abravanel, JP. Calot, M. Miédougé, V. Ellis, H. Rech, F. Destruel, HR. Dalton, N. Kamar, J. Izopet.** Seroprevalence in blood donors indicates a high endemicity of hepatitis E in South West France *Emerging Infectious Diseases* 2011;17:2309-2312
- 28 - L. Alric, D. Bonnet, O. Beynes-Rauzy, J. Izopet, N. Kamar.** Definitive clearance of a chronic hepatitis E virus infection with ribavirin treatment *American Journal of Gastroenterology* 2011;106:1562-1563.
- 29 - F. Legrand-Abravanel, JM. Mansuy, A. Huynh, JM. Péron, C. Récher, J. Izopet.** Low risk of hepatitis E virus reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Virology* 2012;54:152-155.
- 30 - N. Kamar, H. Wecklawiak, C. Guilbeau-Frugier, F. Legrand-Abravanel, O. Cointault, D. Ribes, L. Esposito, I. Cardeau-Desangles, J. Guitard, L. Lavayssière, MB. Nogier, F. Sallusto, F. Muscari, J. Izopet, L. Rostaing.** Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients *Transplantation* 2012;93:617-623.
- 31. Abravanel, F., J. M. Mansuy, A. Huynh, N. Kamar, L. Alric, J. M. Peron, C. Recher, and J. Izopet.** Low risk of hepatitis E virus reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 2012 54:152-5.
- 32. Abravanel, F., K. Sandres-Saune, S. Lhomme, M. Dubois, J. M. Mansuy, and J. Izopet. 2012.** Genotype 3 diversity and quantification of hepatitis e virus RNA. *J Clin Microbiol* 2012. 50:897-902.
- 33. Delarocque-Astagneau, E., F. Abravanel, A. Moshen, L. Le Foulher, R. R. Gad, M. El-Daly, E. M. Ibrahim, S. El-Aidy, T. Lashin, M. El-Hoseiny, J. Izopet, M. K. Mohamed, A. Fontanet, and M. Abdel Hamid.** Epidemiological and virological characteristics of symptomatic acute hepatitis E in Greater Cairo, Egypt. *Clin Microbiol Infect* 2012. 18:982-8.
- 34. Izopet, J., M. Dubois, S. Bertagnoli, S. Lhomme, S. Marchandeu, S. Boucher, N. Kamar, F. Abravanel, and J. L. Guerin.** Hepatitis E virus strains in rabbits and evidence of a closely related strain in humans, France. *Emerg Infect Dis* 2012. 18:1274-81.
- 35. Kamar, N., J. Izopet, and L. Rostaing. 2012.** No reactivation of hepatitis e virus after kidney retransplantation. *Am J Transplant* 2012. 12:507-8.
- 36. Kamar, N., H. Wecklawiak, C. Guilbeau-Frugier, F. Legrand-Abravanel, O. Cointault, D. Ribes, L. Esposito, I. Cardeau-Desangles, J. Guitard, F. Sallusto, F. Muscari, J. M. Peron, L. Alric, J. Izopet, and L. Rostaing.** Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. *Transplantation* 2012. 93:617-23.
- 37. Legrand-Abravanel, F., N. Kamar, K. Sandres-Saune, S. Lhomme, J. M. Mansuy, F. Muscari, F. Sallusto, L. Rostaing, and J. Izopet.** Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France. *Emerg Infect Dis* 2012. 17:30-7.
- 38. Lhomme, S., F. Abravanel, M. Dubois, K. Sandres-Saune, L. Rostaing, N. Kamar, and J. Izopet.** Hepatitis E virus quasispecies and the outcome of acute hepatitis E in solid-organ transplant patients. *J Virol* 2012. 86:10006-14.
- 39. Schnegg A, Bürgisser P, André C, Kenfak-Foguena A, Canellini G, Moradpour D, Abravanel F, Izopet J, Cavassini M, Darling KE** An analysis of the benefit of using HEV genotype 3 antigens in detecting anti-HEV IgG in a european population *Plos One*. 2013, sous presse
- 40. Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Dubois M, Peron JM, Alric L, Rostaing L, Kamar N, Izopet J.** Performance of two commercial assays for detecting HEV RNA in acute or chronic infections. *J Clin Microb*, 2013, sous presse
- 41. Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J.** How Should Hepatitis E Virus Infection Be Defined in Organ-Transplant Recipients? *Am J Transplant*. 2013 sous presse.

