

**Plan du rapport annuel
d'activité**

2017

Centre national de référence

**Virus des hépatites à
transmission entérique**

Année d'exercice

2016

Résumé analytique

Le CNR des virus des hépatites à transmission entérique a été renouvelé pour 5 ans (2017-2021) sous la direction du Pr Jacques Izopet en charge de l'hépatite E, à Toulouse en association avec le Pr Anne-Marie Roque-Afonso en charge de l'hépatite A, à Villejuif.

Pour le virus de l'hépatite A, la baisse régulière du nombre de cas notifiés amorcée en 2009 et du nombre de cas confirmés au CNR s'est poursuivie en 2016. Les souches identifiées étaient essentiellement des souches importées ou retrouvées chez des cas secondaires d'infections importées et peu de cas groupés ont été signalés.

Sous l'égide de l'ECDC, des protocoles harmonisés de typage ont été promus au niveau Européen et les échanges au sein du réseau HAVNet ont été relancés. La fin de l'année a été marquée par le début d'une épidémie de très grande ampleur, impliquant des souches spécifiques transmises essentiellement au sein des communautés homosexuelles masculines et touchant plusieurs pays Européens dont la France.

Pour le virus de l'hépatite E, plus de 2300 cas ont été identifiés en 2016. L'augmentation des cas rapportés est en rapport avec l'augmentation de l'activité diagnostique. L'identification et la caractérisation des souches ont connu une forte augmentation (+ 23,5% pour les tests sérologiques et + 7% pour les tests moléculaires) par rapport à 2015.

Afin de préciser les facteurs de risque de transmission du VHE en France ainsi que les manifestations cliniques hépatiques et extra-hépatiques, une étude nationale impliquant le CNR, le réseau des laboratoires partenaires et Santé Publique France 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.

1 Missions et organisation du CNR

Pour le VHA, 2 biologistes ont été impliqués dans le CNR en 2016, le Pr Anne Marie Roque-Afonso et le Dr Muriel Macé, remplacée en septembre 2016 par Lina Mouna, Ingénieur. Un 3^{ème} biologiste, Laure Izquierdo, a rejoint l'équipe en 2017.

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

2 Activité d'expertise

2.1 Évolution des techniques au cours de l'année 2016

Pour le VHA :

- Quantification systématique en UI/ml des sérums adressés pour typage (Coudray-Meunier C, BMC Microbiology 2014)

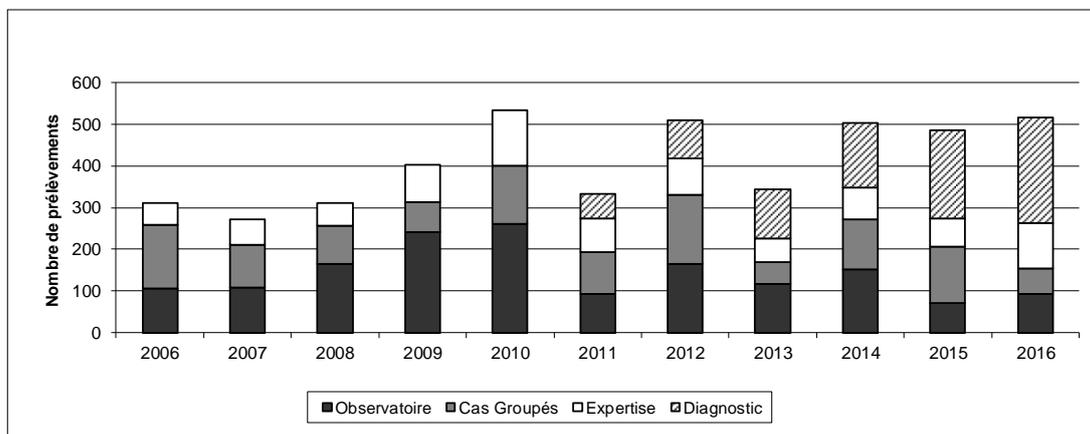
Pour le VHE :

- 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.
- Validation d'une méthode de détection et quantification de l'ARN VHE par PCR digitale (Nicot, Viruses, 2016)

2.2 Hépatite A : Activités d'expertise de l'année 2016

• Prélèvements reçus

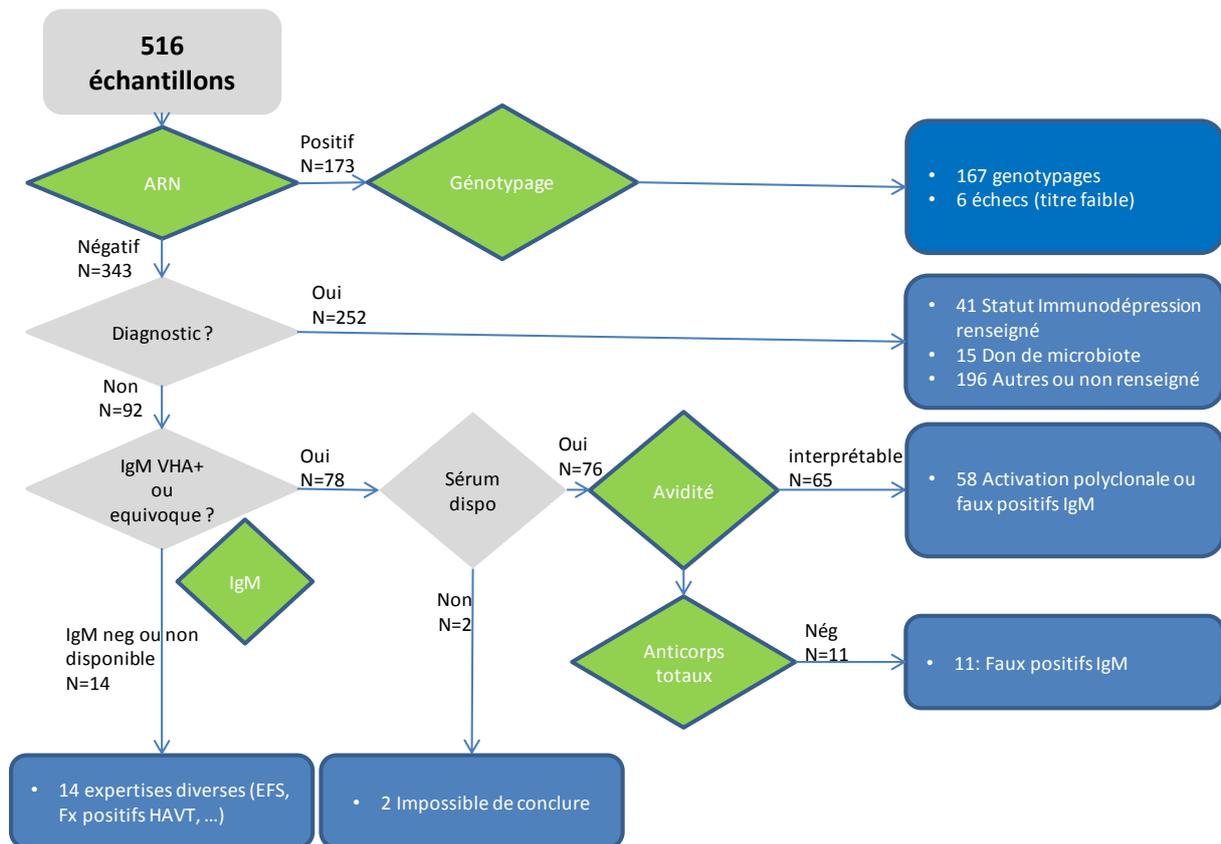
En 2016, 516 prélèvements (496 sérums et 20 selles) ont été reçus au CNR :



Motif d'envoi des échantillons au CNR

• Analyses réalisées

Le diagramme ci-après représente la démarche diagnostique au laboratoire pour les 516 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 :

- 173 échantillons étaient virémiques avec une charge virale moyenne à 3,68 +/-0,8 log UI/ml
- 252 (48.8%) échantillons ont été adressés pour simple diagnostic et provenaient essentiellement d'Ile de France (83.7%). **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.**

La qualification du don de selles a représenté 6% de l'activité diagnostique

- 69/78 échantillons présentant des IgM positives ou équivoques et un ARN viral indétectable correspondaient à des IgM d'activation polyclonale ou à des faux positifs :
 - Faux positifs IgM dans 21 cas
 - Chez 11 sujets non immuns : 10 du test Vidas Biomérieux et 1 du test Beckmann.
 - Chez 10 sujets immuns : 5 du test Beckmann, 3 de Roche, 1 de DiaSorin et 1 du Centaur.
 - Activations polyclonales dans 48 cas avec une avidité des IgG anti-VHA >70%
 - **Parmi les échantillons avec des IgM anti-VHA initialement détectables (n=251), 27,5% ne correspondaient pas à des infections en cours, comme habituellement retrouvé au CNR.**

2.3 Hépatite E : Activités d'expertise de l'année 2016

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

En 2016, le laboratoire de virologie du CHU de Toulouse a réalisé 6910 analyses sérologiques (+23% par rapport à 2015) et 6112 tests moléculaires (+7% par rapport à 2015) 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 et Réunion).

