

**Plan du rapport annuel
d'activité**

2016

Centre de national de référence

**Virus des hépatites à
transmission entérique**

Année d'exercice

2015

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 (Pr Anne-Marie Roque-Afonso) en charge de l'hépatite A, et le laboratoire de virologie de l'hôpital Purpan à Toulouse (Pr Jacques Izopet) en charge de l'hépatite E.

Les données de la déclaration obligatoire montrent une baisse d'incidence régulière depuis 2009, avec seulement 743 déclarés en 2015. L'observatoire des souches circulantes reste représentatif avec près de 200 souches caractérisées. Il est à noter la réapparition de souches précédemment qualifiées d'autochtones, car retrouvées de manière prolongée par diffusion persistante au sein de populations précaires. Les mesures de vaccination autour de camps de gens du voyage au 1^{er} semestre 2015 ont permis le contrôle de cette diffusion.

En 2015, plus de 2000 cas d'hépatite E ont été identifiés en France en rapport avec l'augmentation de l'activité diagnostique. L'identification et la caractérisation des souches de VHE par le CNR a connu une forte augmentation des tests (+ 31% pour les tests sérologiques et + 8% pour les tests moléculaires) par rapport à 2014. Cette augmentation de l'activité diagnostique est également rapportée par les laboratoires d'analyses spécialisées à recrutement national pour lesquels le nombre de cas augmente de 17,6% entre 2014 et 2015.

Une étude conduite en collaboration avec l'EFS sur plus de 10 000 donneurs de sang a permis de préciser l'exposition au VHE à l'échelon national. La séroprévalence nationale d'IgG anti-VHE était de 22,4% mais se caractérise par une grande hétérogénéité selon les régions. Les facteurs associés à la présence d'IgG anti-VHE étaient l'âge, la consommation de porc ou de gibier, la consommation de fruits de mer et la qualité de l'eau. Afin de préciser les facteurs de risques de transmission du VHE en France ainsi que les manifestations cliniques hépatiques et extra-hépatiques, une étude nationale impliquant l'InVS, le CNR et le réseau des laboratoires partenaires, a été réalisée. Cette étude a permis d'inclure 200 cas d'hépatite E et 200 témoins présentant une sérologie négative appariés sur l'âge, le sexe et le département de résidence. Chaque cas et chaque témoin a été contacté par téléphone afin de répondre à un questionnaire. Cette étude permettra de déterminer la fréquence des manifestations neurologiques ainsi que les facteurs associés.

• Missions et organisation du CNR

Pour le VHA, 2 biologistes sont impliqués dans le CNR, le Dr Muriel Macé et le Pr Anne Marie Roque-Afonso.

Pour le VHE, un ingénieur et trois biologistes ont été impliqués dans le fonctionnement du CNR VHE : Martine Dubois, Dr Florence Abravanel, Dr Sébastien Lhomme et Pr Jacques Izopet.

• Activités d'expertise

1- Évolution des techniques au cours de l'année 2015

Pas d'évolution pour le VHA

Pour le VHE :

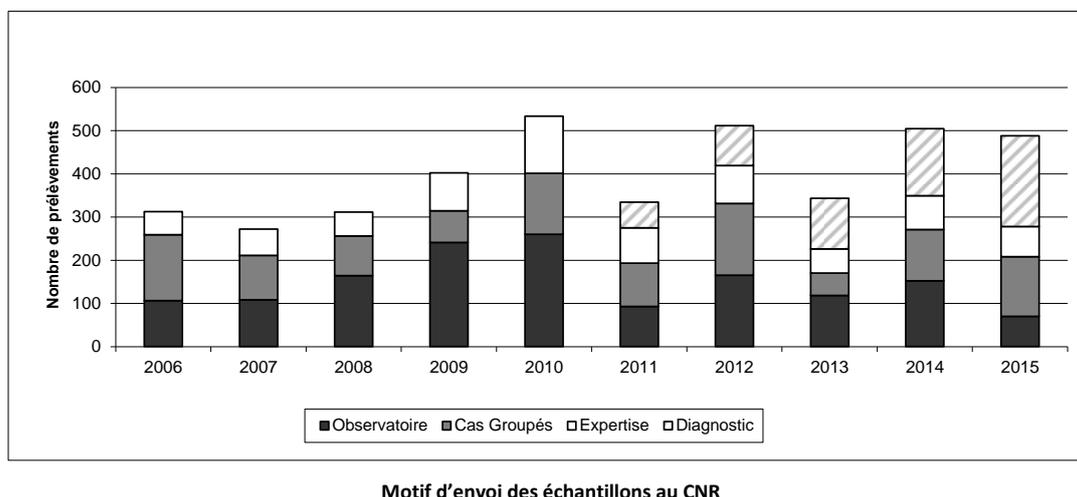
- Optimisation des examens de séquençage profond pour la caractérisation des souches de VHE et la mise en évidence de mutations associées à la résistance au traitement par ribavirine.
- Evaluation d'une méthode de détection de l'antigène de capsid du VHE.
- Evaluation d'un test rapide immunochromatographique pour la mise en évidence des IgM anti-VHE.

2- Hépatite A : Activités d'expertise de l'année 2015

• Prélèvements reçus

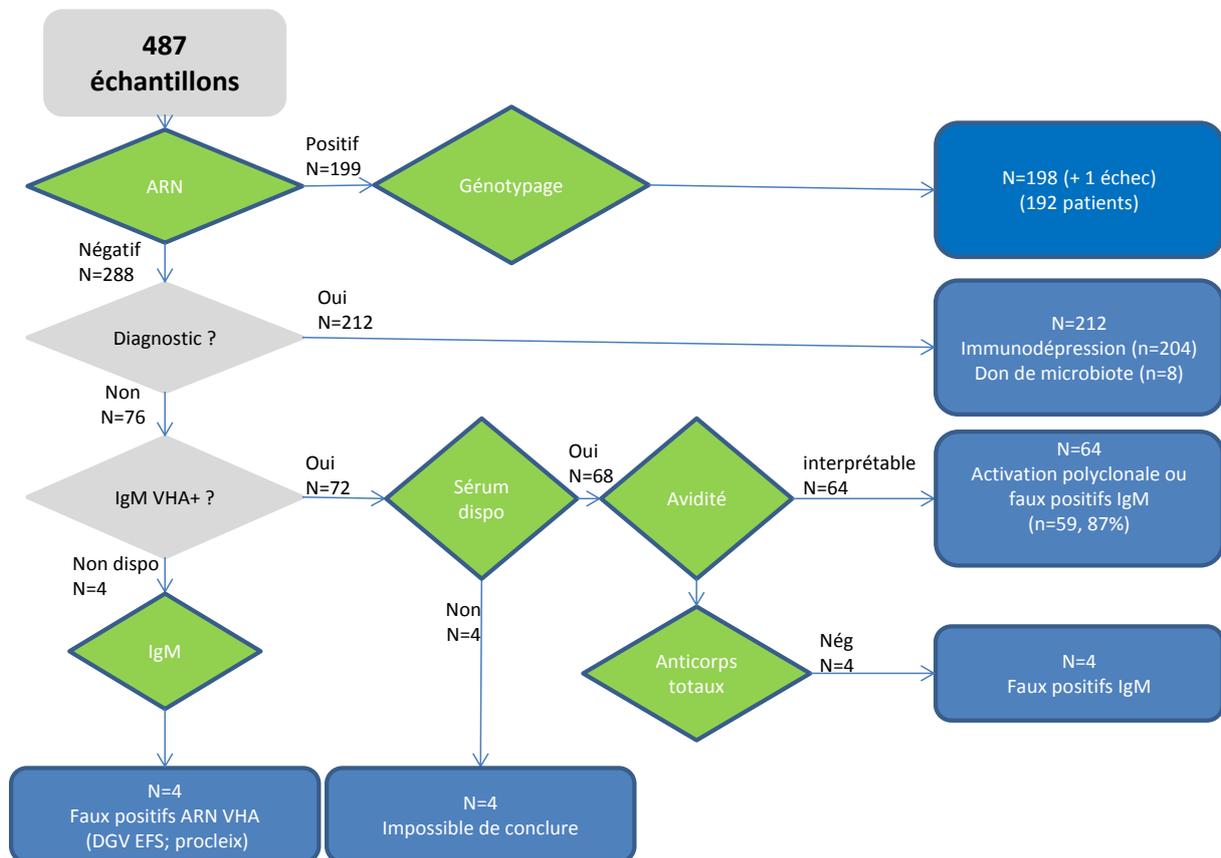
En 2015, 487 prélèvements (473 sérums et 14 selles) ont été reçus au CNR dont 206 (42.3%) au titre de l'observatoire des souches et de l'investigation de cas groupés et 281 (57.7%) pour expertise ou diagnostic.

Les demandes diagnostiques provenaient essentiellement de l'Île de France (79%). En revanche, 50 départements et l'ensemble des régions sont représentées pour les prélèvements adressés dans le cadre de l'observatoire ou de l'investigation de cas groupés



• Analyses réalisées

Le diagramme ci-dessous représente la démarche diagnostique au laboratoire pour les 487 échantillons. Les analyses disponibles au CNR (en vert sur le diagramme) sont Détection/quantification de l'ARN viral, Génotypage, Avidité des IgG VHA, Anticorps totaux VHA et IgM VHA



Traitement et analyse des échantillons reçus au CNR

L'ensemble des échantillons reçus a été testé en RT-PCR temps réel.

Les 212 échantillons adressés à visée diagnostique (43.5% des échantillons reçus) sont essentiellement prélevés dans un contexte d'immunodépression où la PCR VHA n'apporte qu'exceptionnellement une plus-value diagnostique : **Aucun cas d'hépatite A n'a été identifié dans ce contexte, et nous rappelons régulièrement à nos correspondants que les IgM VHA restent l'outil de référence pour le diagnostic de l'infection. En cas de négativité malgré une forte suspicion d'hépatite A, la répétition du test à 24-48h permet d'établir le diagnostic.**

Parmi les indications diagnostiques de la PCR VHA, est arrivée récemment la qualification du don de selles pour transplantation de microbiote fécal : 8 échantillons en 2015 (<4% de l'activité diagnostique)

Une avidité des IgG $\geq 70\%$ était retrouvée dans 59 cas, correspondant à une infection ancienne (≥ 2 mois). Un contrôle des IgM par la technique Vidas a pu être réalisé sur 19 échantillons et est revenu négatif dans 8 cas, suggérant des faux positifs de la 1^{ère} technique diagnostique.

Au total, parmi les échantillons avec des IgM anti-VHA initialement détectables (n=270), 26.7% ne correspondaient pas à des infections en cours mais à des activations polyclonales ou des faux positifs, comme habituellement retrouvé au CNR.

3- Hépatite E : Activités d'expertise de l'année 2015

- **Prélèvements reçus au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse**

En 2015, le laboratoire de virologie du CHU de Toulouse a réalisé 5593 analyses sérologiques (+31% rapport à 2014) et 5708 tests moléculaires (+8% par rapport à 2014) pour le diagnostic et la caractérisation des souches de VHE. Les échantillons analysés étaient originaires de patients issus de France métropolitaine ou des départements et régions d'outre-mer (Polynésie française, Guyane, et Réunion).

Origine des prescriptions	% sérologies	% tests moléculaires
CHU Toulouse	73	57
Centres Hospitaliers de Midi-Pyrénées	10,9	5,5
CH et CHU hors Midi-Pyrénées	13	31,5
EFS	2,9	5,4
Laboratoires privés	0,2	0,6

- **Prélèvements reçus par les autres laboratoires**

L'Hôpital Paul Brousse à Villejuif a réalisé 5732 analyses sérologiques et 3308 tests moléculaires pour le diagnostic et la caractérisation des souches de VHE. Le laboratoire d'analyses spécialisées Cerba a réalisé 17468 analyses sérologiques et 783 PCR VHE pour des laboratoires privés de France ou des DOM-TOM. Le laboratoire d'analyses spécialisées Biomnis a réalisé 16757 tests d'IgM anti-VHE et 789 PCR VHE.

- **Diagnostic des cas d'hépatite E**

Le laboratoire de virologie de Toulouse a diagnostiqué 386 cas d'hépatite E dont 306 cas virémiques. Le laboratoire Cerba a diagnostiqué 652 patients avec une hépatite E, dont 36 cas étaient virémiques (207 de ces échantillons ont été transmis au CNR de Toulouse pour quantification et typage). Le laboratoire Biomnis a diagnostiqué 631 cas d'hépatite E, dont 47 cas virémiques. Au laboratoire de virologie de Paul Brousse, 76 cas d'hépatite E, dont 63 cas virémiques. Le CHU de Marseille a identifié 38 cas d'hépatite E.

L'évolution du diagnostic des cas d'hépatite E en France est représentée dans le tableau ci-dessous :

	Nb patients testés	NB cas certains ou probables			% cas positifs parmi les échantillons testés
		Total	Importés	Autochtones	
2002	209	13	4	9	6,2
2003	155	14	11	3	9,0
2004	233	20	4	16	8,5
2005	327	39	19	20	11,9
2006	583	38	14	24	6,5
2007	1012	107	10	97	10,5
2008	1700	180	21	159	10,5
2009	2150	206	23	183	9,6
2010	2549	232	16	216	9,1
2011	3429	266	19	249	7,6
2012	17566	801	9	801	4,6
2013	35416	1851	3	1848	4,9
2014	44382	1825	12	1813	4,1
2015	66000	2122	4	2118	3,5

Sur la base des renseignements épidémiologiques exploitables fournis au par les centres au CNR (n=411), la moyenne d'âge des cas est de 54 ans (\pm 15 ans) et le sex ratio est de 2,1. Vingt pourcent des cas d'hépatites E ont été identifiés chez des immunodéprimés et 37% dans les régions du Sud de la France (Aquitaine, Midi-Pyrénées, Languedoc-Roussillon et Provence-Alpes-Côte d'Azur)

En conclusion, l'augmentation du nombre de diagnostics d'infection à VHE en 2015 est en rapport avec l'augmentation du nombre d'exams réalisés.