Articles Originaux Francophones

- 1 - JM. Peron, JM. Mansuy, H. Poirson, C. Bureau, J. Izopet, JP. Vinel.** Hépatite aiguë chez la femme enceinte : il faut rechercher le virus de l'hépatite E. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2005;29:87.
- 2 - JM. Peron, JM. Mansuy, H. Poirson, C. Bureau, E. Dupuis, L. Alric, J. Izopet, JP. Vinel.** L'hépatite E est une maladie autochtone dans les pays industrialisés : analyse de 23 malades sur une période de 13 mois dans le Sud-Ouest de la France et comparaison avec l'hépatite A. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2006;30:757-762.
- 3 - M. Metais, N. Kamar, J. Izopet, S. Malavaud.** Virus de l'hépatite E : un nouveau risque viral à prendre en compte dans les établissements de santé ? *Hygiènes* 2009;6:453-456.
- 4 - N. Kamar, F. Abravanel, JM. Mansuy, JM. Péron, J. Izopet, L. Rostaing.** Infection par le virus de l'hépatite E en dialyse et après transplantation. *Néphrologie & Thérapeutique* 2010;6:83-87.
- 5 - C. Merviel, JM. Mansuy, M. Dubois, J. Izopet.** Mise au point d'une technique multiplex de dépistage génomique HEV-HAV. *Pathologie Biologie* 2012. 60(2):95-105

Article de Revue Anglophone

- 1- Kamar, N., R. Bendall, F. Legrand-Abravanel, N. S. Xia, S. Ijaz, J. Izopet, and H. R. Dalton. 2012. Hepatitis E. *Lancet* **379**:2477-88.
- 2- Kamar, N., F. Legrand-Abravanel, J. Izopet, and L. Rostaing. 2012. Hepatitis E virus: what transplant physicians should 3-know. *Am J Transplant* **12**:2281-7.
- 4- Lhomme S, Dubois M, Abravanel F, Top S, Bertagnoli S, Guerin JL, Izopet J, 2013. Risk of zoonotic transmission of HEV from rabbits. *J Clin Virol*, sous presse
- 5- Kamar N, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus infection . *Curr Opin Gastroenterol*. **2013 sous pre**se
- 6- Kamar N, Rostaing L, Izopet J. 2013 Hepatitis e virus infection in immunosuppressed patients: natural history and therapy. *Semin Liver Dis*. sous presse

Articles de revue francophones

- 1 - JM. Peron, JM. Mansuy, J. Izopet, JP. Vinel. Une hépatite émergente : l'hépatite E. *Santé* 2006;16:239-243.
- 2 - J. Izopet, N. Kamar. Hépatite E : de la transmission zoonotique du virus à l'évolution chronique de l'infection chez l'immunodéprimé. *Médecine/Sciences* 2008;24:1023-1025.
- 3 - JM. Mansuy, C. Mengelle, M. Miédougé, F. Abravanel, J. Izopet. Hépatite virale E. *Archives de pédiatrie* 2009;16:717-720.
- 4 - J. Izopet, N. Kamar, F. Abravanel, M. Dubois, S. Lhomme, JM. Mansuy, L. Alric, JM. Peron, L. Rostaing. L'hépatite E chronique. *Virologie* 2009;13:317-325.
- 5- F. Legrand-Abravanel, C. Garrouste, JM. Mansuy, N. Kamar, JM. Peron, L. Rostaing, J. Izopet. L'hépatite E : une infection virale sous-estimée dans les pays industrialisés. *La Lettre de l'Infectiologue* 2010. Tome XX V ; n° 1.
- 6 - J. Izopet, F. Legrand-Abravanel, N. Kamar. L'hépatite E. *Antibiotiques* 2011
- 7 - Bonnet, D., N. Kamar, J. Izopet, and L. Alric. 2012. [Hepatitis E: an emerging disease]. *Rev Med Interne* **33**:328-34.
- 8 - Abravanel F, Lhomme S, Dubois M, Peron JM, Alric L, Kamar N, Izopet J. **2013**. Hepatitis E virus. *Med Mal Infect. Sous presse*
- 9 - S. Lhomme, F. Abravanel, S. Chapuy-regaud, M. Dubois, J.-M. Mansuy, J.-M. Péron, L. Rostaing, N. Kamar, J. Izopet. L'hépatite E : une infection virale de mieux en mieux connue. *Feuilles de Biologie*, vol 312 – 23-30