Origine des prescriptions	% sérologies	% tests moléculaires
CHU Toulouse	75,5%	59%
Centres Hospitaliers de Midi-Pyrénées	10,1%	4,8%
CH et CHU hors Midi-Pyrénées	10,5%	25,1%
EFS	2,3%	5,5%
Laboratoires privés	1,6%	5,6%

- **Prélèvements reçus par les autres laboratoires**

L'Hôpital Paul Brousse à Villejuif a réalisé 5710 analyses sérologiques et 2990 tests moléculaires pour le diagnostic et la caractérisation des souches de VHE. Le laboratoire d'analyses spécialisées Cerba a réalisé 18807 analyses sérologiques et 783 PCR VHE pour des laboratoires privés de France ou des DOM-TOM. Le laboratoire d'analyses spécialisées Biomnis a réalisé 19764 tests IgM anti-VHE et 604 PCR VHE.

- **Diagnostic des cas d'hépatite E**

Le laboratoire de virologie de Toulouse a diagnostiqué 487 cas d'hépatite E dont 350 cas virémiques. Le laboratoire Cerba a diagnostiqué 704 patients avec une hépatite E, dont 71 cas étaient virémiques (208 de ces échantillons ont été transmis au CNR de Toulouse pour quantification et typage). Le laboratoire Biomnis a diagnostiqué 915 cas d'hépatite E, dont 46 cas virémiques. Le laboratoire de virologie de Paul Brousse a diagnostiqué 77 cas d'hépatite E, dont 71 cas virémiques. Les CHU de Marseille, Tours, Montpellier et la Pitié-Salpêtrière ont identifié 119 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
2016	76000	2302	10	2292	3

Sur la base des renseignements épidémiologiques fournis par les centres au CNR, la moyenne d'âge des cas était de 55 ans (\pm 15 ans) et le sex ratio (homme/femme) était de 1,8. Vingt pourcent des cas d'hépatites E ont été identifiés chez des immunodéprimés et 48% dans les régions du Sud de la France (Aquitaine, Occitanie et Provence-Alpes-Côte d'Azur et Corse)

En conclusion, l'augmentation du nombre de diagnostics d'infection à VHE en 2016 est en rapport avec l'augmentation du nombre d'examens réalisés.

2.4 Nombre de souches ou échantillons de matériel biologique issus des collections du CNR distribuées.

Le CNR VHE a fourni du matériel biologique aux CHU de Nantes et au CHU de St Etienne pour la validation des tests moléculaires de recherche de l'ARN VHE.

2.5 Evaluation des trousse de diagnostic du VHE.

- Evaluation du test ARN VHE automatisé Procleix HEV d'Hologic

Nous avons évalué les performances du test Procleix HEV, test de détection qualitative de l'ARN VHE sur l'automate Panther, en comparant les résultats avec le test Altona HEV RNA Real Star[®] RT-PCR et la technique de PCR du CNR accréditée ISO15189. La sensibilité analytique a été déterminée en testant des réplicats (n=20) de dilutions de souches de référence. L'inclusivité a été évaluée avec 92 échantillons de différents génotypes HEV: génotype 3c (n=29), génotype 3e (n=8), génotype 3f (n=50), génotype 4 (n=3) et génotype 1 (n=1). L'absence de contamination inter-échantillon a été également vérifiée. Le test Procleix VHE a une excellente limite de détection (Table ci-dessous). Tous

les échantillons de l'étude d'inclusivité ont été détectés. Cinq cents échantillons ont été testés prospectivement avec le test d'Hologic et la PCR du CNR. La concordance entre les 2 tests était de 98,4% (492/500).

Table des limites de détection des 3 tests ARN VHE

	<i>Hologic</i>	<i>Altona</i>	<i>RT-PCR CNR</i>
	<i>UI/ml, [IC95%]</i>	<i>UI/ml, [IC95%]</i>	<i>UI/ml, [IC95%]</i>
<i>Genotype 3a</i>	<i>24 [19 - 33]</i>	<i>31 [18 - 77]</i>	<i>33 [18 - 83]</i>
<i>Genotype 3c</i>	<i>34 [28 - 44]</i>	<i>36 [21 - 83]</i>	<i>53 [32 - 112]</i>
<i>Genotype 3f</i>	<i>53 [41 - 76]</i>	<i>60 [35 - 146]</i>	<i>166 [78 - 565]</i>

○ **Evaluation de 2 prototypes de détection des IgG et des IgM anti-VHE pour l'automate VIDAS**

Nous avons étudié les performances de 2 prototypes de détection des anticorps anti-VHE développés pour l'automate VIDAS de Biomérieux. L'un des prototypes contenait des antigènes viraux ORF2 et l'autre des antigènes ORF2 et ORF3. La sensibilité chez l'immunocompétent des tests IgG était de 95,2% (prototype ORF2) et 96,8% (prototype ORF2/3). Chez les immunodéprimés la sensibilité était de 66% (prototype ORF2) et 72% (prototype ORF2/3). La spécificité était de 100% (prototype ORF2) et 98,1% (prototype ORF2/3). Pour les prototypes de détection des IgM anti-VHE, la sensibilité du prototype ORF2 était de 94,7 % et celle du prototype ORF2/3 de 96,5% pour des patients immunocompétents. Chez les immunodéprimés la sensibilité était de 78,2% pour les 2 tests.

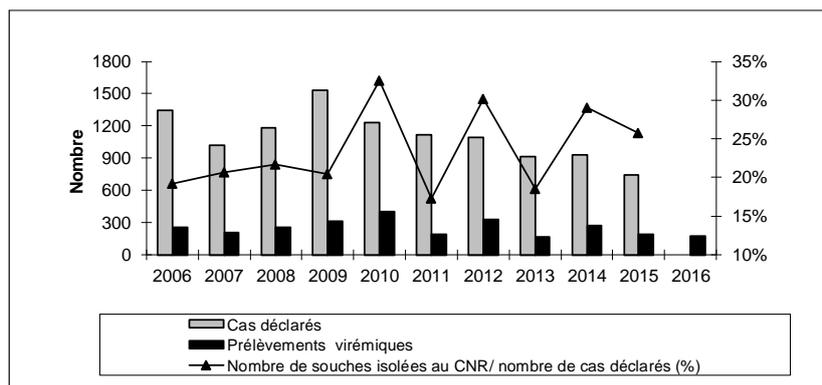
3 Activité de surveillance :

3.1 Hépatite A

3.1.1 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

○ Représentativité des échantillons reçus

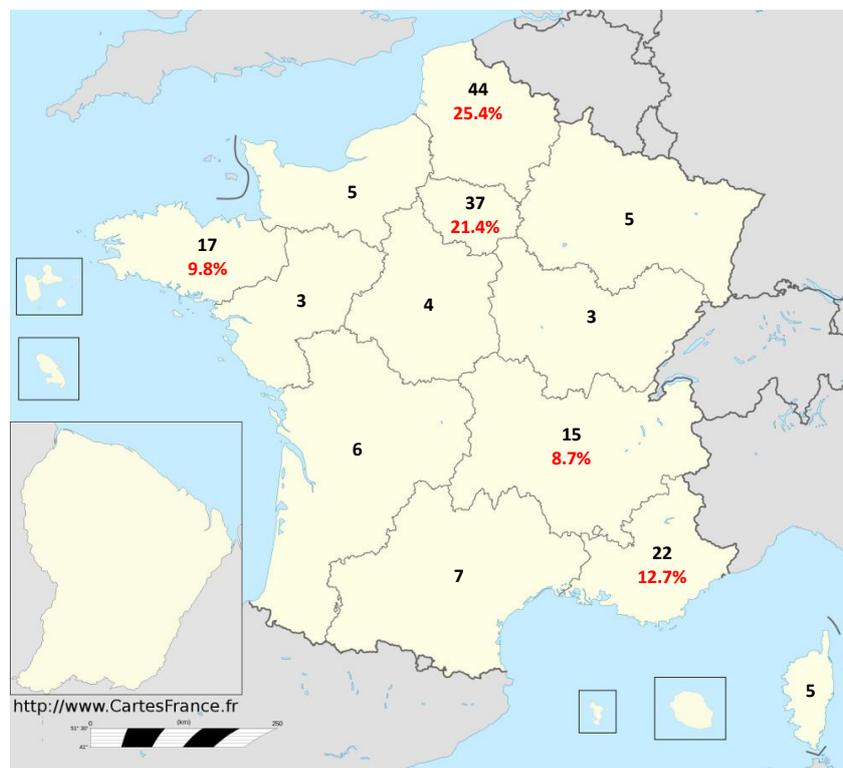
Hors investigations de cas groupés, l'envoi de sérums dans le cadre de l'observatoire des souches par les laboratoires publics ou privés est sur la base du volontariat. Depuis 2006, date de mise en place de la DO, le nombre de souches analysées par rapport au nombre de cas déclarés a varié entre 17 et 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 (données DO 2016 non encore disponibles).