4- Nombre de souches ou échantillons de matériel biologique issus des collections du CNR distribués.

Le CNR VHE a fourni du matériel biologique aux CHU de Lille, de Clermont Ferrand et de Grenoble pour la validation des tests moléculaires de recherche de l'ARN VHE.

5- Evaluation des trousse de diagnostic du VHE.

- Evaluation du nouveau test antigène HEV (Wantai)

Nous avons évalué les performances du test de détection de l'antigène HEV de Wantai. Une spécificité de 100% a été observée avec aucune réactivité croisée avec des infections à CMV, EBV ou HCV. Le test Antigène HEV était positif pour des échantillons contenant une concentration d'ARN HEV allant de 10^3 copies/ml à 10^5 copies/ml (800-80 000 UI/ml). La sensibilité du test à la phase aiguë était de 88% chez les patients immunocompétents et 94% chez les patients immunodéprimés. Le test antigène était plus souvent positif à la phase aiguë que le test de détection des IgM (71% p=0,04) (Trémeaux J Clin Virol 2016).

Activités de surveillance : Hépatite A

6- Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

○ Représentativité des échantillons reçus

Depuis 2006, date de mise en place de la DO, le nombre de souches analysées par rapport au nombre de cas déclarés a varié entre 17 et 33%, sans qu'il soit possible de croiser les données pour raisons réglementaires. Les années 2010 et 2012 ont été marquées par une recherche active de cas à la demande des ARS.

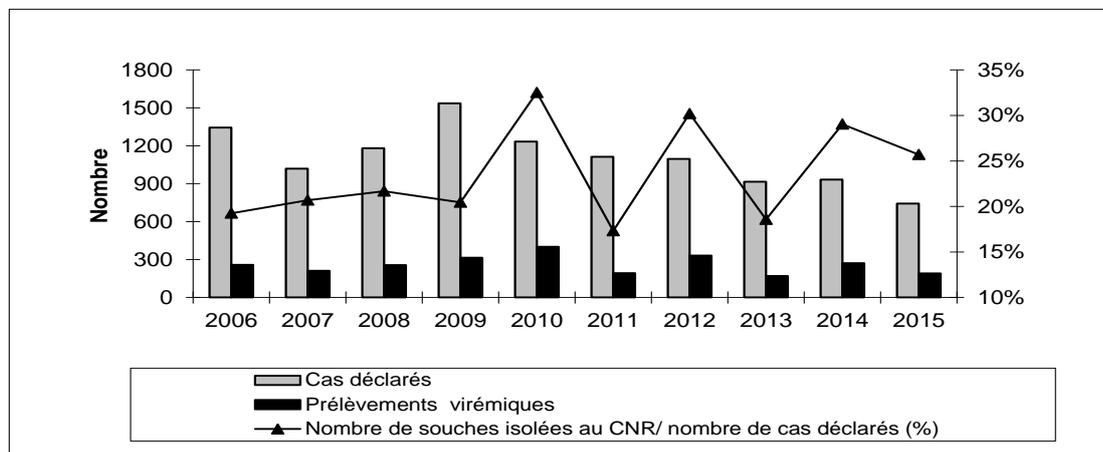


Fig. 2 : Nombre de souches isolées au CNR par rapport au Nombre de cas déclarés (DO)

○ Définition de l'échantillon de souches isolées

En 2015, 192 infections virémiques ont été identifiées. Deux régions (Hauts de France et Ile de France) ont contribué à plus de 60% des souches isolées

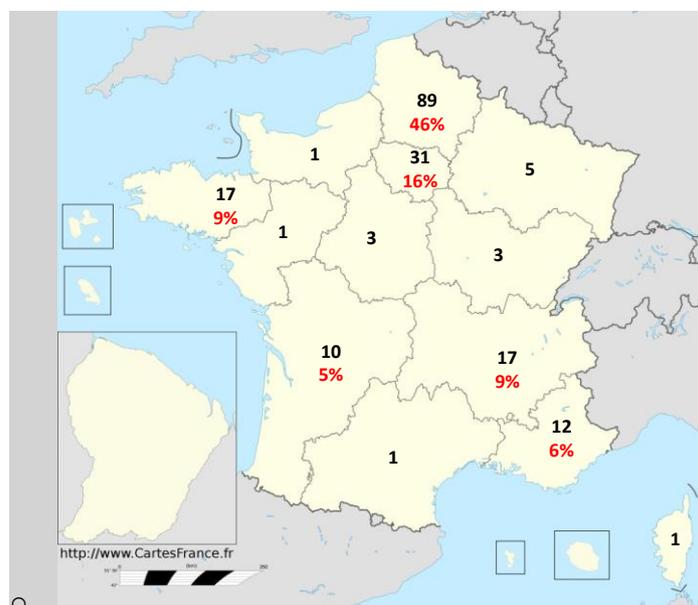


Fig. 3 : Origine des infections virémiques

Les patients virémiques étaient de sexe masculin dans 56% des cas. Cette prédominance masculine habituelle n'avait pas été observée en 2014 (fig.3). L'âge moyen des patients infectés était de 22+/-16 ans (fig.4).

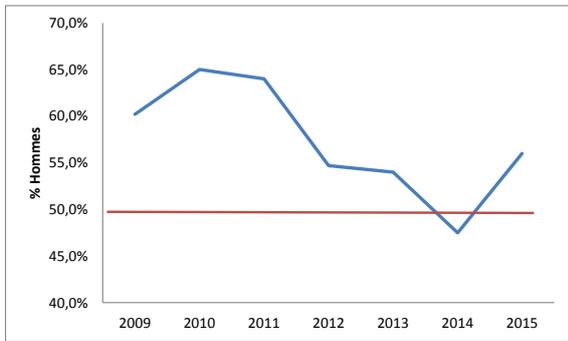


Fig. 3 : Evolution du sex ratio des infections virémiques

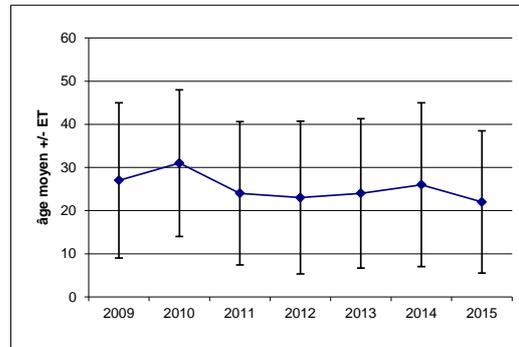


Fig. 4 : Evolution de l'âge moyen des cas identifiés au CNR

L'année 2013 avait été marquée par une augmentation importante de la proportion de cas adressés au CNR renseignés avec notion de voyage ou de contact avec un sujet ayant voyagé (47.6%). En 2014, la proportion était revenue à 26%, au niveau des années précédentes. En 2015, cette proportion est encore plus basse à 15.1%. Ces données sont différentes de celles recueillies par la DO (fig.5). Cette différence peut être liée à une sous déclaration des facteurs de risques au CNR ou à un biais de recrutement. Le CNR reçoit une proportion plus importante de patients impliqués dans des cas groupés que ceux identifiés par la DO (fig.6).

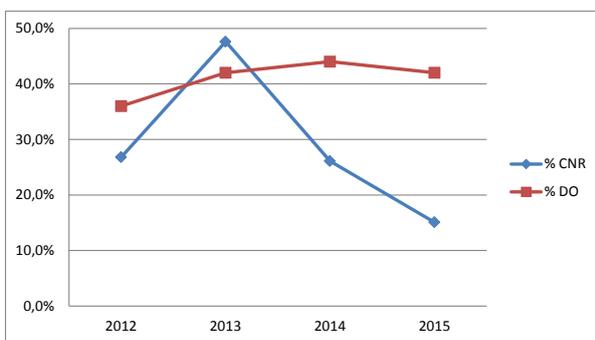


Fig. 5 : Evolution du % de sujets virémiques avec notion de voyage ou de contact avec des sujets ayant voyagé

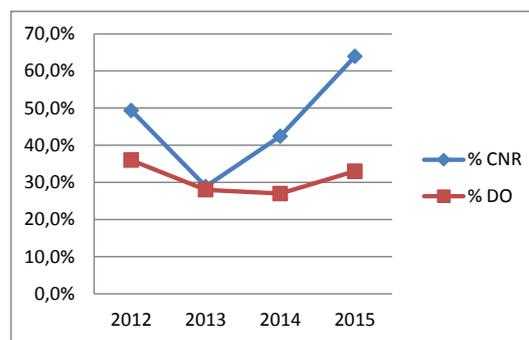


Fig. 6 : % de cas appartenant à un épisode de cas groupés

Les infections à génotype IA étaient largement majoritaires (78%), suivi des génotypes IB (14%), IIIA (6%) et IIA (2%).

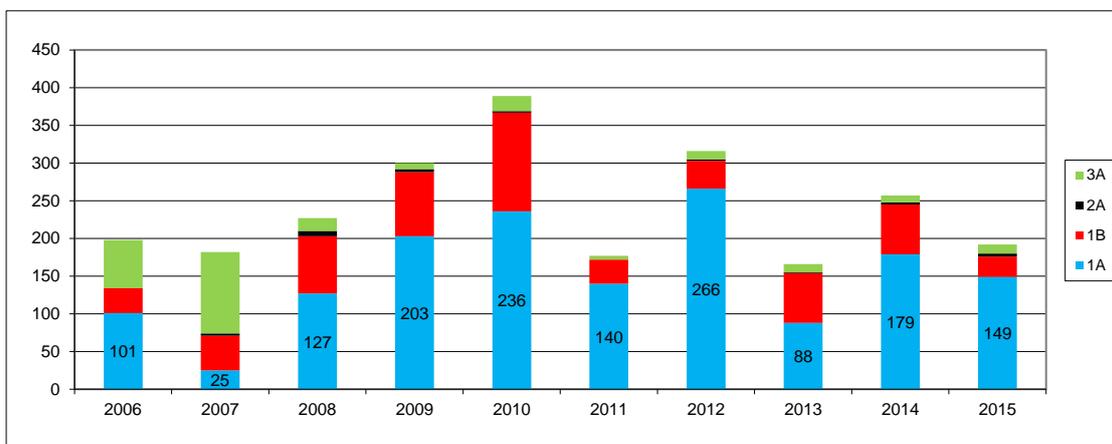


Fig. 7 : Evolution du nombre de souches par génotypes

La fréquence de la notion « voyage » est de 63% pour les génotypes IIA et IIIA, 22% pour IB et de seulement 7% pour les sous-types IA. La part croissante des infections à génotype IA s'accompagne de la réapparition de la souche 1A GQ506663 (en bleu foncé ci-dessous), qui avait diffusé jusqu'en 2013 dans la communauté du voyage et qui est retrouvée en 2015 associée aux cas groupés de la région Hauts de France.

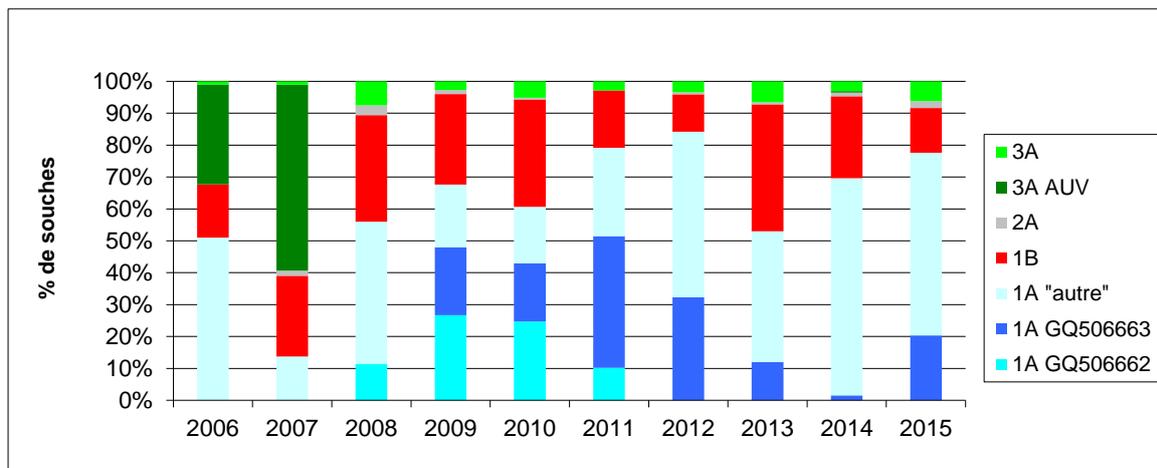


Fig. 8 : Evolution de la proportion relative des génotypes et souches isolées au CNR

7- Participation aux réseaux de surveillance

○ Surveillance nationale

Le CNR est contacté directement par les ARS/CIRE en cas de cas groupés, avec échange d'informations entre InVS et CNR. Un retour d'information (nombre de prélèvements reçus, résultats) vers les ARS/CIRE et InVS est réalisé.

○ Surveillance internationale

Les alertes transfrontalières font l'objet d'échanges d'informations : L'InVS redescend 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 (HAVNet). L'outil Bionumériques permet de répondre immédiatement à nos partenaires sur l'éventuelle circulation en France d'une souche isolée dans un autre pays. L'identification d'épidémies transfrontalières associées à un facteur de risque donné, notamment alimentaire est ainsi possible.

Activités de surveillance : Hépatite E

Surveillance à la demande de l'Établissement Français du Sang (EFS)

- Caractérisation des pools de plasma positifs de l'EFS

Une partie des pools de plasma de l'EFS servant à la préparation du plasma frais congelé traité par amotosalène ou soumis à quarantaine ont été testés par PCR. Les pools ARN VHE positifs ont ensuite été adressés au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse pour quantification et typage des souches.

- Enquêtes lors de suspicion de contamination transfusionnelle

Le laboratoire de virologie du CHU de Toulouse a été sollicité pour réaliser 4 enquêtes avec suspicion de contamination transfusionnelle.