Communications orales internationales

- JM. Mansuy, JM. Peron, F. Legrand-Abravanel, M. Miédougé, C. Mengelle, C. Pasquier, M. Dubois, J. Izopet. Autochthonous hepatitis E in Midi-Pyrenees region (south west of France). Winter Meeting of European Society of Clinical Virology – Copenhagen (2004).
- H. Poirson, JM. Peron, R. Missouri, J. Selves, JM. Mansuy, C. Bureau, J. Izopet, JP. Vinel. Liver histology in patients with sporadic acute hepatitis E : a study of 11 patients from south west France. 51ème Congrès de l'American Association for the Study of Liver Diseases – Dallas (2004).
- JM. Mansuy, F. Legrand-Abravanel, JP. Calot, JM. Peron, L. Alric, K. Sandres-Sauné, S. Agudo, H. Rech, F. Destruel, J. Izopet. Anti-Hepatitis E and anti-Hepatitis A IgG antibodies among volunteer blood donors from the south west France. 1^{er} Colloque Tuniso-Français – Monastir (2005).
- J. Izopet. Hepatitis E : monitoring and treatment. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – Vienne (2010).
- J. Izopet. Hepatitis E. Sino-French Workshop on Biosafety and Biosecurity – Pekin (2010).
- N. Kamar, EB. Haagsma, V. Garrigue, S. Pischke, C. Chauvet, J. Dumortier, A. Cannesson, E. Cassuto-Viguié, E. Thervet, F. Conti, P. Lebray, HR. Dalton, J. Izopet, L. Rostaing and the hepatitis E virus transplant study group. Predictive factors, natural history and outcome of chronic hepatitis E virus infection in solid-organ-transplant patients: A retrospective multicenter study. American Transplant Congress – Philadelphia (2011).
- N. Kamar, C. Garrouste, EB. Haagsma, V. Garrigue, S. Pischke, C. Chauvet, J. Dumortier, A. Cannesson, E. Cassuto-Viguié, E. Thervet, F. Conti, P. Lebray, HR. Dalton, R. Santella, N. Kanaan, M. Essig, C. Mousson, S. Radenne, AM. Roque-Afonso, J. Izopet, L. Rostaing. Predictive factors, natural history and outcome of chronic hepatitis E virus infection in solid-organ-transplant patients: A retrospective multicenter study. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver – Berlin (2011).
- Abravanel, F., Lhomme S., Chapuy-Regaud S, Miedouge M., Grégoire D, Muscari F., Sallusto, F., Rostaing L., N Kamar, Izopet J. Hepatitis E virus reinfections in solid-organ transplant recipients having anti-HEV antibodies. AASLD 2012, Boston
- Izopet J. Diagnosis, prevention and management of HEV infection. 22nd European congress of clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2012, Londres.
- Izopet J. Hepatitis E IPFA/PEI international workshop on surveillance and screening of Blood borne Pathogens, 2012, Budapest.

Izopet J., Dubois M., Bertagnoli S., Lhomme S., Marchandeu S., Boucher S., Kamar N., Abravanel F., Guerin JL. Risk of zoonotic transmission of HEV from rabbits. 15th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology 2012, Madrid.

Izopet J. Hepatitis E and development of an HEV infectivity assay, PDA European virus and safety Forum, 2013, Berlin.

Communications orales nationales

H. Poirson, JM. Peron, JM. Mansuy, L. Alric, C. Bureau, E. Dupuis, S. Metivier, J. Izopet, JP. Vinel. Hépatite aiguë E en Midi-Pyrénées : une étude de 17 malades consécutifs sur une période de 13 mois. Association Française pour l'Etude du Foie – Paris (2003).

JM. Mansuy, JM. Peron, M. Miédougé, C. Mengelle, C. Pasquier, M. Dubois, J. Izopet. Infection autochtone par le virus de l'hépatite E dans la région Midi-Pyrénées. VIème Congrès de la Société Française de Microbiologie – Bordeaux (2004).

JM. Mansuy, G. Martin-Blondel, F. Abravanel, C. Mengelle, M. Miédougé, C. Merviel, M. Dubois, N. Kamar, L. Rostaing, JM. Peron, L. Alric, J. Izopet. Les hépatites E aiguës en Midi-Pyrénées de 2003 à 2007. 58^{ème} Congrès Français de Médecine Interne – Bordeaux (2008).

J. Izopet. Diagnostic biologique de l'infection à HEV. XXème Colloque de Virologie de Versailles – Paris (2008).

J. Izopet. Hépatite E : de la transmission zoonotique à l'infection chronique chez l'immunodéprimé. Séminaire de l'IFR48 « Maladies infectieuses » - Marseille (2008).

J. Izopet. L'hépatite E : une nouvelle pathologie virale pour les pays industrialisés. Congrès de microbiologie – Paris (2009)

J. Izopet. Hépatite E : de la transmission zoonotique à l'infection chronique chez l'immunodéprimé. Congrès "Virus émergents" – Monastir – Tunisie (2009).

J. Izopet. Sécurité biologique et virus de l'hépatite E. Colloque Fondation Alliance BioSécure – Paris (2010)

Izopet J. Hepatitis e and transfusion risk, symposium CERUS 2012, Nantes.

Izopet J. Hépatite E : émergence ou infection méconnue ? Réunion Abbott, la biologie médicale en 2012 : innovations et perspectives 2012, Paris.

Izopet J. Hépatite E. Assemblée générale de la fédération régionale des chasseurs de Midi-Pyrénées 2013, Caussens.

Izopet J. HEV : état des connaissances et risques infectieux. Congrès de la société française de Transfusion sanguine 2013, Paris.

8 Programme d'activité N+1 et N+2

Hépatite A

- Epidémiologie moléculaire de l'hépatite A en France 2006-2012, en collaboration avec l'INVS
- Caractérisation de virus recombinants obtenus par co-culture de sous-types différents

Hépatite E

- Rôle des surinfections par les virus hépatotropes (VHA, VHB, VHE) dans la décompensation de la cirrhose chez des patients co-infectés VIH-VHC : projet financé par l'ANRS, à partir des patients des cohortes ANRS HEPAVIH et PRETHEVIC.
 - Etude cas-témoins sur les facteurs de risque de survenue de l'hépatite E autochtone en France métropolitaine, en collaboration avec l'INVS
-