○ Nombre de souches isolées au CNR par rapport au Nombre de cas déclarés (DO)

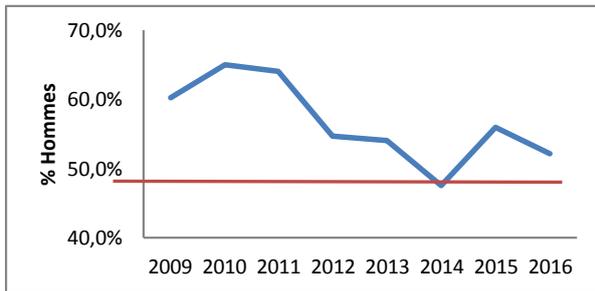
○ Définition de l'échantillon de souches isolées

En 2016, 173 infections virémiques ont été identifiées. Deux régions (Hauts de France et Ile de de France) ont contribué à près de 50% des souches isolées ; toutes les régions métropolitaines sont représentées avec 36 départements.

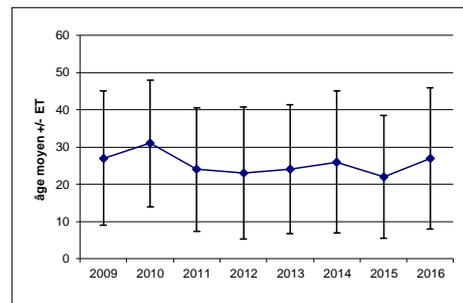


Origine des infections virémiques

Les patients virémiques étaient de sexe masculin dans 52.1% des cas. Cette prédominance masculine habituelle n'avait pas été observée en 2014 (fig.3). L'âge moyen des patients infectés était de 27+/- 19 ans (fig.4).

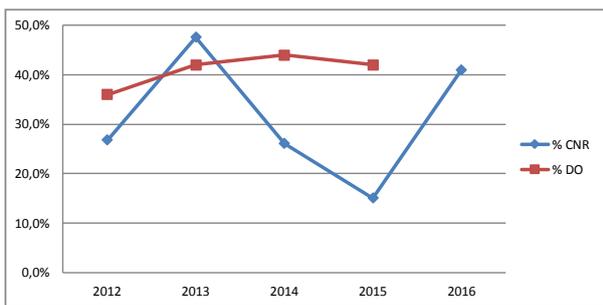


Sex ratio des infections virémiques

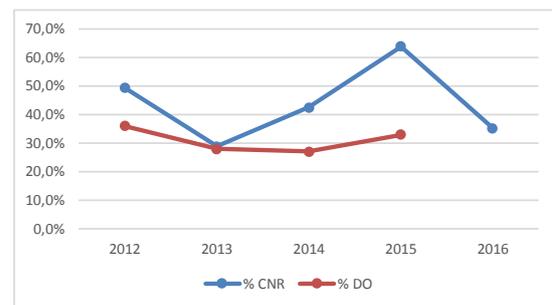


Age moyen des cas identifiés au CNR

La proportion de cas adressés au CNR renseignés avec notion de voyage ou de contact avec un sujet ayant voyagé était de 47,6% en 2016, proche de ce qui est retrouvé habituellement par la DO. Cette proportion avait été nettement inférieure aux données issues de la DO en 2014 et 2015, probablement en raison du recrutement spécifique du CNR où les cas groupés étaient sur-représentés notamment en 2015 (Fig.6).

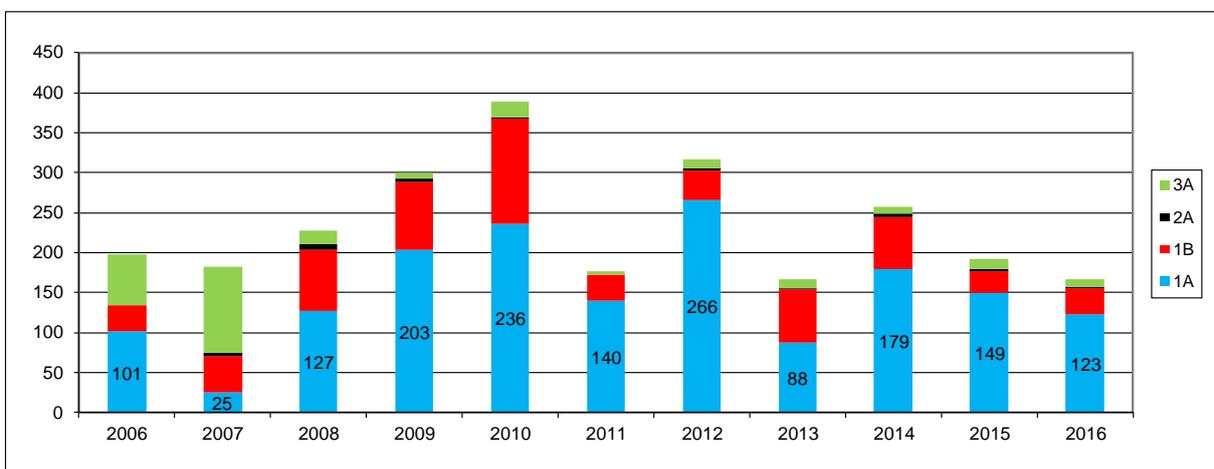


% de sujets virémiques avec notion de voyage ou de contact avec des sujets ayant voyagé



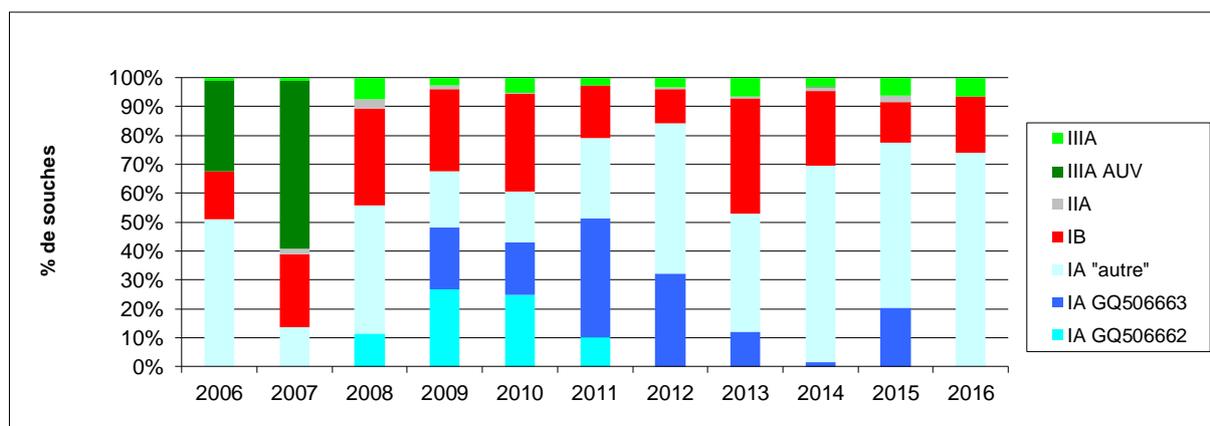
% de cas appartenant à un épisode de cas groupés

Comme habituellement, le génotype IA était largement majoritaire avec 123 infections (74%), suivi du génotype IB avec 32 infections (18,5%), IIIA avec 11 infections (6,4%) et une seule infection de génotype IIA.



Evolution du nombre de souches par génotypes

La notion « voyage » était présente pour 10/11 des IIIA (90,9%), 22/32 des IB (68,8%) et 39/123 (31,7%). Cette part importante des souches importées s'accompagne de la disparition des souches IA GQ506662 et IA GQ506663 « autochtones » entre 2008 et 2013 par transmission au sein de réseaux de diffusion dans certaines communautés.