- La première enquête a concerné une patiente d'un service d'hématologie atteinte d'une leucémie aiguë myéloïde et multi-transfusée ayant développé une hépatite E à Clermont Ferrand. La patiente était infectée par un virus de génotype 3a. Les 71 donateurs de produits sanguins labiles administrés à la patiente ont été testés en PCR VHE. Un donneur était ARN VHE positif (239 000 copies/mL) avec un génotype 3a. Les séquences ont été comparées. Les résultats ont montré une homologie de séquences entre les souches VHE 3a du donneur et du receveur.
- La 2^{ème} enquête a concerné un patient d'un service d'hématologie atteint d'un lymphome de Hodgkin et multitransfusé ayant développé une hépatite E à Caen. Le patient était infecté par un virus de génotype 3. Les 2 donateurs de produits sanguins labiles administrés au patient ont été testés en PCR VHE. Un donneur était ARN VHE positif mais le virus n'a pas pu être typé en raison de la très faible virémie (179 copies/ml). Les souches du patient et du donneur de sang n'ont pas pu être comparées.
- La 3^{ème} enquête a concerné un patient multi-transfusé et ayant développé une hépatite E fulminante à Grenoble. Le patient était infecté par un génotype 3f. Les 46 donateurs de produits sanguins labiles administrés au patient ont été testés en PCR VHE. Un donneur était ARN VHE positif (2990 copies/mL) avec un génotype 3f. Les séquences ont été comparées. Les résultats ont montré une homologie de séquences entre les souches VHE 3f du donneur et du receveur.
- La 4^{ème} enquête a concerné une patiente traitée par chimiothérapie pour une leucémie aiguë lymphoblastique et multi-transfusée ayant développé une hépatite E à Grenoble. Les 43 donateurs de produits sanguins labiles administrés à la patiente ont été testés en PCR VHE au laboratoire de virologie de Toulouse. Aucun échantillon n'était positif, écartant une contamination transfusionnelle.

Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

- **Réseau de partenaires**

Le laboratoire de virologie de Toulouse travaille en collaboration avec les laboratoires de virologie des CHU, des centres hospitaliers périphériques et des structures privées. Il réalise les PCR de détection et de quantification de l'ARN VHE et assure la caractérisation des souches identifiées. C'est le cas des CHU d'Angers, Besançon, Brest, Clermont-Ferrand, Nancy, Nice, Nîmes, Poitiers, Saint-Etienne, Reims et Rouen. D'autre part, les CHU de Bordeaux, Caen, Dijon, Grenoble, Lille, Lyon, Nantes, Rennes, Strasbourg et Tours réalisent les tests moléculaires dans leur laboratoire et envoient au laboratoire de virologie de Toulouse les échantillons positifs pour le typage des souches.

Les laboratoires d'analyses spécialisées Biomnis et Cerba ont communiqué également le nombre de cas d'hépatite E identifiés dans leur laboratoire. Le laboratoire Cerba transmet les échantillons positifs pour quantification et caractérisation des souches lorsque les échantillons sont disponibles.

Le laboratoire de virologie de Paul Brousse travaille en collaboration avec les principaux laboratoires parisiens et a fourni le nombre de cas d'hépatite E identifiés en 2015.

Le laboratoire de virologie du CHU de Marseille a également fourni le nombre de cas d'hépatite E identifiés en 2015.

- **Caractérisation des souches**

Le génotype a été déterminé par séquençage pour 569 échantillons ARN VHE positifs. La classification en génotype et sous-type a été réalisée selon la classification proposée récemment par un groupe d'experts international sur la base d'un panel de séquences de référence (Smith, J Gen Virol, 2016).

La répartition des génotypes caractérisés était la suivante :

Génotype	1	4	3a	3b	3chi	3e	3g	3f	3 lapin	3 Non ss-typé	Non typé
Nombre en 2015 (%)	3 0,5%	5 0,9%	6 1,1%	1 0,2%	141 24,8%	11 1,9%	1 0,2%	251 44,2%	4 0,7%	60 10,5%	86 15%

Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

La mutation 1634R dans la polymérase du VHE a été décrite chez 2 patients en échec au traitement par ribavirine. Nous avons étudié 63 patients ayant reçu ce traitement en France afin de déterminer si cette mutation était associée à l'échec au traitement. Cette mutation a été recherchée à l'initiation du traitement chez 42 patients en succès thérapeutique et 21 patients en échec grâce au développement d'une technique de séquençage profond (plateforme 454/Roche). La mutation 1634R a été détectée chez 31% (13/42) des patients en succès et 47,6% chez les autres (p=0,20). Un traitement prolongé chez les patients en échec porteurs de la mutation a conduit à la guérison chez 70% d'entre eux. En accord avec des données in vitro, cette mutation n'est donc pas associée à la résistance à la ribavirine (Lhomme, Antimicrob Agents Chemother, 2015). D'autres mutations dans la polymérase du VHE ont été récemment caractérisées mais des travaux complémentaires sont nécessaires afin de préciser leur rôle éventuel dans la résistance à la molécule.

- **Alerte : Hépatite A**

- **Procédure d'alerte**

Le CNR et ses correspondants de l'InVS (V.Vaillant et E.Couturier) échangent immédiatement sur tout phénomène anormal.

a) L'INVS redescend les alertes Européennes issues de la plateforme EPIS-FWD de l'ECDC et relayées par le réseau HAVNet. Inversement, devant une même souche touchant plusieurs patients, le CNR alerte le réseau HAVNet et l'INVS qui relaie l'information via la plateforme EPIS-FWD.

b) Devant des cas groupés, les ARS sollicitent le CNR pour investigation : 6 épisodes de cas groupés en 2015, impliquant au total 137 patients. Certains de ces épisodes sont décrits ci-dessous.

d) Devant une augmentation du nombre de cas, la survenue de formes atypiques, ou la nécessité de confirmation diagnostique, un laboratoire peut faire appel au CNR pour analyse.

- **Détection et investigation des cas groupés et phénomènes anormaux**

Réponse aux alertes européennes

Décembre 2015 : Notification par le Royaume Uni de cas groupés associés à un séjour dans le même hôtel (Falikari, île de Rhodes). Les souches en cause, de génotype III, ont été postérieurement identifiées dans la base du CNR chez deux patientes françaises ayant également séjourné à Rhodes

Flambée épidémique dans le Nord Pas de Calais

Au 20/05/15, 80 déclarations d'hépatite A étaient parvenues au Point Focal Régional/Cellule Régionale de Veille d'Alerte et de gestion Sanitaire du Nord Pas de Calais, contre respectivement 9 ; 29 et 19 à la même date en 2012, 2013 et 2014. Ces cas représentaient à eux-seuls 50% des cas déclarés au niveau national (données InVS).

Au 30/07/15, 50 échantillons des départements 59 et 62 étaient analysés. L'ARN viral était détectable chez 46/50 patients âgés de 19.6+/-16 ans. La souche « autochtone » GIA GQ506663 a été identifiée chez 25 sujets dont 17 enfants entre le 22/1 et le 29/06. Le cas index probable, issu de la communauté Rom, est suivi de cas groupés intra scolaires, intra-familiaux, et dans la communauté.

Deux autres souches IA ont été identifiées : la première, d'origine géographique roumaine probable, était responsable de 7 cas chez des enfants de 6 à 16 ans. La seconde, d'origine géographique probable Afrique du Nord, était responsable de 8 cas entre le 12/02 et le 23/07.

Les campagnes de vaccination au sein de la communauté Rom ont été efficaces puisque l'on ne retrouve plus de cas associés à la souche majoritaire « autochtone » GQ506663 après fin juin 2015.

Investigation de cas groupés dans plusieurs écoles de Rennes

D'octobre 2015 à décembre 2015 15 cas (10 enfants et 5 adultes) ont été déclarés sur l'agglomération rennaise. Trois foyers distincts impliquant 12 cas ont été identifiés autour de 4 écoles différentes dans 3 quartiers. Deux souches distinctes de génotype IA et IB ont été impliquées. Aucun lien épidémiologique n'a à ce jour été identifié entre ces 3 foyers.

Investigation de cas d'origine alimentaire probable au Pays Basque

En octobre 2015, au pays Basque, 8 cas (hommes dans 7/8 cas), d'âge moyen 36+/- 11 ans étaient signalés. Une souche unique de génotype IA proche d'une souche endémique au Japon et de souches d'Asie du sud-est et du Pacifique a été identifiée. Malgré une investigation approfondie, la source de contamination n'a pas été identifiée.

Détection de dons de sang positifs en ARN VHA par les EFS

Les EFS de Montpellier, Rhône Alpes et Lille nous ont sollicités pour confirmation de résultats de dépistage de génome viral VHA positif par la technique Procleix chez 3 patients. Une seule infection VHA a été confirmée.

- **Alerte : Hépatite E**

- **Procédure d'alerte**

Le CNR et ses correspondants de l'InVS (V.Vaillant et E.Couturier) échangent immédiatement sur tout phénomène anormal. Les cas d'hépatite E ne font pas l'objet de déclaration obligatoire.

- **Détection et investigation des cas groupés et phénomènes anormaux**

Le 14 avril 2015, la délégation territoriale du Cantal (DT15) de l'ARS d'Auvergne a été alertée par un médecin généraliste de la survenue au sein de sa patientèle de 7 cas d'infections à VHE survenus entre mars et avril 2015 chez des personnes résidant sur la commune de Brezons (200 habitants). Un des cas est décédé le 13 avril 2015. La détermination du génotype du VHE a été possible pour 5 des 7 patients. Les résultats montrent une homologie de séquences entre les souches VHE-3f des 5 cas. Il est hautement probable que ces cas ont été contaminés par une source commune.

L'investigation réalisée par l'ARS Auvergne, a permis de mettre en évidence qu'une cassure sur le réseau d'eau est survenue quelques semaines avant les cas d'hépatite E. La période sur laquelle est survenu cet incident sur le réseau est concomitante à la période d'exposition de tous les cas. Cette cassure a entraîné des problèmes de turbidité sur le réseau d'eau. L'enquête a révélé qu'une des habitations du hameau disposait d'un réseau d'eau privé, utilisé pour l'arrosage d'un potager et l'abreuvement de bovins. Ce réseau était interconnecté au réseau d'eau public, et aucun périmètre de protection autour de la source n'était présent. La cassure sur le réseau d'eau public a pu entraîner, par un phénomène de dépression, un retour d'eau de la source privée dans le réseau d'eau public. Des prélèvements d'eau ont été effectués sur le réseau d'eau privée. Le laboratoire de l'Anses-Laboratoire de sécurité des aliments a mis en évidence la présence de l'ARN du VHE dans les prélèvements. La détermination du génotype du virus présent dans l'eau n'a pas été possible en raison d'une charge virale trop faible. La comparaison des souches isolées chez les cas et dans les prélèvements d'eau n'a donc pas pu être effectuée.

Les infections par le VHE survenues dans la commune ont probablement pour origine la consommation de l'eau contaminée du réseau public. Cet épisode renforce les données récentes du CNR (Mansuy, Hepatology 2016 ; Miura, Food Environ Virol 2016) en faveur d'une contribution hydrique dans la transmission du VHE en France, mode de contamination classiquement impliqué dans la transmission du VHE dans les pays en développement.

- **Activités d'information, de formation et de conseil**

- **Enseignement, Formation**

Les membres du CNR VHE réalisent les enseignements concernant le VHE dispensés aux étudiants en Médecine (DFGSM3), aux étudiants en DES de biologie médicale et aux étudiants scientifiques (Master 1 et Master 2).

A Toulouse, le service de virologie accueille 10 internes en biologie médicale par an. Le laboratoire est terrain de stage en M1, M2 recherche et M2 Pro. Il a accueilli en 2015-2016, 3 masters 2, 2 étudiants en thèse d'université (Hugo Barrague et Jordi Gouilly) et un post-doctorant (Hicham El-Costa).

A Villejuif, Le service de virologie accueille 1 à 2 internes par an. Le laboratoire est terrain de stage en M1 et M2. Il a accueilli en 2015-2016, pour 3 mois, Houcine Neffati, de l'institut supérieur de biotechnologies de Monastir.

Les membres du CNR participent activement sous forme de séminaires ou de conférences à la diffusion des connaissances sur les virus des hépatites à transmission entérique (cf. liste des

communications)

- **Publications didactiques**

Le CNR a écrit les chapitres sur le virus de l'hépatite E et le Virus de l'hépatite A pour la version 2015 du REMIC (Référentiel en Microbiologie).

Des articles de revue sont publiés régulièrement dans des journaux nationaux et internationaux (cf. liste des publications).

- **Diffusion des données de surveillance et production 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 et au service d'hémovigilance de l'EFS en cas de contamination transfusionnelle.

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. Le rapport d'activité est mis en ligne dès réception de son évaluation par le comité des CNR. Le site liste également les publications du CNR.

- **Activité de conseil aux professionnels**

Les membres du CNR sont disponibles par téléphone (accueil des laboratoires) ou par courrier électronique (disponibles sur le site web) pour répondre aux interrogations des professionnels : conseils diagnostiques, type de prélèvement, conditions d'acheminement, etc...

- **Activités d'expertise**

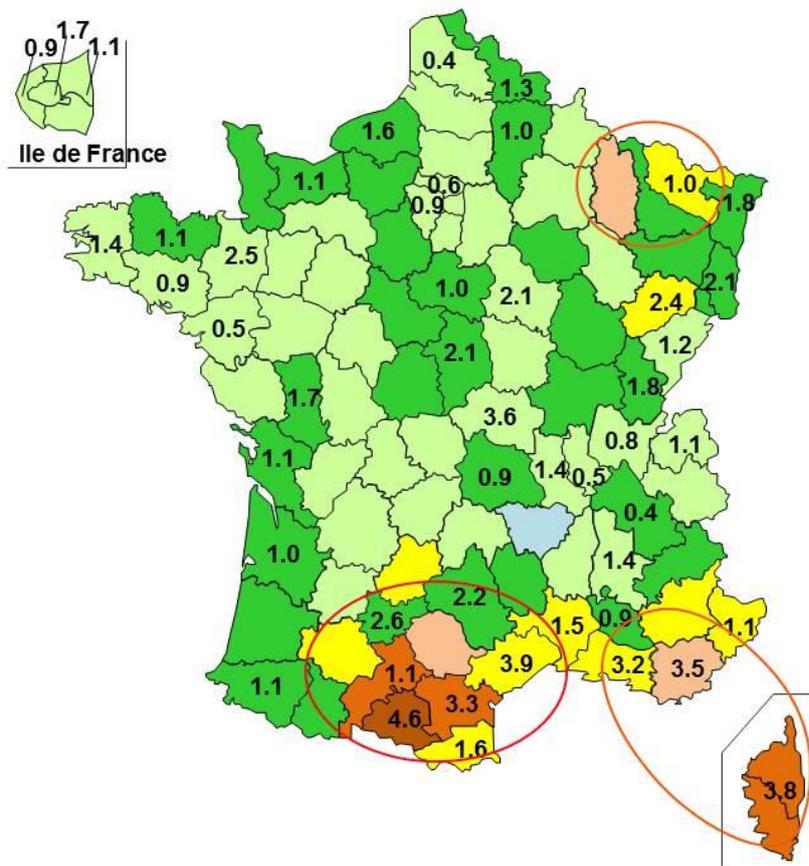
- Le CNR VHE a collaboré avec la société française « rhumatisme et inflammation » afin d'étudier l'impact du VHE chez les patients recevant des traitements immunosuppresseurs pour leur maladie rhumatismale (Bauer et al., Medicine, 2015).
- Le CNR VHE a communiqué les données concernant les stratégies de diagnostic du VHE en France à l'ECDC. La synthèse des informations recueillies à l'échelon européen sur les systèmes de surveillance, les algorithmes diagnostiques, les cas diagnostiqués notamment transfusionnels et après transplantation, ont fait l'objet d'une publication (Adlhoch, Avellan, Baylis, Ciccaglione, Couturier et al, J Clin Virol 2016).
- Le CNR a contribué à un programme international de standardisation biologique ayant permis d'établir le 1^{er} standard OMS pour la détection et la quantification des géotypes du VHE (n° 8578/13). Ce standard a accompagné l'introduction du dépistage de l'ARN VHE pour le plasma traité par solvant/détergent dans des conditions spécifiées dans la pharmacopée européenne.

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

1- Décrire les activités de recherche en cours notamment ceux ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR.

- **Séroprévalence des anti-VHE chez les donneurs de sang en France**

Le CNR VHE a étudié en collaboration avec l'EFS 10569 donneurs de sang de la France entière. La prévalence des IgG était de 22,4%. La présence d'IgG augmentait avec l'âge ($P < 0,001$) et était associée à la consommation de porc ($P=0,03$), de saucisse de foie de porc ($P < 0,001$), de gibier ($P < 0,01$), d'abats ($P < 0,001$), et d'huitres ($P=0,02$). Inversement, la consommation d'eau en bouteille était associée à une plus faible séroprévalence ($P= 0,02$). La prévalence des IgM était de 1% (Mansuy, Hepatology, 2016).



- **Facteurs de risque de contamination par le VHE et troubles neurologiques associés au VHE**

Afin de préciser les facteurs de risque associés à la survenue de l'hépatite E en France métropolitaine, une étude cas-témoin a été initiée par l'InVS, le CNR VHE, et le réseau des laboratoires français en janvier 2015. Deux-cents cas d'hépatite E ont été appariés à un témoin, IgG anti-VHE négatives, sur l'âge, le sexe et le département de résidence. Un moniteur d'étude a contacté par téléphone les cas et les témoins afin de remplir un questionnaire sur les habitudes de vie et leur alimentation. De plus, les patients infectés ayant décrit des troubles neurologiques ont été inclus dans une sous-étude visant à déterminer la fréquence et à caractériser ces atteintes neurologiques. Elle est conduite par le Dr Cintas, neurologue au CHU de Toulouse. L'âge moyen des patients infectés était de 56 ± 14 ans ; 63% étaient des hommes et 31,5% des cas sont survenus chez des sujets immunodéprimés. Les atteintes neurologiques ont été confirmées chez 32 patients (16,5% des cas). L'analyse complète des résultats est en cours.

- **Contamination des eaux usées par le VHE**

Suite aux cas groupés d'hépatite E à Belle-Ile en Mer en 2013, une étude complémentaire a été réalisée en collaboration avec le laboratoire de l'Ifremer. Il a été estimé que si 1 à 4% des sujets ayant leur habitation connectée au réseau d'eau usées étaient infectés par le VHE, la détection du virus était possible dans les eaux usées non traitées. Ainsi, un faible nombre de sujets infectés peut contribuer à la dissémination du virus (Miura, Food Envir Virol, 2016).

2- Les publications et communications réalisées ou prévues en lien avec les activités du CNR

En 2015-2016, l'équipe de Toulouse a réalisé à **4** articles de revue francophone, **29** publications internationales, **4** articles de revue anglophone et **15** communications orales internationales ou conférences sur invitation dont **7** à l'international.

L'équipe de Villejuif a contribué à **1** article de revue francophone, **6** publications internationales, **1** communication orale internationale et **1** communication orale nationale et **6** conférences sur invitation ou séminaires nationaux.

La liste complète des publications figure en annexe.

- **Coopération avec les laboratoires de santé animale, d'hygiène alimentaire, environnementaux**

- **Coopération avec les laboratoires de santé animale et d'hygiène alimentaire dont les LNR**

ANSES/Laboratoire de sécurité des aliments

Le CNR VHA collabore avec Sylvie Pérelle, Maisons-Alfort, pour ce qui touche les produits alimentaires : échanges de souches, de techniques, accueil ponctuel d'étudiants. Validation inter-laboratoire de la RT-PCR temps réel pour la détection du VHA.

Le CNR VHE a collaboré avec Sylvie Pérelle, Maisons-Alfort dans le cadre de l'enquête dans le Cantal.

IFREMER

Le CNR VHE collabore avec Soizick Le Guyader avec laquelle nous échangeons nos informations dans le cadre d'enquêtes de cas groupés, dont Belle-Ile-en-Mer en 2013-2014.

- **Programme d'activité pour les années suivantes**

- Voir Demande de renouvellement du CNR.

Annexe 1 : Missions & organisation du CNR des virus des hépatites à transmission entérique

1.1 Missions et objectifs majeurs du CNR et des laboratoires associés

Le CNR des hépatites A et E a des missions d'expertise microbiologique, de surveillance épidémiologique et d'alerte.

Dans sa mission d'expertise, 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 des souches épidémiques, la recherche des sources de contamination et la participation aux réseaux de surveillance internationaux.

L'incidence de l'hépatite A est déterminée grâce à la déclaration obligatoire.

L'hépatite E n'est pas une maladie à déclaration obligatoire. Le CNR VHE organise la surveillance des cas d'hépatite E en répertoriant les cas qui lui sont transmis par ses partenaires publics ou privés impliqués dans le diagnostic virologique en France.

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. En particulier, il est impliqué dans les études de transmission transfusionnelle, en collaboration avec l'EFS.

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

1.2 Equipes

Créé en 2002, le CNR des virus des hépatites à transmission entérique a été renouvelé en 2012 sous la direction du Pr Roque-Afonso en charge de l'hépatite A, à Villejuif, en association avec le Pr Izopet en charge de l'hépatite E, à Toulouse. L'activité du CNR est intégrée aux deux laboratoires de Virologie.

1.2.1 CNR : Pr Roque-Afonso, Villejuif

L'équipe dédiée au CNR à Villejuif est composée de 2 biologistes et d'un technicien :

Personnels :

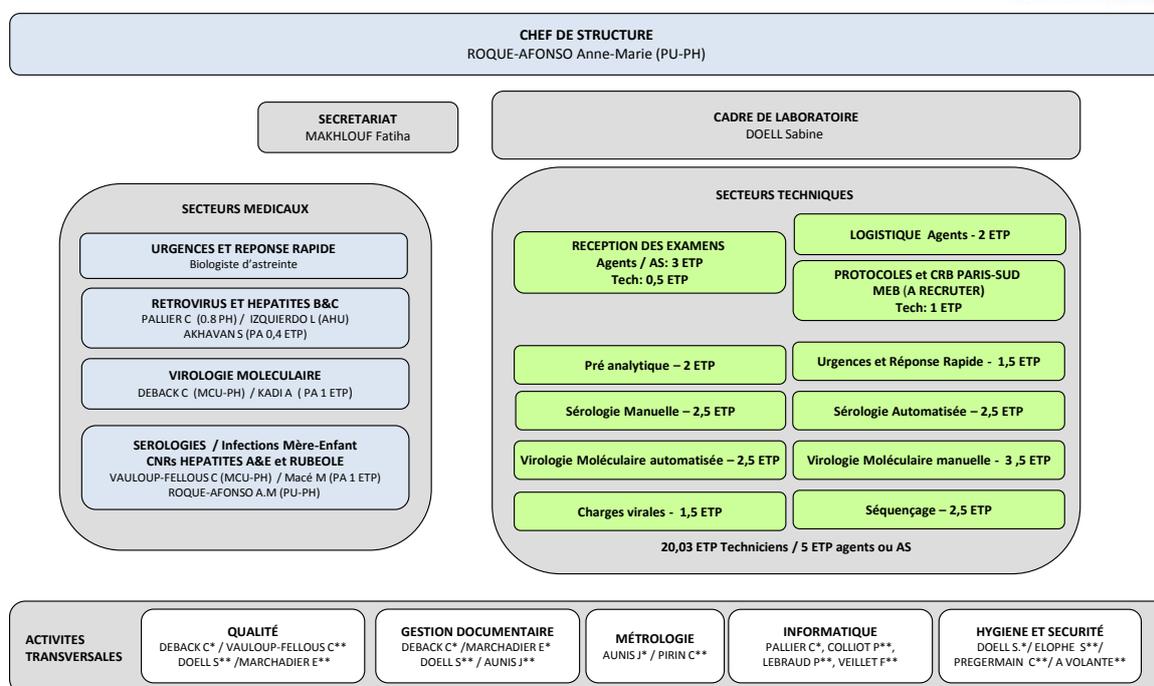
Nom	ETP	Qualification	Statut	Organisme payeur
Anne-Marie Roque-Afonso	0.2	Médecin Biologiste	PU-PH / Chef de service	APHP / Université Paris Sud
Muriel Macé	0.2	Pharmacien Biologiste	PA	APHP
Eric Marchadier	1	Technicien		APHP

Organigramme fonctionnel du laboratoire :

Au 15/06/2016



Organigramme fonctionnel du laboratoire de virologie



*Titulaire ; **Suppléant

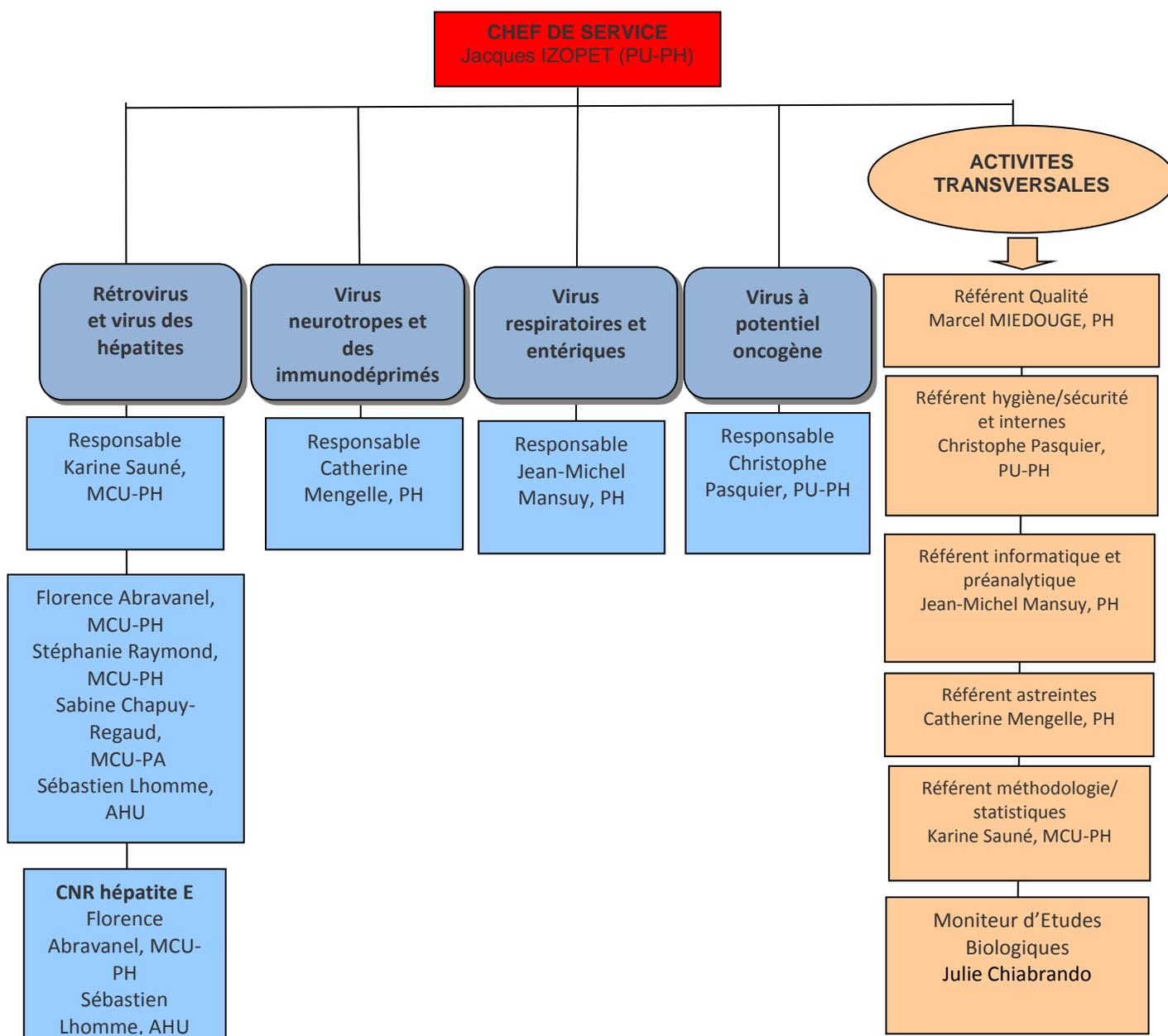
1.2.2 CNR Associé : Pr Izopet, Toulouse

L'équipe dédiée au CNR à Toulouse est constituée de 3 biologistes, et d'un ingénieur :