Evolution de la proportion relative des génotypes et souches isolées au CNR

3.1.2 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 Santé Publique France et CNR. Un retour d'information (nombre de prélèvements reçus, résultats) vers les ARS/CIRE et Santé Publique France est réalisé.

Pour identifier les sources éventuelles à l'origine de cas groupés, le CNR collabore avec l'ANSES (Laboratoire de sécurité des Aliments, unité Virus Eau et Aliments, S Perelle), avec la DGCCRF (Service commun des laboratoires à Montpellier) et avec L'IFREMER (S Leguyader). Des cibles communes pour le typage des souches ont été développées.

○ Surveillance internationale

Le CNR participe au réseau européen de laboratoires animé par le RIVM aux Pays Bas (HAVNet). Le logiciel Bionuméric (base de données de séquences) permet de répondre immédiatement à nos partenaires sur l'éventuelle circulation en France d'une souche isolée dans un autre pays et inversement. L'identification d'épidémies transfrontalières associées à un facteur de risque donné, notamment alimentaire est ainsi possible.

3.2 Hépatite E

3.2.1 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 86 pools ARN VHE positifs ont ensuite été adressés au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse pour quantification et typage des souches.

Les virémies des donneurs allaient de 1,7 à 6,6 log₁₀ copies/ml. La distribution des génotypes retrouvés chez les donneurs virémiques est la suivante :

Génotype	3chi	3e	3f	3 Non ss-typé	Non typé*
Nombre en 2016 (%)	19 22,1%	1 1,1%	24 27,9%	8 9,3%	34 39,6%

*Virémies trop faibles pour typage

- 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.

- Patient transplanté cardiaque au CHU de Toulouse : le patient était infecté par un virus de génotype 3. Les 65 donneurs de produits sanguins labiles administrés au patient ont été testés en PCR VHE. Un donneur était ARN VHE positif (1430 copies/mL) avec un génotype 3. Les séquences ont été comparées. Les résultats ont montré une homologie de séquences entre les souches VHE 3 du donneur et du receveur.
- Patient avec une pathologie onco-hématologique au CHU de Clermont-Ferrand. Le patient était infecté par un virus de génotype 3f. Un pool de plasma administré à ce patient était ARN VHE positif (2050 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.
- Patient immunocompétente transfusée au CHU de Clermont-Ferrand en 2015 suite à une fracture. Le don testé était ARN VHE positif (140 000 c/ml, génotype HEV3f). La patiente avait une sérologie VHE en faveur d'une infection récente (IgM positif) mais l'ARN viral n'était plus détectable chez elle. La comparaison des souches n'a pu être réalisée.
- Patient suivi en hémato-oncologie au CHU de Caen ayant fait une hépatite E. 10 donneurs de sang ont été testés mais tous étaient ARN VHE négatifs en PCR.

3.2.2 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, Nancy, Nice, Nîmes, Poitiers, Saint-Etienne, Reims et Rouen. D'autre part, les CHU de Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Dijon, Grenoble, Lille, Lyon,

Montpellier, 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 communiqué le nombre de cas d'hépatite E identifiés en 2016.

Le laboratoire de virologie du CHU de Marseille a également communiqué le nombre de cas d'hépatite E identifiés en 2016.

- **Caractérisation des souches**

Le génotype a été déterminé par séquençage pour 694 échantillons ARN VHE positifs. La classification en génotypes et sous-types a été réalisée selon la classification proposée récemment par un groupe international d'experts 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	2	4	3a	3chi	3e	3f	3 lapin	3 Non ss-typé	Non typé
Nombre en 2016 (%)	8 1,2%	1 0,2%	6 0,9%	2 0,4%	183 26,4%	13 1,9%	325 46,8%	3 0,5%	53 7,6%	100 14,4%

Toutes les infections par un VHE de génotype 1 ou 2 sont survenues chez des immunocompétents de retour de voyage en Asie (génotype 1, n=8) ou au Niger (génotype 2). Les infections par un génotype 4 ont toutes été contractées en France chez 3 patients immunocompétents et 3 patients immunodéprimés. Parmi ces 3 sujets immunodéprimés, un patient a eu une infection spontanément résolutive, le second a développé une infection chronique qui a été traitée par ribavirine et le dernier est décédé de sa maladie hématologique peu de temps après la découverte de l'infection par le VHE.

Les infections par un génotype 3 ont été contractées en France métropolitaine ou dans les départements ou territoires d'outre-mer. Comme en 2015, les données de 2016 confirment la possibilité de contamination humaine par des souches de génotype 3 lapin, retrouvées chez les lapins sauvages ou d'élevage (Izopet et al, Emerg Infect Dis 2012). Les infections avec un génotype 3-lapin sont toutes survenues chez des patients immunodéprimés. Elles ont toutes conduit à des infections chroniques.

3.3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

Nous avons étudié l'effet antiviral du sofosbuvir en collaboration avec l'équipe de KJ Simpson au Royaume-Uni (Donnelly, Gastroenterology 2017). Un patient transplanté écossais infecté chroniquement par le VHC et le VHE a été traité par l'association sofosbuvir plus daclatasvir, 2 molécules ayant une activité anti-VHC. Le patient a guéri de son hépatite C mais ce traitement n'a eu aucun effet sur la virémie VHE. Ce résultat *in vivo* va à l'encontre de ce qui a été observé par Dao Thi

et collaborateurs dans un modèle cellulaire *in vitro*. D'autres travaux sont donc nécessaires pour documenter l'éventuelle activité du sofosbuvir sur le VHE.

4 Alerte :

4.1 Hépatite A

- **Procédure d'alerte**

Le CNR et ses correspondants de Santé Publique France échangent immédiatement sur tout phénomène anormal :

- Les alertes européennes issues de l'ECDC font l'objet d'échanges d'informations : Santé Publique France redescend au CNR les données postées sur la plateforme EPIS-FWD (Epidemic Intelligence Information System) ou, pour les alertes alimentaires, le système RASFF (Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF)). Ces données sont le plus souvent relayées par le réseau HAVNet, avec échange de données de séquences.

Inversement, devant une souche inhabituelle touchant plusieurs patients, le CNR peut alerter le réseau HAVNet et Santé Publique France qui relaie l'information via la plateforme EPIS-FWD.

- Devant des cas groupés, les ARS sollicitent le CNR pour investigation : 9 épisodes de cas groupés en 2016, impliquant au total 61 patients. Certains de ces épisodes sont décrits ci-dessous.
- 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.
- La détection de dons positifs pour le VHA par l'EFS est systématiquement confirmée par le CNR

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

Quatre requêtes EPIS en 2016 :

- 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, 1-VRD-901-2015 et 2-VRD-907-2015, de génotype IIIA, ont été identifiées début 2016 dans la base du CNR chez deux patientes françaises ayant également séjourné à Rhodes et déclaré une hépatite A début décembre 2015.
- Mai 2016 : suite à de nombreux cas groupés survenus au Canada en 2015 associés à la consommation d'un mélange de baies et de cerises « bio », les laboratoires du réseau HAVNet ont été questionnés sur la circulation en Europe de la souche en cause. Aucun cas Européen n'a été identifié
- Septembre 2016 : notification par l'Allemagne de cas groupés associés à la consommation de drogues. Souche V16-22852 non retrouvée en France.
- Octobre 2016 : requêtes du Royaume Uni (souche VRD_521_2016), des Pays bas (souches RIVM-HAV16-090 et RIVM-HAV-16-069) et de l'Allemagne (souche V16-25801) sur des souches de génotype IA associées à des cas groupés dans la communauté homosexuelle masculine.

Deux de ces souches ont été identifiées chez des patients Français : RIVM-HAV16-090 chez 3 hommes avec des dates de diagnostic entre le 24/11 et le 12/12 et VRD_521_2016 chez 4 patients (dont 3 hommes) avec des dates de diagnostic entre le 20/10 et le 11/11.

Ces souches ont été responsables d'une flambée épidémique à l'échelle européenne et en France dès fin 2016, dont l'ampleur sera connue en 2017.

Cas groupés à Belle Ile

Suite au signalement de 5 cas groupés survenus à Belle Ile en avril chez des sujets ayant consommé des coquillages pêchés par eux même, le CNR a reçu les sérums des patients concernés ainsi que ceux de 4 autres cas déclarés dans le département pendant la même période. L'IFREMER a parallèlement réalisé des analyses en entrée et sortie de stations d'épuration. Une même souche de génotype IA a été identifiée chez les patients et en sortie de station d'épuration. La signature géographique de la souche était le Maroc.