Personnels :

Nom	ETP	Qualification	Statut	Organisme payeur
Jacques Izopet	0.2	Biologiste	PU-PH/ Chef de service	CHU Toulouse / Université Toulouse
Florence Abravanel	0.4	Biologiste	MCU-PH	CHU Toulouse / Université Toulouse
Sébastien Lhomme	0.4	Biologiste	AHU	CHU Toulouse / Université Toulouse
Martine Dubois	1	Ingénieur		CHU Toulouse

Organigramme du laboratoire de Virologie du CHU de Toulouse (Accréditation ISO15189)



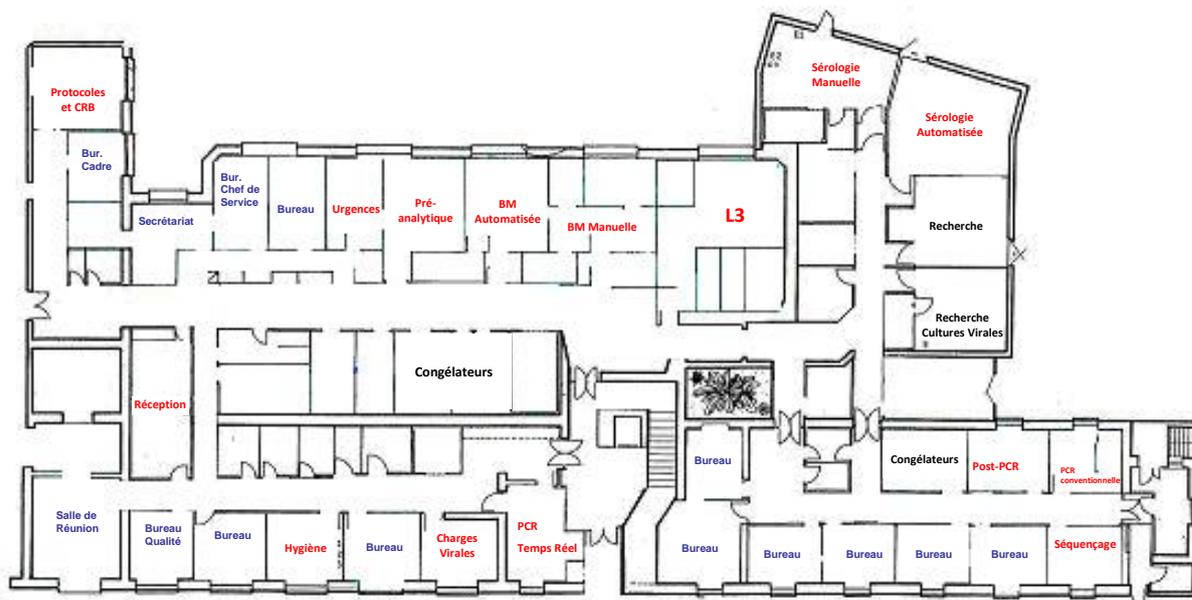
1.3 Locaux et équipements

1.3.1 Laboratoire de Virologie des Hôpitaux Paris Sud, Villejuif

Le CNR est intégré au service de Virologie (LBM des Hôpitaux universitaires Paris Sud, **(Accréditation ISO15189)**).

Le laboratoire de virologie est organisé autour d'une réception et de secteurs techniques (Pré-analytique, Protocoles et Centre de Ressources Biologiques, Urgences et réponse rapide, Sérologie manuelle et automatisée, Biologie moléculaire Manuelle et automatisée et Séquençage). Il est équipé d'un laboratoire L3 et possède 3 chambres froides, une laverie et de nombreuses réserves. Quatre salles climatisées (3 au rez-de-chaussée et 1 au sous-sol) accueillent les congélateurs.

Plan du laboratoire (RCH):



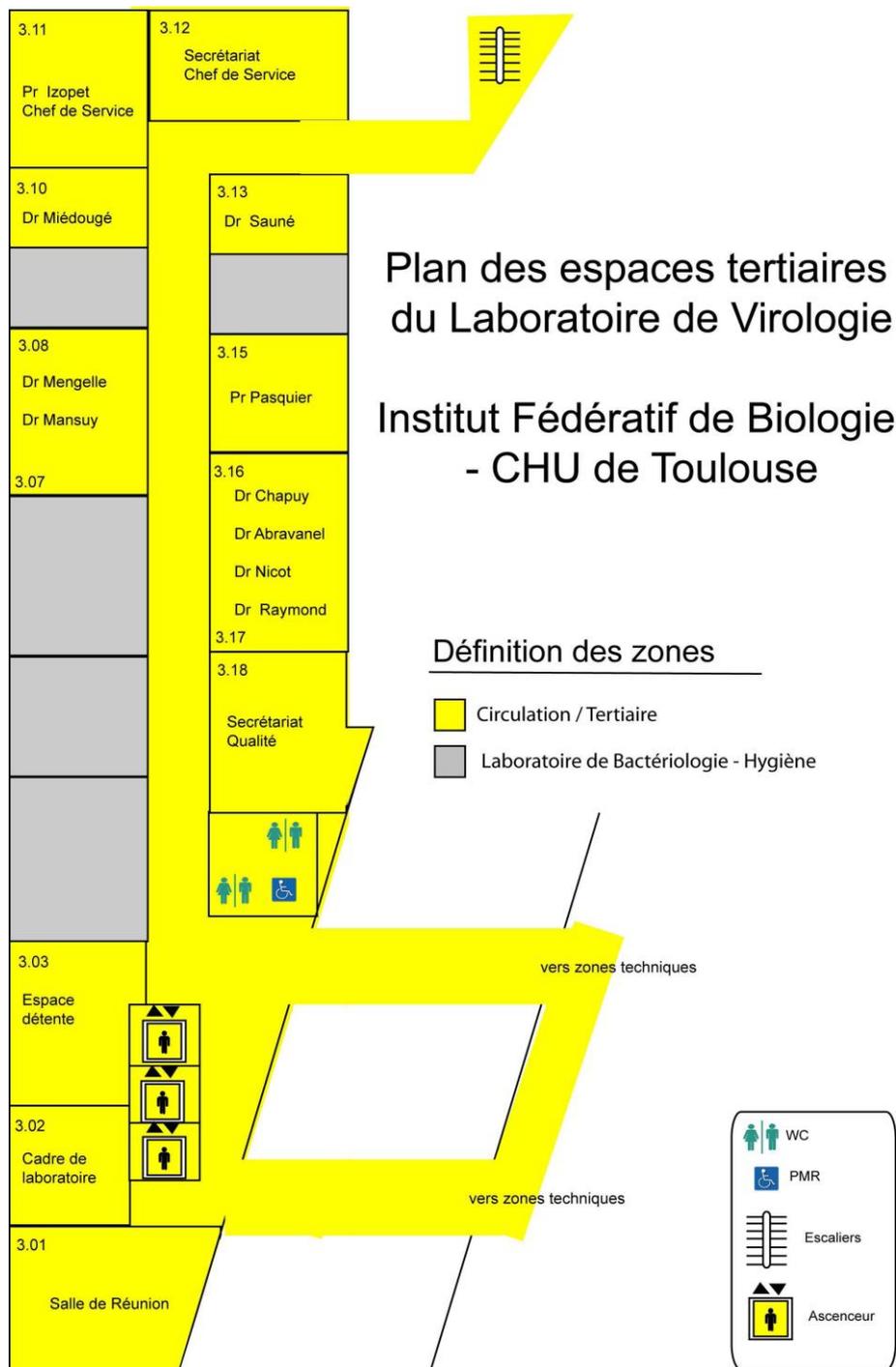
- Congélateurs et réfrigérateurs reliés à une centrale de surveillance des températures (JRI)
- Gestionnaire de microplaques ELISA (Etimax)
- Automates d'immunoanalyse : Vidas (Biomérieux), Liaison XL (Diasorin), Cobas e6000 (Roche)
- Automates d'extraction d'acides nucléiques : 2 QiaSymphony (Qiagen), 2 EasyMag (Biomérieux), 2 m2000sp (Abbott)
- Appareils de PCR en temps réel (2 7500, 2 VIIA7, 3 RotorGeneQ, 2 m2000rt) et thermocycleurs conventionnels
- Séquenceurs automatiques d'acides nucléiques : séquenceur conventionnel ABI 3130 16 capillaires (Applied Biosystems) et NGS (MiSeq), mutualisés avec la plateforme de génétique des tumeurs (labellisée INCA)
- 1 ultracentrifugeuse (dans le L3)

1.3.2 Laboratoire de Virologie du CHU de Toulouse

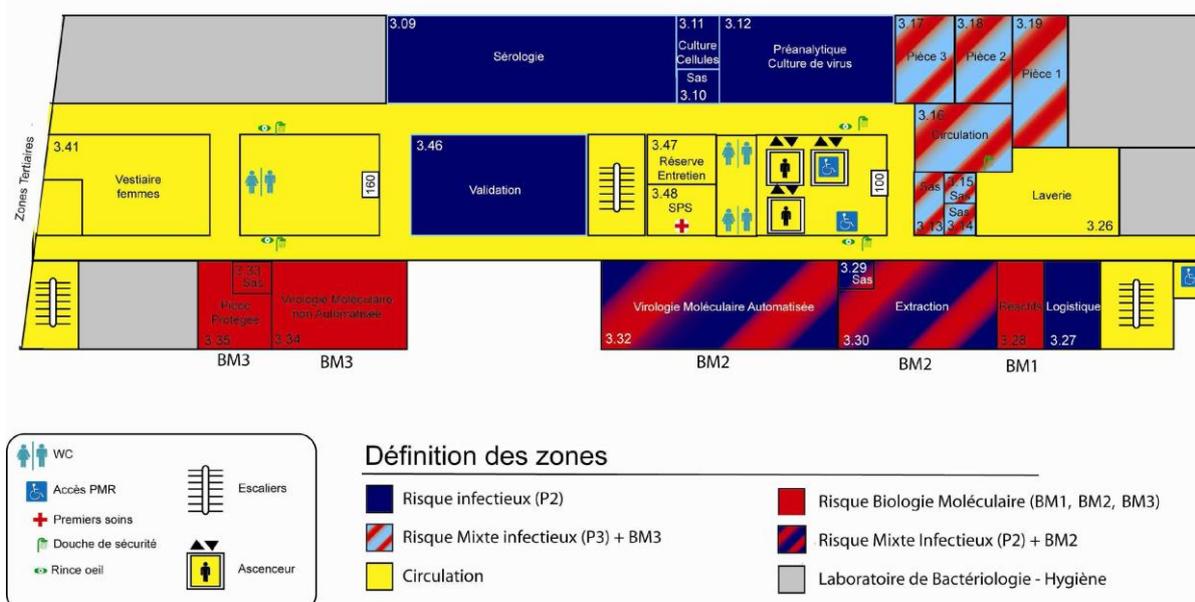
Le CNR hépatite E est intégré au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse appartenant au plateau technique d'infectiologie du CHU de Toulouse localisé dans l'Institut Fédératif de Biologie (IFB), LBM du CHU de Toulouse, site Purpan.

Le laboratoire comporte des espaces tertiaires et 3 plateaux techniques :

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



Plan des espaces techniques du Laboratoire de Virologie Institut Fédératif de Biologie - CHU de Toulouse



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)
- Gestionnaire de microplaques ELISA
- Système Luminex
- Laboratoire de sécurité P3

Nous disposons d'un accès direct à différents plateaux techniques (Inserm U1043) :

- . cytométrie en flux
- . imagerie cellulaire
- . microscopie électronique

1.4 Description de la démarche qualité du laboratoire : GBEA, participation à un contrôle de qualité externe, programmes, accréditation, certification,...

1.4.1 Laboratoire de Virologie des Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Villejuif

Le laboratoire de Virologie est partie intégrante du LBM des Hôpitaux universitaires Paris Sud, accrédité par le COFRAC selon la norme ISO 15189 depuis 2013 (n°8-1128). La gestion documentaire, le suivi des non-conformités et les actions d'amélioration continue sont réalisées grâce au logiciel Kalilab.

Le Laboratoire de Virologie a intégré, en juin 2012, le Centre de Ressources Biologiques Paris-Sud, certifié selon le référentiel AFNOR NF S96-900. Cette activité est auditée sur une base annuelle.

Outre le CNR des hépatites à transmission entérique, le Laboratoire héberge également le CNR des infections rubéoleuses materno-fœtales. Au titre de cette activité, le laboratoire est accrédité en tant que laboratoire National OMS pour la Rubéole depuis février 2014.

1.4.2 Laboratoire de Virologie du CHU de Toulouse

L'activité de Virologie du CHU de Toulouse est accréditée par le COFRAC selon la norme ISO 15189 depuis avril 2007 (n° 8-1769). L'accréditation concerne 98 % des examens virologiques incluant en particulier les techniques sérologiques (IgM et IgG anti-VHE) et les techniques de quantification et de typage de l'ARN VHE.

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.

1.4.3 Démarche commune

Les deux laboratoires du CNR pratiquent des échanges inter-laboratoire pour des marqueurs pour lesquels il n'existe pas d'organisation d'évaluation externe de la qualité : détection de l'ARN VHA, Génotypage du VHE.

ANNEXE 2 : CAPACITES TECHNIQUES DU CNR

1.1. Liste des techniques de référence: diagnostic/identification, typage

HEPATITE A

Tests Sérologiques

- Détection et quantification des anticorps totaux (ECLIA Cobas Roche et ELISA Diasorin) et détection des IgM (Vidas HAV IgM, BioMérieux et ELISA DiaSorin)
- Avidité des IgG VHA (Desbois, J Clin Microbiol 2004 ; Roque-Afonso, Clin Infect Dis 2006). Cette technique est réalisable si le titre d'IgG anti-VHA est > 200 mUI/ml.

Détection et quantification du génome viral

- RT-PCR en temps réel ciblant la région 5'NC pour le screening (Coudray-Meunier C, BMC Microbiology 2014)

Caractérisation des souches

- RT-PCR de la région VP1-2A (500 nucléotides) permettant le génotypage par séquençage et analyse phylogénétique de la région VP1/2A
- Séquençage du génome complet
- Analyse de la quasi-espèce par clonage et séquençage des variants et par NGS

Techniques de culture cellulaire

- Lignées fibroblastiques FRh-K4 et hépatocytaires Huh7. La souche cytopathique HM175-18f et plusieurs souches cliniques sont cultivables sur ces systèmes.

HEPATITE E

Les techniques sérologiques et les techniques de quantification et de typage de l'ARN HEV sont accréditées COFRAC selon la norme ISO 15189.

Tests Sérologiques

- Test ELISA de détection des anticorps VHE ELISA IgM et IgG de Wantai (Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co, China) (Mansuy, Emerg Infec Dis, 2011, Abravanel J Clin Virol 2013)
- 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).
- Test ELISA sandwich permettant la détection de l'antigène de capsid du VHE (Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co ; China).

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, Lhomme, J Infec Dis 2014 ; Lhomme, Antimicrobiol Agent and chemother 2015)

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.

1.2. Collections de souches, antigènes ou immun-sérums de référence :

Hépatite A

- Collection clinique de plus de 500 sérums ou selles contenant de l'ARN VHA dont la souche a été typée. Ces échantillons sont conservés selon les règles du Centre de Ressources Biologiques Paris Sud (certifié AFNOR selon la norme NF S96-900)
- Collection de surnageants de culture de souches cliniques
- Base de données de séquences sur le logiciel Bionumerics (séquences génotypées et annotées sur l'origine géographique et certains facteurs de risque). Permet le croisement rapide des données en cas d'alerte transfrontalière.

Hépatite E

- Collection clinique de plus de 1000 sérums ou selles contenant de l'ARN VHE dont la souche a été typée et stockées selon les règles du CRB du CHU de Toulouse.
- Collection de surnageants de culture de souches cliniques (3f et 3c).
- Banque de séquences accessibles dans GenBank

1.3. Liste des techniques (diagnostic/identification, typage, sensibilité aux anti-infectieux...) recommandées par le CNR

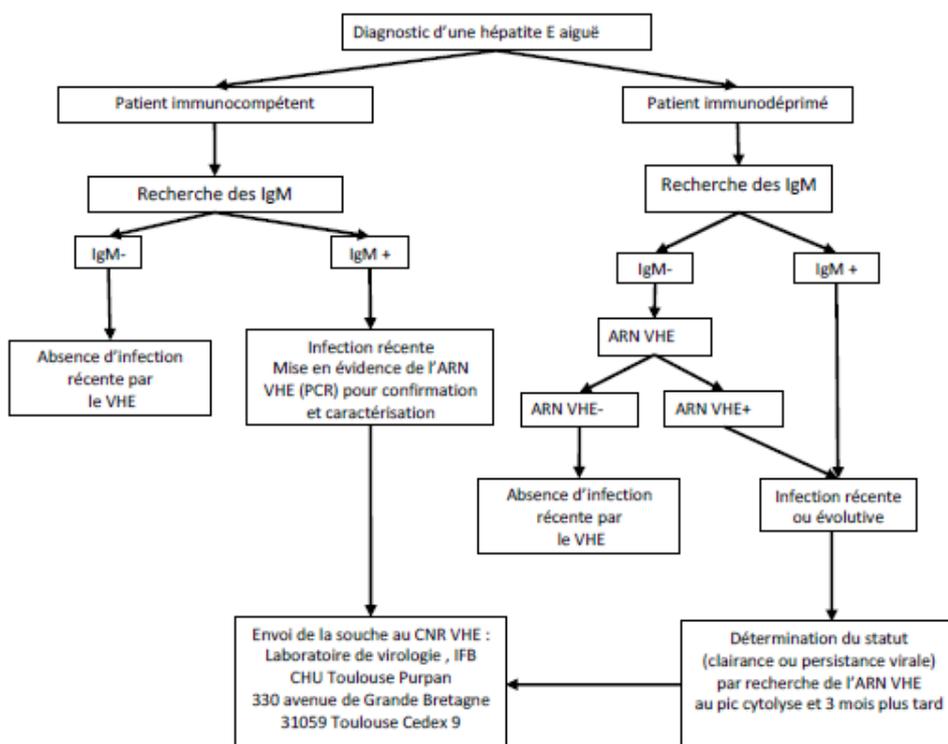
Hépatite A

Le diagnostic de l'infection aiguë repose sur la détection des IgM spécifiques. Toutefois, la valeur prédictive positive de ce marqueur est faible en l'absence de cytolyse et en dehors d'un contexte aigu. Le CNR propose la démarche diagnostique suivante (Roque-Afonso, Future Virology 2010) :

Situation clinique	Indication des IgM	Que faire d'un résultat positif	Diagnostic à évoquer
Symptomatologie aiguë / transaminases élevées +/- ictère et	Définition d'une hépatite aiguë	Excellente VPP des IgM VHA +	Hépatite A aiguë
Absence de symptômes / transaminases normales	Indication non ciblée (erreur) ou dépistage autour d'un cas	Recherche d'une virémie VHA Avidité des IgG VHA si virémie négative	Virémie détectable : infection asymptomatique Virémie indétectable +/- avidité élevée : faux positif ou activation polyclonale
Transaminases élevées et faible probabilité épidémiologique d'hépatite A	Hépatite	Recherche d'une virémie VHA Avidité des IgG VHA si virémie négative	Virémie détectable : infection aiguë Virémie indétectable +/- avidité élevée : faux positif ou activation polyclonale ⇒ Rechercher d'autres causes de cytolyse

Hépatite E

Les performances des trousse de détection des IgM anti-VHE (Legrand-Abravanel Clin Vaccine Immunol, 2009 ; Abravanel J Clin Virol, 2013 ; Abravanel J Clin Virol, 2015) et de l'ARN VHE (Abravanel J Clin Microbiol 2012 ; Abravanel J Clin Microbiol 2013) ayant fait l'objet de plusieurs évaluations par le CNR, un algorithme diagnostique des infections par le VHE a été proposé dès 2013 (Kamar Clin Microbiol Rev 2014). Cet algorithme a permis d'accroître de manière substantielle le nombre d'infections à VHE répertoriées en France.



Annexe 3 : Publications et communications réalisées ou prévues en lien avec les activités du CNR 2012-2016

Equipe du Pr Roque-Afonso

(i) Publication Nationales

Articles Originaux Francophones

1. O Ronan, AM Roque, E Nuiaouët, MT Rousseau, B Hubert. Analyse croisée des cas identifiés par la DO et par le CNR des hépatites dans les Pays de la Loire en 2012. **BVS** 2013 ; 14 :13-15
2. Bani-Sadr F, Chakvetadze C, Galperine T, Lassel L, Bonnard P, Lependeven C, Roque-Afonso AM, Pialoux G. Biphasic hepatitis A with severe cholestasis and thrombocytopenic purpura in an HIV-1-infected male patient. *Med Mal Infect.* 2014
3. Le Dault E, Luciano L, Surcouf C, Roque-Afonso AM, Coton T. Hépatite E aigue sévère autochtone à virus de génotype 4. *Presse Med.* 2016 May 24. pii: S0755-4982(16)30081-1. doi: 10.1016/j.lpm.2016.04.020.

Articles de revue francophones

1. C Renou, A Pariente, AM Roque-Afonso, E Nicand. Hépatite E autochtone : une maladie émergente mais encore méconnue. **Rev Prat.** 2012 ; 62 :903-8.
2. Izopet J, Lhomme S, Abravanel F, Roque AM, Kamar N. Hepatitis E virus. *Presse Med.*, Volume 44, Issue 3, March 2015, Pages 328-332.
3. AM Roque-Afonso. Hépatite E et Greffe d'Organe. **La Lettre de l'infectiologue.** Tome XXXI N°3, 2016 : 92-95.

(ii) Publications internationales

Articles Originaux Anglophones

- 1- S Haïm-Boukobza, MP Ferey, AL Vétillard, A Jebblaoui, 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.
- 2- A Jebblaoui, S Haïm-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; 57(4):e122-6.
- 3- A Coilly, S Haïm-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; 96:e4-6.
- 4- Mokhtari C, Marchadier E, Haïm-Boukobza S, Jebblaoui A, Tessé S, Savary J, Roque-Afonso AM. Comparison of real-time RT-PCR assays for hepatitis E virus RNA detection. **J Clin Virol.** 2013; 58:36-40.
- 5- Mallet V, S Le Mener, Roque-Afonso AM, Tsatsaris V, Mamzer MF. Chronic hepatitis E infection cured by pregnancy. **J Clin Virol** 2013 ; 58 :245-7.
- 6- Féray C, Pawlotsky JM, Roque-Afonso AM, Samuel D, Dhumeaux D. Should we screen blood products for hepatitis E virus RNA ? **Lancet.** 2014 ; 383 : 218.
- 7- Hauser L. Roque-Afonso AM, Beylouné A, Simonet M, Deau Fischer B, Burin des Rozières N, Mallet V, Tiberghien P, Bierling P. Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system treated plasma. **Blood.** 2014, 123 :796-7.
- 8- Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, Radenne S, Coilly A, Garrigue V, D'Alteroche L, Buchler M, Couzi L, Lebray P, Dharancy S, Minello A, Hourmant M, Roque-Afonso AM, Abravanel F, Pol S, Rostaing L, Mallet V. **N Engl J Med.** 2014, 370: 1111-20.
- 9- Renou C, Gobert V, Locher C, Moumen AO, Timbely O, Savary J, Roque-Afonso AM. Prospective study of Hepatitis E Virus infection among pregnant women in France. **Virol J.** 2014 Apr 9;11(1):68.
- 10- Renou C, Roque Afonso AM, Pavo N. Foodborne transmission of HEV from raw pork liver sausage in France. **Emerg Infect Dis** 2014 ; 20 :1945-6.
- 11- Coudray-Meunier C, Fraise A, Mokhtari C, Martin-Latil S, Roque-Afonso AM, Perelle S.* Hepatitis A virus subgenotyping based on RT-Qpcr assays. **BMC Microbiology** 2014, 296:
- 12- Haïm-Boukobza S, Coilly A, Sebahg M, Bouamoud M, Antonini T, Yordanova O, Savary J, Saliba F, Duclos-Vallee JC, Samuel D, Ichai P, Roque-Afonso AM. Hepatitis E infection in patients with severe acute alcoholic hepatitis. **Liver Int,** 2015; 35:870-5.
- 13- Frange P, Roque-Afonso AM, Neven D, Moshous D, Touzot F, Cavazzana M, Fischer A, Leruez-Ville M, Blanche S. Hepatitis E virus in hematopoietic stem cell donors: towards a systematic HEV screening of donors? **J Infect** 2015; pii: S0163-4453(15)00067-5

- 14- Sane J, MacDonald E, Vold L, Gossner C, Severi E; Outbreak Investigation Team. Multistate foodborne hepatitis A outbreak among European tourists returning from Egypt--need for reinforced vaccination recommendations, November 2012 to April 2013. **Euro Surveill.** 2015 Jan 29;20(4). pii: 21018.
- 15- H Bauer, C Luxembourger, JE Gottenberg, S Fournier, F Abravanel, A Cantagrel, E Chatelus, P Claudepierre, C Hudry, J Izopet, S Fabre, G Lefevre, L Marguerie, A Martin, L Messer, A Molto, B Pallot-Prades, YM Pers, AM Roque-Afonso, C Roux, C Sordet, M Soubrier, C Veissier, D Wendling, JM Péron, J Sibilia. Outcome of hepatitis E virus infection in patients with inflammatory arthritides treated with immunosuppressants: a French retrospective multicenter study. 2015 *Medicine* ® sous presse. Outcome of hepatitis E virus infection in patients with inflammatory arthritides treated with immunosuppressants: a French retrospective multicenter study. **Medicine** 2015; Apr;94(14):e675
- 16- E Severi, L Verhoef, L Thornton, B R Guzman-Herrador, M Faber, L Sundqvist, R Rimhanen-Finne, A M Roque-Afonso, S L Ngui, F Allerberger, A Baumann-Popczyk, L Muller, K Parmakova, V Alfonsi, L Tavoschi, H Vennema, M Fitzgerald, M Myrmel, M Gertler, J Ederth, M Kontio, C Vanboeckstael, S Mandal, M Sadkowska-Todys, M E Tosti, B Schimmer, J O'Gorman, Kathrine Stene-Johansen, J J Wenzel, G Jones, K Balogun, A R Ciccaglione, L O'Connor, L Vold, J Takkinen, C Rizzo. Large and prolonged food-borne multistate hepatitis A outbreak in Europe associated with consumption of frozen berries, 2013 to 2014. **Euro Surveill.** 2015 Jul 15; 20
- 17- Pischke S, Hartl J, Roque-Afonso AM, Mallet V. Apolipoprotein E ε3 and ε4 are associated with a lower exposure to hepatitis E virus in American non-Hispanic blacks. **Hepatology.** 2015 Nov 24. doi: 10.1002/hep.28355.
- 18- V Mallet; R Sberro-Soussan, A Vallet-Pichard, AM Roque-Afonso, S Pol. Transmission of Hepatitis E Virus by Plasma Exchange: A Case Report. **Ann Intern Med** 2016, 21;164(12):851-2. doi: 10.7326/L15-0502.