Plusieurs éléments ont remis en cause l'hypothèse d'une contamination par consommation de fruits de mer : 1/ un délai court (15j) entre consommation et signes cliniques ; 2/ la découverte d'un cas antérieur d'un mois aux cas groupés infecté par la même souche après un voyage au Maroc 3/des zones de pêche différentes rendant peu probable la contamination du littoral par un seul patient.

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

Les EFS de Montpellier et le Metz nous ont sollicités pour confirmation de résultats de dépistage de génome viral VHA positif par la technique Procleix dans 8 dons qui ont tous été confirmés positifs.

4.2 Hépatite E

○ Procédure d'alerte

Le CNR et ses correspondants de Santé publique France (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

- En février 2016, le CNR a été sollicité par l'ARS de Moselle afin d'étudier 4 cas suspects d'hépatite E au Centre hospitalier de Metz. Les investigations ont exclu le diagnostic d'hépatite E chez un patient. Les 3 autres patients étaient infectés par le VHE de génotype 3f mais l'analyse phylogénétique n'a pas montré d'homologie de séquence des 3 souches.
- En 2017, l'ARS de la région Provence-Alpes-Cote d'Azur a contacté le CNR pour 2 cas d'hépatites E chez 2 sœurs ayant consommé des figatelles crues en décembre 2016 dans un restaurant à Aix en Provence. Les 2 patientes étaient infectées par un virus de génotype 3f. Des figatelles récupérées dans le restaurant ont été analysées par le laboratoire du Dr Nicole Pavio à l'ANSES qui a détecté une souche 3f mais les analyses phylogénétiques des souches ne montrent pas d'homologie de séquence. Le lot de figatelles testé pourrait ne pas correspondre au lot de figatelles consommé par les patientes.

5 Activités d'information, de formation et de conseil

• Enseignement, Formation

Les membres du CNR réalisent les enseignements 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 2016-2017, 4 étudiants en thèse d'université et un post-doctorant.

A Villejuif, le service de virologie accueille 2 internes par an. Le laboratoire est terrain de stage en M1 et M2.

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 le chapitre sur le virus de l'hépatite E à la demande d'AZAY (collégiale des enseignants de microbiologie des facultés de médecine) pour un cours national destiné aux étudiants en médecine.

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.cnrva-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 Nicole Pavio qui appartient au groupe CoVetLab, groupe de laboratoires vétérinaires européens (Danemark, France, Hollande, Suède et Royaume Uni), qui étudie les souches de VHE circulant chez l'homme et l'animal en Europe.
- Le CNR VHA et VHE (Pr Roque-Afonso et Pr Izopet) ont participé en 2016 au groupe de travail « Attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire », sous l'égide de l'ANSES

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

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

- **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 et Santé publique France de janvier 2015 à octobre 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 était 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. Cette étude a permis d'identifier que le contact avec les animaux de ferme, la consommation de saucisses de foie et la consommation de fruits non pelés étaient associés à l'infection par le VHE. Les atteintes neurologiques ont été confirmées chez 33 patients (16,5% des cas).

- **Séroprévalence des anticorps anti-VHE chez les patients infectés par le HIV**

Les patients infectés par le HIV constituent une population à risque d'infection par les virus hépatotropes. Nous avons déterminé la séroprévalence des IgG et des IgM chez 300 patients infectés par le HIV dans le sud-ouest de la France en comparant celles-ci à celles de donneurs de sang de la région appariés sur l'âge et le sexe. Les anti-VHE IgG ont été détectés chez 116 patients infectés par le HIV (38,7%) et chez 284 sujets appariés (47,3%, $p = 0,027$). La concentration des IgG anti-VHE semblait plus faible chez les patients infectés par le HIV que chez des contrôles suggérant une réponse humorale plus faible. La prévalence des IgM anti-VHE était similaire chez les patients HIV (3.6%) et chez les contrôles (3.8%, $p = 0,85$). Nos données ne sont pas en faveur d'une transmission sexuelle dans cette population (Abravanel, J Infection, 2017).

- **Transmission transfusionnelle du VHE chez les patients transplantés d'organe**

Afin d'estimer le risque de contamination par transfusion des patients transplantés d'organe, 60 patients ont été étudiés. Parmi ceux-ci, seuls 7 (11.7%) avaient reçu des transfusions de produits sanguins dans les 6 mois ayant précédé leur infection. Nous avons testé 231 échantillons correspondant à des dons administrés à ces 7 patients, 3% étaient ARN VHE positifs. Une contamination transfusionnelle a été objectivée pour 3 patients transplantés receveurs de produits sanguins. La contribution de la transfusion dans la transmission du VHE n'est donc pas majoritaire dans cette population (Lhomme, Emerging Infectious Diseases 2017).

- **Le Sud Tunisien est encore une région de très forte endémie d'hépatite A**

Les marqueurs du VHA ont été recherchés chez 216 femmes enceintes asymptomatiques et 92 sujets présentant une hépatite aiguë entre Octobre 2014 et Novembre 2015. La séroprévalence du VHA était de 98.6% chez les femmes enceintes et dépassait 90% après l'âge de 5 ans chez les sujets admis pour hépatite aiguë. L'hépatite A était responsable de l'hépatite aiguë dans 21.7% des cas et de nouvelles souches tunisiennes ont été identifiées (Neffatti, PlosOne 2017).

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

En 2016-2017, l'équipe de Toulouse a réalisé à **2** articles de revue francophone, **22** publications internationales, **6** articles de revue anglophone et **15** communications orales internationales ou conférences sur invitation dont **6** à l'international.

L'équipe de Villejuif a contribué à **1** article de revue francophone, **5** publications internationales, **1** publication nationale, **1** communication orale nationale et **8** conférences sur invitation/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, ANSES, 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 collabore avec Nicole Pavio, ANSES Maisons-Alfort, dans le cadre d'enquêtes alimentaires et dans le cadre du réseau CoVetLab.

7 Programme d'activité pour les années suivantes

7.1 Hépatite A

a- Evaluation des techniques sérologiques et moléculaires commerciales

Nous avons été sollicités au cours du précédent mandat pour des suspicions de faux positifs en anticorps totaux VHA. Ce résultat devient critique si une décision de non vaccination est alors prise, avec l'exposition d'un voyageur adulte au risque d'infection sévère. De même, depuis 2012, il est recommandé de vacciner les candidats à la transplantation, qui n'ont pas toujours une réponse optimale. Depuis le rapport commandé par l'Afssaps en 2007 sur le dosage des anticorps totaux anti-VHA, les firmes ont mis sur le marché de nouveaux tests dont les performances n'ont pas été évaluées comparativement. Cette évaluation sera donc réalisée au CNR.

De même, un possible manque de spécificité des techniques de dépistage du génome viral (DGV) pour la qualification des plasmas thérapeutiques est apparu lors du précédent mandat. Leur évaluation sera réalisée au CNR

b- Etude des génomes entiers

Les analyses d'épidémiologie moléculaire seront affinées par l'étude du génome entier. Nous développerons des protocoles de séquençage sur les plateformes haut débit (Illumina) ainsi que les pipelines bioinformatiques.

c- Etude de la Réponse vaccinale

Nous développerons une technique permettant l'étude de la réponse immune cellulaire (réponse interféron gamma après stimulation des PBMC par le VHA) qui sera corrélée au titre d'IgG VHA et permettra de mieux étudier la réponse vaccinale

7.2 Hépatite E

a- Evaluation des techniques sérologiques et moléculaires proposées par les industriels

Compte tenu de la fréquence et de l'impact en santé publique désormais reconnus des infections par le VHE dans les pays industrialisés dont la France, de nombreuses firmes développent des tests d'immunoanalyse et des tests moléculaires pour la détection et la

quantification du VHE. Ces nouveaux dispositifs présentent de nouvelles caractéristiques en termes d'automatisation ou de miniaturisation.

b- Contribution à la surveillance épidémiologique

- Participation à la surveillance des souches circulant chez l'homme coordonnée avec la surveillance des souches détectées chez les animaux et dans l'environnement
- Participation au groupe d'expert de l'ECDC HEVnet, pour la surveillance épidémiologique coordonnée avec celle des autres pays européens

c- Etudes ciblées

- **Etude des mutations de la polymérase virale associées à une résistance au traitement par ribavirine chez les sujets traités au stade chronique.**

La ribavirine, dont on ne connaît pas précisément le mécanisme d'action, est devenue le traitement de choix des hépatites E chroniques. Malgré l'efficacité clinique et virologique de la molécule, un échec thérapeutique est observé dans environ 20 % des cas.