(iii) Communications orales

Nationales

- 1- L. Hauser, A.M. Roque Afonso, A. Beylouné, M. Simonet, B. Deau Fischer, N. Burin des Rozières, V. Mallet, P. Tiberghien, P. Bierling. Double transmission du virus de l'hépatite E par du plasma traité par Amotosalen. **Congrès de la SFTS 2014**
- 2- R. Djoudi, P. Gallian, A.-M. Roque-Afonso, P. Bierling, A. Assal, L. Hauser, J. Izopet, P. Tiberghien. Hépatite E, transmission et risque transfusionnel : analyse des cas 2006–2013. **Congrès de la SFTS** Sept 2015
- 3- C. Renou, B. Lesgourgues, H. Agostini, G. Macaigne, A. Pauwels, Y. Le Bricquière, J. Henrion, F. Khemissa, E. Clair, T. Paupard, A. Pelaquier, H. Minazzi, S. Doumet, J.P. Arpurt, C. Locher, J.A. Seyrig, E. Ferrand, A. Garioud, F. Skinazi, D. Bardou, F. Heluwaert, R. Arotcarena, M. Schnee, J.G. Bertolino, J.P. Dupuychaffray, V. Crombe, A.M. Roque-Afonso. Rôle du virus de l'hépatite E dans la décompensation de la cirrhose alcoolique ? Données d'une étude prospective et multicentrique. **AFFEF**, Bordeaux 28 sept-1^{er} oct 2016.

Internationales

- 1- 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.
- 2- 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.
- 3- M Macé, AM Roque-Afonso. Molecular epidemiology of Hepatitis A virus in France, 2004-2012. **5th European Congress of Virology**, Lyon, France, Sept 2013.
- 4- C Renou, AM Roque Afonso, N Pavio. First case of direct evidence of a HEV autochthonous and zoonotic transmission in a Western European country. **ESCV Prague Rep Tchègue**, Sept 2014
- 5- R Djoudi, P Gallian, AM Roque-Afonso, A Assal, P Bierling, J Izopet, P Tiberghien. Occurrence of Transfusion-transmitted Hepatitis E in France. **ISBT**, London UK juin 2015.

(iv) Conférences sur invitation, séminaires

Conférences sur invitation nationales

- 1- 2012, janv, Biologiste TV, Montpellier : Actualités diagnostiques des hépatites A et E.
- 2- 2012, Juin, Rencontres Virologiques Gilead, Boulogne : Actualités post EASL : Hépatite E, quoi de neuf ?
- 3- 2012 Septembre : 13^{èmes} journées RHEVIR, La Grande Motte: L'hépatite E : nouveautés et diagnostic
- 4- 2012, Nov 20, Rencontres Microbio-cliniques (RMC), Paris : Hépatite E : outils diagnostiques.
- 5- 2012, Nov 22, RICAI, Paris : L'hépatite E : l'autre hépatite à transmission orale
- 6- 2013, Juin 7, Journées Hépatobiliaires, Paris : L'hépatite E, un problème émergent
- 7- 2015, 9 Mai : Colloque « Vers un contrôle mondial des hépatites virales », Société de Pathologie Exotique Institut Pasteur, Paris : La vaccination des hépatites A et E
- 8- 2015, 19 Sept : 23^{ème} congrès de l'ANGH (Association Nationale des Hépatogastroentérologues), Orléans : Hépatite E
- 9- 2015, 16 déc. 5^{ème} journée de virologie clinique (FMC), Paris : Actualités sur l'hépatite A
- 10- 2016, 19 mars : Association Nationale Française de FMC en Hépatogastro-Entérologie, JFHOD, Paris. Hépatite E
- 11- 2016, 19 mai ; Congrès de la Société Française de Pédiatrie, Lille. Hépatites Virales A et E, actualités
- 12- 2016, 10 juin ; Colloque virus et aliments, Recherche, caractérisation et maîtrise du danger viral dans les aliments, Paris : Hépatite A, données épidémiologiques et approches diagnostiques
- 13- 2016, 11 juin ; Journée GHIF (FMC) : Hépatite E, Diagnostic et traitement

Conférences sur invitation internationales

- 1- 2013, Oct 11, Preceptorship on Liver Transplantation, Villejuif : Hepatitis E after Liver Transplantation
- 2- 2013, 23-25 oct, Journées Franco-Maghrébines de Virologie, Marrakech, Maroc.: Hépatite A, Epidémiologie et Physiopathologie.

Séminaires

- 1- 2012, Fev. Maladies Infectieuses, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre : Hépatite E le renouveau d'une vieille maladie.
- 2- 2012, mai. Hépatologie, Hôpital J Verdier, Bondy : Hépatite E le renouveau d'une vieille maladie.
- 3- 2012, Oct 24 Staff anatomo-clinique, Villejuif: Hépatite E : Epidémiologie et diagnostic,
- 4- 2012, Déc 3, Staff multidisciplinaire CHR Orléans : Hépatite E : Epidémiologie, diagnostic et particularités cliniques.
- 5- 2013, Oct 16, Hépatologie Hôpital Henri Mondor, Créteil : Hépatite E et Transplantation hépatique
- 6- 2013, Nov. 21 Hépatologie, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris : Hépatite E et transplantation hépatique
- 7- 2014, Janv. 21, Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy : Hépatite E et Transplantation hépatique
- 8- 2014, Juin. , Médecine Interne, Hôpital Amboise Paré, Boulogne. Hépatite E : mise au point
- 9- 2015, 20 fév. , Médecine Interne, Hôpital Raymond Poincaré, Garches. Hépatites à transmission entérique.
- 10- 2015, 9 avr. , Médecine Interne, Hôpital Tenon, Paris. Hépatites à transmission entérique.
- 11- 2015, 5 juin. , Onco-Hématologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif. Hépatite E : diagnostic et formes cliniques.
- 12- 2016, 17 fév. ; Microbiologie, Hôpital Necker. Hépatite E : où en sommes-nous ?

Equipe du Pr J. Izopet

Articles originaux francophones

C. Merviel, JM. Mansuy, M. Dubois, J. Izopet. Mise au point d'une technique multiplex de dépistage génomique VHE-HAV. *Pathologie Biologie* 2012. 60(2):95-105

Articles de revue francophones

- 1 - Bonnet, D., N. Kamar, J. Izopet, and L. Alric. 2012. [Hepatitis E: an emerging disease]. *Rev Med Interne* 33:328-34.
- 2 - Abravanel F, Lhomme S, Dubois M, Peron JM, Alric L, Kamar N, Izopet J. 2013. Hepatitis E virus. *Med Mal Infect.* 43(7):263-70
- 3 - 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.2014. *Feuillets de Biologie*, vol 312 – 23-30
- 4- S. Lhomme, F. Abravanel, S. Chapuy-Regaud, M. Dubois, JM Mansuy , JM Peron, L. Alric, L. Rostaing, N. Kamar, J. Izopet. l'hépatite E. *Encyclopédie Médicaux Chirurgicales (EMC)* 2014.
- 5- Izopet J, Lhomme S, Abravanel F, Roque AM, Kamar N. Hepatitis E virus. *Presse Med.* 2015, 44 : 328-332.
- 6- Kamar N, Rostaing L, Alric L, Peron JM, Izopet J. Treatment of hepatitis E virus infection. *Presse Med.* 2015 44 : 339-342.
- 7- J. Izopet, S. Lhomme, S. Chapuy-Regaud, J.M. Mansuy¹, F. Abravanel, N. Kamar. Le virus de l'hépatite E dévoile progressivement ses secrets. 2016. *Feuillets de Biologie*, vol 331.
- 8- J. Izopet. Hépatite E. *Revue du Praticien (sous presse)*.

Articles originaux anglophones

- 1 - 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.
- 2 - N. Kamar, H. Wecklawiak, C. Guilbeau-Frugier, F. Legrand-Abravanel, O. Cointault, D. Ribes, L. Esposito, I. Cardeau-Desangles, J. Guitard, L. Lavyssière, 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.
3. 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.
4. 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.
5. Delarocque-Astagneau, E., F. Abravanel, A. Moshen, L. Le Fouler, 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.
6. Izopet, J., M. Dubois, S. Bertagnoli, S. Lhomme, S. Marchandeanu, 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.
7. Kamar, N., J. Izopet, and L. Rostaing. 2012. No reactivation of hepatitis e virus after kidney retransplantation. *Am J Transplant* 2012. 12:507-8.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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; 57:222-226
12. 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; 51:1913-1916
13. 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 ; 13 :1935-1936.
14. Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Miedougé M, Péron JM, Alric L, Rostaing L, Kamar N, Izopet J. Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. *J Clin Virol* 2013; 58:624-628.
15. Kamar N, Izopet J. Does chronic hepatitis E virus infection exist in immunocompetent patients? *Hepatology*; 2014;60:427.

16. Lhomme S, Garrouste C, Kamar N, Sauné K, Abravanel F, Mansuy JM, Dubois M, Rostaing L, Izopet J. Influence of polyproline region and macro domain genetic heterogeneity on HEV persistence in immunocompromised patients. *J Infect Dis*, 2014; 209:300-303
17. Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Muscari F, Sallusto F, Rostaing L, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve to chronic infections. *J Infect Dis*, 2014,
18. Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, Radenne S, Coilly A, Garrigue V, D'Alteroche L, Buchler M, Couzi L, Lebray P, Dharancy S, Minello A, Hourmant M, Roque-Afonso AM, Abravanel F, Pol S, Rostaing L, Mallet V. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients, *New England J Med*, 2014, . 2014;370:1111-20.
19. S. Laperche, J. Izopet, JJ. Lefrère. Safety measures to prevent hepatitis E virus transmission by blood transfusion. *Transfusion* 2014;54:2134-2135
20. Robbins, D. Lambert, F. Erhard, V. Brodard, M. Hentzien, D. Lebrun, Y. Nguyen, T. Tabary, JM. Peron, J. Izopet, F. Bani-Sadr. Severe acute hepatitis E infection in an HIV infected patient: Successful treatment with ribavirin. *Journal of Clinical Virology* 2014;60:422-423.
21. P. Gallian, S. Lhomme, Y. Piquet, K. Sauné, F. Abravanel, A. Assal, P. Tiberghin, J. Izopet. High rate of HEV viremia in blood donors, France. *Emerging Infectious Diseases* 2014;20:1914-1917
22. S. Lhomme, F. Abravanel, M. Dubois, K. Sandres-Sauné, JM. Mansuy, L. Rostaing, N. Kamar, J. Izopet. Characterization of the polyproline region of the Hepatitis E virus in immunocompromised patients. *Journal of Virology* 2014;88:12017-12025.
23. F. Abravanel, S. Lhomme, L. Rostaing, N. Kamar, J. Izopet. Protracted faecal shedding of HEV during ribavirin therapy predicts treatment relapse. *Clinical Infectious Diseases* 2015;60:96-99
24. JM. Mansuy, K. Sauné, H. Rech, F. Abravanel, C. Mengelle, S. Lhomme, F. Destruel, N. Kamar, J. Izopet. Seroprevalence in blood donors reveals widespread, multi-source exposure to hepatitis E virus in southern France. *Eurosurveillance* 2015 ;20(19):27-34
25. Hélène Bauer, Cécile Luxembourger, Jacques-Eric Gottenberg, Sophie Fournier, Florence Abravanel, Alain Cantagrel, Emmanuel Chatelus, Pascal Claudepierre, Christophe Hudry, Jacques Izopet, Sylvie Fabre, Guillaume Lefevre, Laurent Marguerie, Antoine Martin, Laurent Messer, Anna Molto, Béatrice Pallot-Prades, Yves-Marie Pers, Anne-Marie Roque-Afonso, Christian Roux, Christelle Sordet, Martin Soubrier, Claire Veissier, Daniel Wendling, Jean-Marie Péron, Jean Sibilia Outcome of hepatitis E virus infection in patients with inflammatory arthritides treated with immunosuppressants: a French retrospective multicenter study. 2015 *Medicine* ® (45):e2035.
26. Del Bello A, Guilbeau-Frugier C, Josse AG, Rostaing L, Izopet J, Kamar N. Successful treatment of hepatitis E virus-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis with ribavirin. *Transpl Infect Dis*. 2015. 17(2):279-83.
27. Lhomme S, Top S, Bertagnoli S , Dubois M, Guerin JL, Izopet J, Wildlife: a Hepatitis E Virus Reservoir in South-West France, *Emerging infectious Diseases*, 2015, 21(7):1224-6.
28. Blasco Perrin H, Cintas P, Abravanel F, Gérolami R, d'Alteroche L, Raynal JN, Alric L, Dupuis E, Prudhomme L, Vaucher E, Couzigou P, Liversain JM, Buscail L, Bureau C, Vinel JP, Kamar N , Izopet J, Peron JM, Neurological disorders in non-immunocompromised patients with autochthonous acute hepatitis E *Emerging Infectious Diseases*, 2015;21:1928-1934.
29. Lhomme S, Abravanel F, Dubois M, Chapuy-Regaud S, Sandres-Saune K, Mansuy JM, Rostaing L, Kamar N, Izopet J. Temporal evolution of the distribution of hepatitis E virus genotypes in Southwestern France. *Infect Genet Evol*. 2015 Oct;35:50-5
30. Lhomme S, Kamar N, Nicot F, Ducos J, Bismuth M, Garrigue V, Petitjean-Lecherbonnier J, Ollivier I, Alessandri-Gradt E, Gorla O, Barth H, Perrin P, Saune K, Dubois M, Carcenac R, Lefebvre C, Jeanne N, Abravanel F, Izopet J. Mutation in the Hepatitis E Virus Polymerase and Outcome of Ribavirin Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 ;60(3):1608-14
31. Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Peron JM, Alric L, Rostaing L, Kamar N, Izopet J. Performance of a new rapid test for detecting anti-hepatitis E virus immunoglobulin M in immunocompetent and immunocompromised patients. *J Clin Virol*. 2015, 70:101-4.
32. B. Basnyat, HR. Dalton, N. Kamar, DB. Rein, A. Labrique, J. Farrar, P. Piot on behalf of 21 signatories. Nepal earthquake and the risk of an epidemic of hepatitis E: *The Lancet* 2015; S0140-6736(15)61110-2.
33. J. Izopet, AB. Labrique, B. Basnyat, HR. Dalton, B. Kmush, CD. Heaney, KE. Nelson, ZB. Ahmed, K. Zaman, JM. Mansuy, R. Bendall, K. Sauné, N. Kamar, A. Arjyal, A. Karbey, S. Dongol, KG. Prajapati, D. Adhikary. Hepatitis E virus seroprevalence in three hyperendemic areas: Nepal, Bangladesh and southwest France. *Journal of Clinical Virology* 2015; 70:39-42.
34. H. Blasco-Perrin, RG. Madden, A. Stanley, C. Crossan, JG. Hunter, L. Vine, K. Lane, N. Devooght-Johnson, C. McLaughlin, J. Petrik, B. Stableforth, H. Hussaini, M. Philips, JM. Mansuy, E. Forrest, J. Izopet, O. Blatchford, L. Scobie, JM. Peron, HR. Dalton. Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2015;42:574-581.
35. N. Kamar, S. Lhomme, F. Legrand-Abravanel, O. Cointault, L. Esposito, I. Cardeau-Desangles, A. Del Bello, G. Dörr, L. Lavayssière, MB. Nogier, J. Guitard, D. Ribes, AL. Goin, P. Broué, D. Metsu, K. Sauné, L. Rostaing, J. Izopet. An early viral response predicts the virological response to ribavirin in hepatitis E virus organ-transplant patients. *Transplantation* 2015;99:2124-2131.
36. H. Blasco Perrin, P. Cintas, F. Abravanel, R. Gérolami, L. d'Alteroche, JN. Raynal, L. Alric, E. Dupuis, L. Prudhomme, E. Vaucher, P. Couzigou, JM. Liversain, L. Buscail, C. Bureau, JP. Vinel, N. Kamar, J. Izopet, JM. Péron. Neurological disorders in immunocompromised patients with autochthonous acute hepatitis E. *Emerging Infectious Diseases* 2015;21:1928-1934.