La nature et l'impact sur la résistance virale de mutations dans la polymérase virale sont aujourd'hui très peu connus. Des études *in vivo* et en système cellulaire seront conduites. Ce projet sera réalisé en collaboration avec le réseau des laboratoires de virologie de l'AC33 (Hépatites virales) de l'ANRS.

- **Etude de la présence du VHE dans l'environnement**

L'ARN du VHE a été détecté dans les eaux usées, dans de l'eau de rivière, et dans les coquillages. Nous ne disposons pas de données quantitatives et le caractère infectieux du matériel détecté n'a pas été déterminé. Une étude nationale suggère que la transmission hydrique du VHE est probable en France (Mansuy, Hepatology 2016). Cette source de transmission a d'ailleurs été récemment à l'origine de cas groupés, dont un fatal, dans le Cantal. Nous souhaitons mettre en place un travail dans la région Occitanie, région de forte endémie pour le VHE, mais qui se caractérise par une grande hétérogénéité de la séroprévalence des IgG dans la population générale en fonction des départements (Mansuy, Eurosurveillance 2015). D'une manière générale, nous pensons que cette thématique pourra faire l'objet d'une collaboration avec le CNR des virus entériques tant sur le plan méthodologique que technologique.

d- Développement de méthodes spécialisées

En biologie moléculaire, ce volet concernera surtout les protocoles de séquençage sur les plateformes haut débit de 2^{ème} génération (Illumina) ou 3^{ème} génération (Pacific Biosciences/Roche) ainsi que les pipelines bioinformatiques.

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.

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 Santé Publique France 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

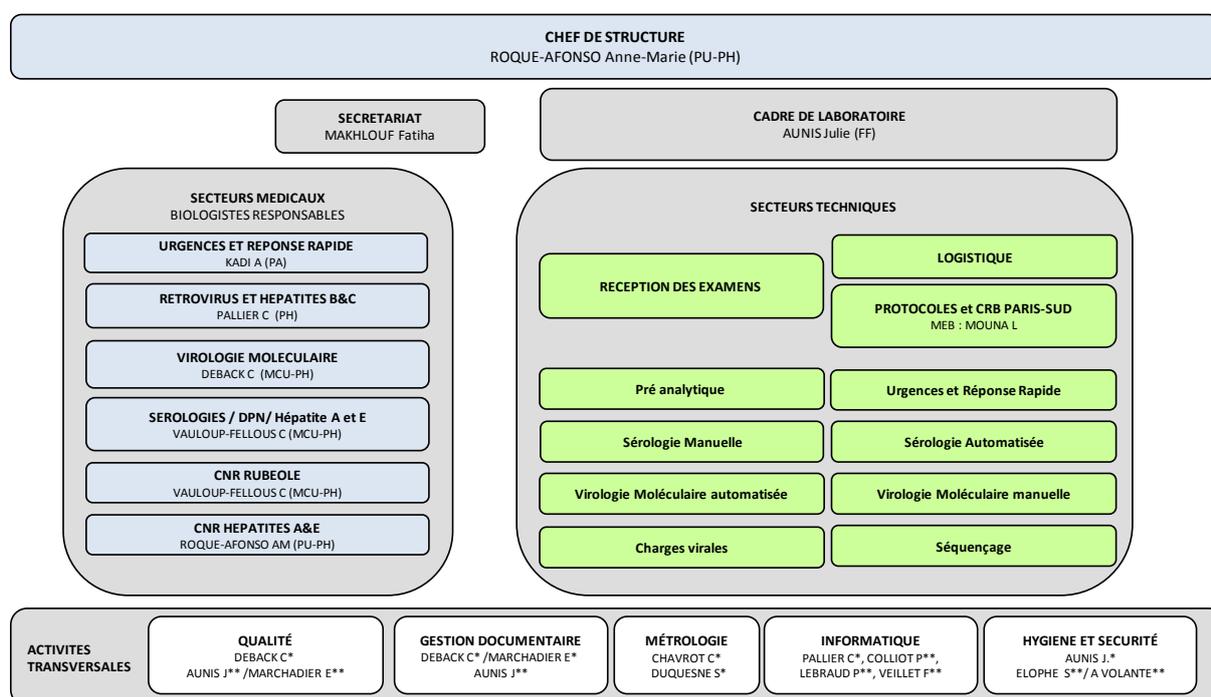
Créé en 2002, le CNR des virus des hépatites à transmission entérique a été renouvelé en 2016 sous la direction du Pr Izopet en charge de l'hépatite E, à Toulouse en association avec le Pr Roque-Afonso en charge de l'hépatite A, à Villejuif. L'activité du CNR est intégrée aux deux laboratoires de Virologie.

1.2.1 CNR : Pr Roque-Afonso, Villejuif

Personnels :

Nom	ETP	Qualification	Statut	Organisme payeur
Anne-Marie Roque-Afonso	0.2	Médecin Biologiste	PU-PH / Chef de service	APHP / Université Paris Sud
Lina Mouna	0.2	PhD	Ingénieur	APHP
Laure Izquierdo	0.2	Pharmacien	AHU	APHP / Université Paris Sud
Eric Marchadier	1	Technicien		APHP

Organigramme fonctionnel du laboratoire :



*Titulaire ; **Suppléant

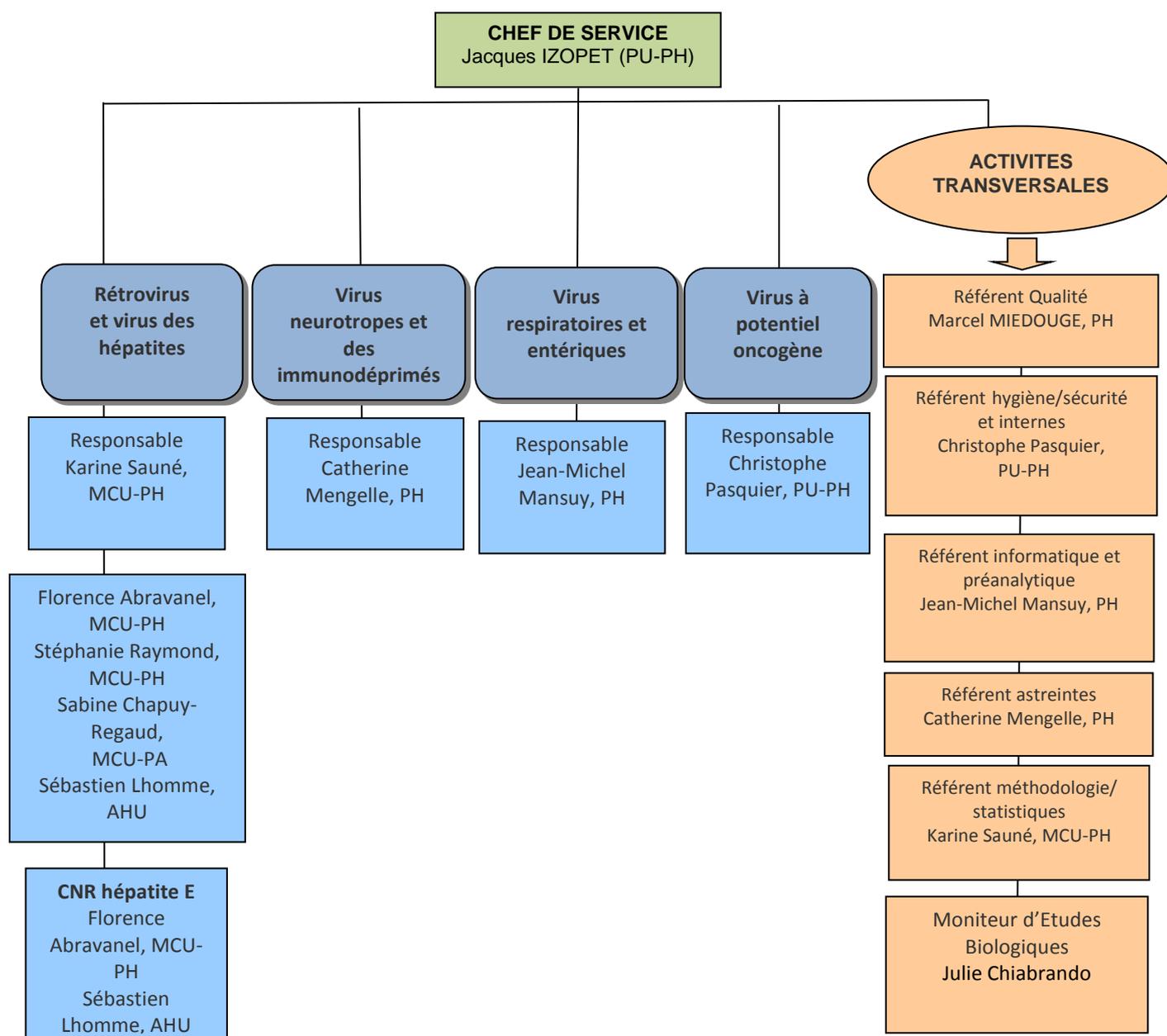
1.2.2 CNR Associé : Pr Izopet, Toulouse

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)

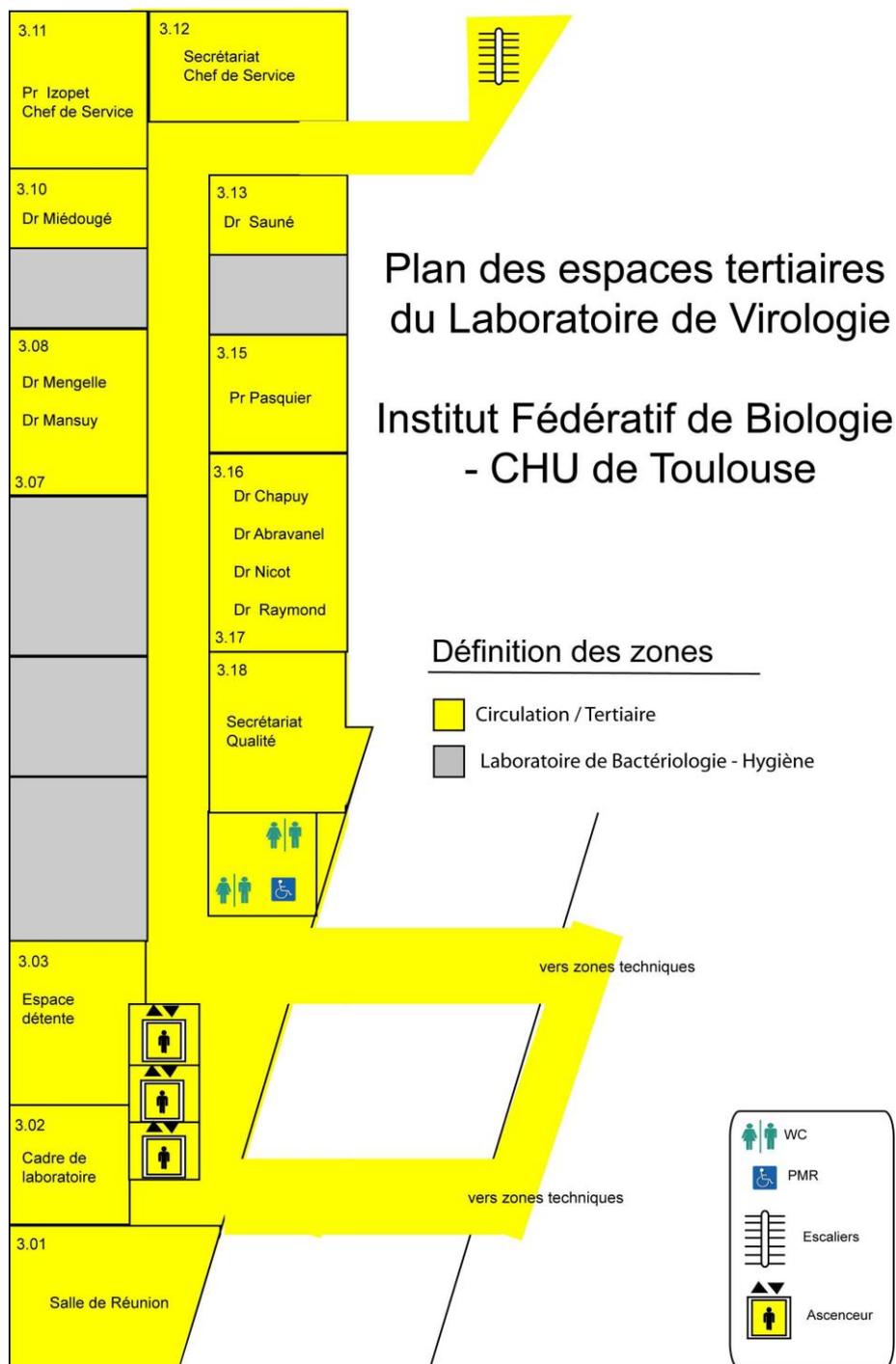


1.3.2 Laboratoire de Virologie du CHU de Toulouse

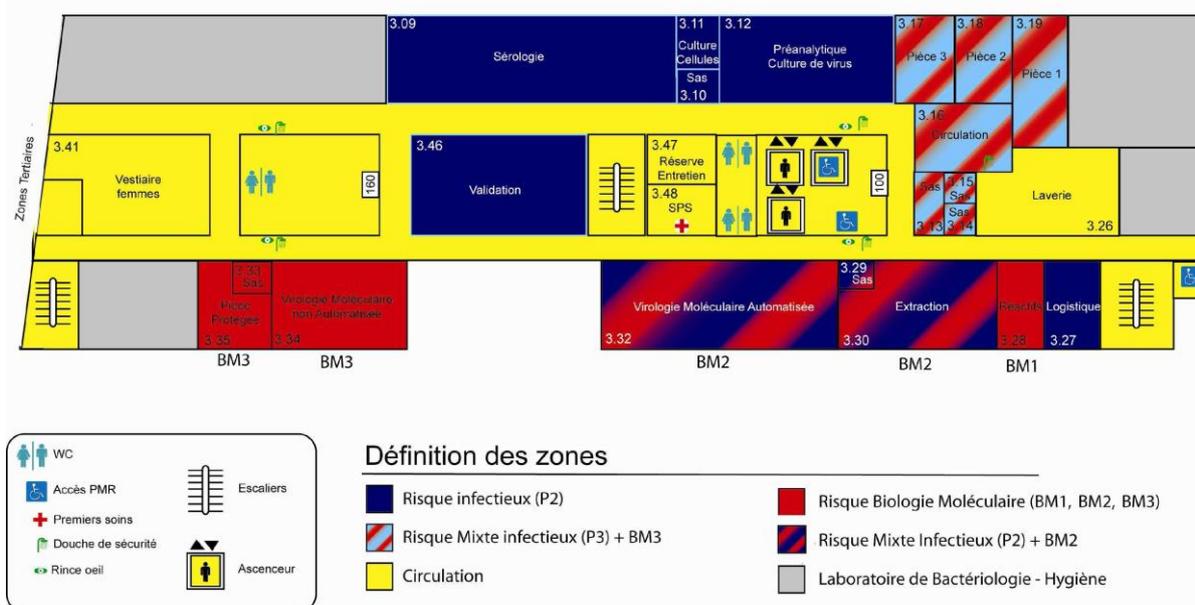
Le CNR hépatite E est intégré au laboratoire de virologie appartenant au plateau technique d'infectiologie à l'Institut Fédératif de Biologie (IFB), sur le site de Purpan du LBM du CHU de Toulouse.

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 séquenceurs NGS (Illumina, Life Technologies)
- Gestionnaire de microplaques ELISA
- Système Luminex
- Laboratoire de sécurité P3

Le laboratoire dispose d'un accès direct à différents plateaux techniques (Inserm U1043/CNRS 5282) :

- . 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 stockée selon les règles du CRB du CHU de Toulouse (certifié AFNOR selon la norme NF S96-900).
- 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