37. Tavitian S, Peron JM, Huguet F, Kamar N, Abravanel F, Beyne-Rauzy O, Oberic L, Faguer S, Alric L, Roussel M, Gaudin C, Ysebaert L, Huynh A, Recher C. Ribavirin for Chronic Hepatitis Prevention among Patients with Hematologic Malignancies. *Emerg Infect Dis.* 2015 Aug;21(8):1466-9
38. R. Boudjellil, M. Elbaz, O. Lairez, J. Izopet, N. Kamar. No evidence of genotype-3 hepatitis E virus-induced myocarditis. *Journal of Clinical Virology* 2016;76:44.
39. Y. Guillois, F. Abravanel, T. Miura, N. Pavio, V. Vaillant, S. Lhomme, F.S. Le Guyader, N. Rose, JC. Le Saux, L. King, J. Izopet, E. Couturier. High proportion of asymptomatic infections in an outbreak of hepatitis E associated with a spit-roasted piglet, France, 2013. *Clinical Infectious Diseases* 2016;62:351-357.
40. J. Petrik, M. Lozano, CR. Seed, HM. Faddy, AJ. Keller, PS. Prado Scuracchio, S. Wendel, A. Andonov, M. Fearon, G. Delage, J. Zhang, JW. Shih, P. Gallian, R. Djoudi, P. Tiberghien, J. Izopet, J. Dreier, T. Vollmer, C. Knabbe, R. Aggarwal, A. Goel, AR. Ciccaglione, K. Matsubayashi, M. Satake, K. Tadokoro, SH. Jeong, HL. Zaaier, E. Zhiburt, J. Chay, D. Teo, SS. Chua, M. Piron, S. Saulea, JM. Echevarria, H. Dalton, SL. Stramer. Hepatitis E. *Vox Sanguinis* 2016;110 :93-103.
41. N. Kamar, O. Marion, J. Izopet. When should ribavirin be started to treat hepatitis E virus infection in transplant-patients? *American Journal of Transplantation* 2016;16:727.
42. JM. Péron, F. Abravanel, M. Guillaume, R. Gérolami, J. Nana, R. Anty, A. Pariente, C. Renou, C. Bureau, MA. Robic, L. Alric, JP. Vinel, J. Izopet, N. Kamar. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver International* 2016;36:328-333.
43. P. Trémeaux, S. Lhomme, S. Chapuy-Regaud, JM. Peron, L. Alric, N. Kamar, J. Izopet, F. Abravanel. Performance of an antigen assay for the diagnosis of acute hepatitis E virus infection. *Journal of Clinical Virology* 2016;79:1-5.
44. Guinault D, Ribes D, Delas A, Milongo D, Abravanel F, Puissant-Lubrano B, Izopet J, Kamar N. Hepatitis E Virus-Induced Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in a Nonimmunocompromised Person. *Am J Kidney Dis.* 2016 Apr;67(4):660-3
45. Abravanel F, Barragué H, Dörr G, Sauné K, Péron JM, Alric L, Kamar N, Izopet J, Champagne E. Conventional and innate lymphocytes response at the acute phase of HEV infection in transplanted patients. *J Infect.* 2016 :723-30.
46. Smith DB, Simmonds P, Izopet J, Oliveira-Filho EF, Ulrich RG, John R, Koenig M, Jameel S, Harrison TJ, Meng XJ, Okamoto H, Van der Poel WH, Purdy MA. Proposed reference sequences for hepatitis E virus subtypes. *J Gen Virol.* 2016 Mar;97(3):537-42
47. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saune K, Arnaud C, Pelletier B, Morel P, Legrand D, Tiberghien P, Izopet J. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology.* 2016 Apr;63(4):1145-54
48. Servant-Delmas A, Abravanel F, Lefrère JJ, Lionnet F, Hamon C, Izopet J, Laperche S. New insights into the natural history of hepatitis E virus infection through a longitudinal study of multitransfused immunocompetent patients in France. *J Viral Hepat.* 2016 Jul;23(7):569-75.
51. Miura T, Lhomme S, Le Saux JC, Le Mehaute P, Guillois Y, Couturier E, Izopet J, Abravanel F, Le Guyader FS. Detection of hepatitis E virus in sewage after an outbreak on a French Island. *Food Environ Virol* 2016 May 10 (sous presse).
52. Sayed IM, Verhoye L, Cocquerel L, Abravanel F, Foquet L, Montpellier C, Debing Y, Farhoudi A, Wychowski C, Dubuisson J, Leroux-Roels G, Neyts J, Izopet J, Michiels T, Meuleman P. Study of hepatitis E virus infection of genotype 1 and 3 in mice with humanised liver. *Gut.* 2016 Ma 22 (sous presse).
53. MC. Donnelly, S. Imlach, F. Abravanel, S. Ramalingam, I. Johannessen, HR. Dalton, N. Kamar, KJ. Simpson. Clearance of HCV with sofosbuvir and daclastavir does not affect HEV viral load or specific T cell responses in co-infected liver transplant recipient. *Gastroenterology* 2016 (sous presse).

Articles de revue Anglophones

- 1- Kamar, N., R. Bendall, F. Legrand-Abravanel, N. S. Xia, S. Ijaz, J. Izopet, and H. R. Dalton. Hepatitis E. *Lancet* 2012; 379:2477-88.
- 2- Kamar, N., F. Legrand-Abravanel, J. Izopet, and L. Rostaing. Hepatitis E virus: what transplant physicians should know. *Am J Transplant* 2012; 12:2281-7.
- 3- Lhomme S, Dubois M, Abravanel F, Top S, Bertagnoli S, Guerin JL, Izopet J. Risk of zoonotic transmission of HEV from rabbits. *J Clin Virol*, 2013; 58:357-362
- 4- Kamar N, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus infection. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013; 29: 271-278.
- 5- Kamar N, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis e virus infection in immunosuppressed patients: natural history and therapy. *Semin Liver Dis.* 2013; 33 :62-70.
- 6- N. Kamar, J. Izopet, HR. Dalton. Chronic Hepatitis E virus infection and treatment. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2013;3:134-140.
- 7- Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microb Rev*, 2014; 27: 116-138
- 8- Arends JE, Ghisetti V, Irving W, Dalton HR, Izopet J, Hoepelman AL, Salmon D. Hepatitis E: an emerging infection in high income countries. *J Clin Virol* 2014; 59:81-88
- 9- H. Dalton, N. Kamar, J. Izopet. Hepatitis E. *Future Microbiology* 2014;9:1361-1372
- 10- N. Kamar, F. Abravanel, S. Lhomme, L. Rostaing, J. Izopet. Hepatitis E virus: chronic infection, extra-hepatic manifestations, and treatment. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2015; 39:20-27.
- 11- Marion O, Abravanel F, Lhomme S, Izopet J, Kamar N. Hepatitis E in transplantation. *Curr Infect Dis Rep* 2016;18:8.

12-. Kamar N, Marion O, Abravanel F, Izopet J, Dalton HR. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus. *Liver Int* 2016;36:467-72.

13-Blasco-Perrin H, Abravanel F, Blasco-Baquer V, Péron JM. Hepatitis E, the neglected one. *Liver Int* 2016 Jan;36 Suppl 1:130-4.

Communications orales nationales

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

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

2- Abravanel F. Epidémiologie et diagnostic du VHE. Journées de Biologie Médicales Toulousaines organisées par l'association des biologistes de Midi-Pyrénées. Mai 2012 Toulouse

3- Abravanel F. 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), novembre 2012 Paris

4- Abravanel F. Le virus de l'hépatite E. Journées de Physiopathologie de Strasbourg. décembre 2012. Strasbourg

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

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

7-Izopet J. Hépatite E : quels test en pratique, GemHep 2013, Paris.

8-Izopet J. Hépatite E, Workshop Virosem 2013, Bordeaux.

9-Izopet J. Hépatite E. Journées des Actions Coordonnées 11/12 et 33 de l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales), Janvier 2014, Paris.

10-Izopet J. Hépatite E, Symposium Biomérieux 2013, Marcy l'Etoile

11-Izopet J Hépatite E – Groupe Hospitalier Cochin – Paris (2014)

12-Izopet J Hépatite E : une infection sexuellement transmissible ? 6^{ème} Congrès national des IST - Toulouse –(2014)

13-Izopet J. Transmission zoonotique du VHE - Séminaire FRES – Ajaccio (2014)

14-Izopet J. Le VHE dans sa problématique transfusionnelle - Journée de la Société Française de Transfusion Sanguine – Paris (2014)

15-Izopet J. Hepatitis E virus - Cross-Border Symposium on Viral Hepatitis - Lille (2014)

16-Izopet J. Hépatite E - Réunion ANRS AC11/AC12/AC33 – Paris (2014)

17-Izopet J. Actualités en diagnostic sérologique - Diagnostic et suivi des maladies Infectieuses – Innovation & Perspectives - Paris – 05/06/2014

18-Izopet J. Hépatite E – Groupe Hospitalier La Pitié Salpêtrière – Paris (2015)

19-Izopet J. Hepatitis E virus - Réseau National Hépatites - ANRS – Paris (2015)

20-Abravanel F- Actualités sur l'hépatite E – Société Française de Microbiologie- Paris (2015)

21-J. Izopet. Hépatite E. Journée nationale de lutte contre les hépatites virales « Quelles perspectives » - Paris (2015)

22-J. Izopet. Hépatite E. Staff Immunologie clinique et maladies infectieuses. AP-HP Hôpital Henri Mondor – Paris (2015).

23-J. Izopet. Hepatitis E, an unrecognised viral infection – Hôpital Bichat – Paris (2015).

24-J. Izopet. De nouvelles avancées sur le virus de l'hépatite E – JIB – Paris (2016)

25-J. Izopet. Actualités sur l'hépatite à VHE. Congrès Synergie et Résistances – Aix-en-Provence (2016)

26-J. Izopet. Update on hepatitis E virology – Hôpital Bichat – Paris (2016)

Communications orales internationales

1-Abravanel, F., Lhomme S., Chapuy-Regaud S, Miedouge M., Grégoire D, Muscari F., Sallusto, F., Rostaing L., N Kamar,

2-Izopet J. Hepatitis E virus reinfections in solid-organ transplant recipients having anti-HEV antibodies. AASLD 2012, Boston

3-Izopet J. Diagnosis, prevention and management of HEV infection. 22nd European congress of clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2012, Londres.

4-Izopet J. Hepatitis E IPFA/PEI international workshop on surveillance and screening of Blood borne Pathogens, 2012, Budapest.

5-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

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

7-Izopet J. Hepatitis E infection. 1^{ère} journées Franco-Maghrébines de Virologie 2013, Marrakech.

8-Izopet J. HEV-update and considerations for transfusion screening - Grifols Diagnostics Symposium – Barcelone, Octobre 2014

9-Izopet J. SD plasma and neutralization of HEV antibodies - EMA Workshop on viral safety – Londres, Octobre 2014

10-Izopet J. Hepatitis E in developing and developed countries - ISMD 2014 - Graz – Mai 2014

11-Izopet J. Prevalence of silent HEV infections in blood donors - 17th Annual Meeting of ESCV - Prague –Octobre 2014

12-Izopet J. Press conference on HEV- Londres, Novembre 2014

- 13-Izopet J. Hepatitis E virus - Center for Virus Research Irvine University - Irvine USA, Février 2015
- 14-R. Djoudi, P. Gallian, AM. Roque-Afonso, A. Assal, P. Bierling, J. Izopet, P. Tiberghien. Occurrence of transfusion-transmitted hepatitis E in France. International Society of Blood Transfusion – Londres (2015).
- 15-J. Izopet. Hepatitis E virus. 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease – Berlin (2015).
- 16-J. Halliday, A. Brown, L. Swadling, R. Madden, R. Bendall, S. Jubb, J. Hunter, J. Maggs, P. Simmonds, D. Smith, V. Ellis, L. Vine, C. McLaughlin, J. Collier, K. Jeffrey, P. Klenerman, J. Izopet, N. Kamar, H. Dalton, E. Barnes. Characterisation of the specificity, functionality and durability of host T-cell responses against the full HEV genome. EASL – Barcelone (2016).
- 17-S. Lhomme – The epidemiology and management of Hepatitis E. Lhomme. American Society for Microbiology - Boston (2016)
- 18-J. Izopet – Automated molecular testing for HEV RNA using the Panther System – Lisbonne 2016