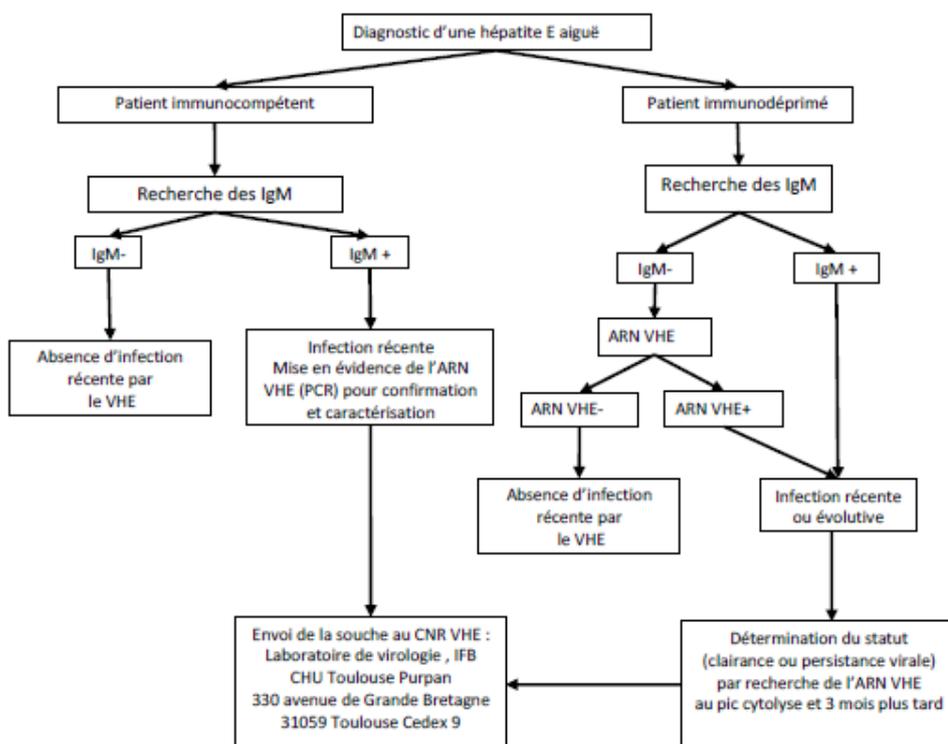
Hépatite A

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 cytolysse 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 cytolysse

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 2012-2017

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 aigüe 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. **Virology** 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, Sebahgh 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 Myrmet, 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.
- 19- C. Renou, B. Lesgourgues, G. Macaigne, A. Pauwels, Y. Le Bricquir, J. Henrion, F. Khemissa, E. Clair, T. Paupard, A. Pelaquier, H. Agostini, A.M. Roque-Afonso. Hepatitis E in decompensated alcoholic cirrhosis. **Hepatology** 2017 Jan;65(1):388-389. doi: 10.1002/hep.28792
- 20- Pourbaix A, Ouali N, Soussan P, Roque-Afonso AM, Péraldi MN, Rondeau E, Peltier J. Evidence of hepatitis E virus transmission by renal graft. **Transpl Infect Dis.** 2016 Oct 24. doi: 10.1111/tid.12624
- 21- De Martin E, Antonini TM, Coilly A, Pittau G, Vibert E, Duclos-Vallée JC, Samuel D, Roque-Afonso AM. HCV and HEV recurrence after liver transplantation: one antiviral therapy for two viruses. **Transplant International** Transpl Int. 2016 Nov 29. doi: 10.1111/tri.12898
- 22- H Neffatti, P Lebraud, C Hottelet, J Gharbi, T Challouf, AM Roque-Afonso. Southern Tunisia: a still high endemicity area for Hepatitis A. **PlosOne** 2017, in press

(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 Bricquir, 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 Tchèque**, 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 ?
- 13- 2016, 11 oct ; immunologie Clinique, HEGP : Hépatite E après transplantation, Vers un dépistage systématique?
- 14- 2016, 9 déc. ; SMIT, Hôpital Bicêtre : Hépatite E : une anthroozoonose installée.
- 15- 2017, 29-mar. ; EPSNF, Fresnes : Hépatite E : Epidémiologie et Populations à risque.

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 Foulter, 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, Goria 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. Zaaijer, 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 and Environmental Virology* 2016 ;8 :194-199.
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. Nicot F, M. Cazabat, S. Lhomme, O. Marion, K. Sauné, J. Chiabrando, M. Dubois, N. Kamar, F. Abravanel, J. Izopet. Quantification of HEV RNA by Droplet Digital PCR. *Viruses* 2016;8:8.
54. A. Brown, JS. Halliday, L. Swadling, R. Madden, R. Bendall, JG. Hunter, J. Maggs, P. Simmonds, DB. Smith, L. Vine, C. McLaughlin, J. Collier, K. Jeffery, P. Klenerman, J. Izopet, N. Kamar, HR. Dalton, E. Barnes. Characterisation of the specificity, functionality and durability of host T-cell responses against the full-length hepatitis E virus. *Hepatology* 2016 ;64:1934-1950.
55. S. Lhomme, L. Bardiaux, F. Abravanel, P. Gallian, N. Kamar, J. Izopet. Hepatitis E virus infection in solid organ transplant recipients, France. *Emerging Infectious Diseases* 2017;23:353-356.
56. M. Carré, A. Thiebaut-Bertrand, S. Larrat, V. Leroy, P. Pouzol, N. Sturm, S. Lhomme, JY. Cahn, F. Garban, P. Morand. Fatal autochthonous fulminant hepatitis E early after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2017;1-3.
57. Donnelly MC, SN. Imlach, F. Abravanel, S. Ramalingam, I. Johannessen, J. Petrik, AR. Fraser, JD. Campbell, P. Bramley, HR. Dalton, PC. Hayes, N. Kamar, KJ. Simpson. Sofosbuvir and Daclatasvir anti-viral therapy fails to clear HEV viremia and restore reactive T cells in a HEV/HCV co-infected liver transplant recipient. *Gastroenterology* 2017;152:300-301.
58. Abravanel F, S. Lhomme, M. Fougère, K. Sauné, M. Alvarez, JM. Péron, P. Delobel, J. Izopet. HEV infection in French HIV-infected patients. *Journal of Infection* 2017;74 :310-313.
59. Abravanel F, N. Goutagny, C. Perret, S. Lhomme, F. Vischi, A. Aversenq, A. Chapel, N. Dehainault, N. Piga, J. Dupret-Carruel, J. Izopet. Evaluation of two VIDAS® prototypes for detecting anti-HEV IgG. *Journal of Clinical Virology* 2017;89:46-60. Sayed IM, L. Foquet, L. Verhoye, F. Abravanel, A. Farhoudi, G. Leroux-Roels, J. Izopet, P. Meuleman. Transmission of hepatitis E virus infection to human-liver chimeric FRG mice using patient plasma. *Antiviral Research* 2017 141:150-154.

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 3-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-Baque V, Péron JM. Hepatitis E, the neglected one. *Liver Int* 2016 Jan;36 Suppl 1:130-4.
- 14-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.
15. Kamar N, S. Lhomme, F. Abravanel, O. Marion, JM. Péron, L. Alric, J. Izopet. Treatment of HEV infection in patients with a solid-organ transplant and chronic hepatitis. *Viruses* 2016;8:8.
- 16.S. Lhomme, O. Marion, F. Abravanel, S. Chapuy-Regaud, N. Kamar, J. Izopet. Hepatitis E pathogenesis. *Viruses* 2016;8:8.

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)
- 27- J. Izopet. Hépatite E, une infection virale de mieux en mieux connue – Séance de l'Académie Nationale de Pharmacie – Paris (2016)
- 28- J. Izopet – Actualité sur l'hépatite à VHE – Congrès Synergie & Résistances – Aix-en-Provence (2016).
- 29- J. Izopet. De nouvelles avancées sur le virus de l'hépatite E. Journées Internationales de Biologie – Paris (2016)

- 30- J. Izopet – Hépatite E : une infection émergente. 59^{ème} Journée de l'Hôpital Claude Bernard – Paris (2016)
- 31- F. Abravanel. Hépatite E : un virus négligé. Séminaire BMS – Marseille (2016)
- 32- J. Izopet – Le VHE et son diagnostic - Journée du Réseau Hépatites virales de Basse-Normandie – Caen (2016)
- 33- J. Izopet- Synthèse en infectiologie. Hépatite E : nouvelles pièces du puzzle. Symposim Janssen-Cilag –Paris (2017)
- 34- S Chapuy-Regaud- Les exosomes produits par des cellules infectées par le virus de l'hépatite E propagent l'infection à l'abri des anticorps neutralisants - 17^{ème} réunion du réseau national Hépatite ANRS – Paris (2017)

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. 1ère journées Franco-Maghrébines de Virologie 2013, Marrakech.
- 8- Izopet J. HEV update and considerations for transfusion scening- Grifols Dignostics Symposium- Barcelone 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 – ESCV- Lisbonne 2016
- 19-S. Chapuy-Regaud, M. Dubois, C. Plisson-Chastang, T. Bonnefois, S. Lhomme, J. Bertrand-Michel, B. You, S. Simoneau, PE. Gleizes, B. Flan, F. Abravanel, J. Izopet. Exosomes produced by hepatitis E virus-infected cells spread infection sheltered from neutralizing antibodies. 12th Gerli International Lipidomics Meeting – Toulouse (2016).
- 20-S. Lhomme, S. DebRoy, F. Abravanel, J. Izopet, S. Cotler, N. Kamar, H. Dahari. Characterization of HEV kinetics during ribavirin monotherapy post-transplantation. AASLD – The Liver Meeting – Boston (2016)