Santé publique France
12 rue du Val d'Osne – 94415 Saint Maurice Cedex
www.santepubliquefrance.fr

Centre National de Référence Virus des hépatites à transmission entérique (A et E)
Laboratoire de Virologie, Toulouse, France/Occitanie, 31059

Tél. : 05 67 69 04 24

Site web : cnrvha-vhe.org

RAPPORT ANNUEL

D'ACTIVITE 2026

Année d'exercice 2025

CNR Virus des hépatites à transmission entériques (A et E)

	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire Coordonnateur	Laboratoire de Virologie / CHU Toulouse	Professeur Jacques Izopet
Laboratoire Associé	Laboratoire de Virologie / GHU Paris Saclay	Professeur Anne-Marie Roque-Afonso

GUIDE DE REMPLISSAGE

Conformément à l'arrêté du 2 mars 2022 fixant leur cahier des charges, les Centres Nationaux de Référence (CNR) sont tenus de transmettre chaque année un rapport annuel portant sur l'activité du CNR pour l'année « N » à Santé publique France avant la fin du premier semestre de l'année « N+1 ». Ce rapport doit être conforme au rapport-type national défini par le Comité des CNR aux fins de définir un cadre de présentation homogène des activités du CNR et de ses éventuels laboratoires associés.

Si le CNR comporte un ou plusieurs laboratoires associés, le CNR – Laboratoire coordonnateur doit présenter un rapport commun faisant la synthèse des activités des laboratoires concourant aux missions du CNR.

Ce rapport décrit les activités du CNR et produit une analyse des données recueillies au cours de l'année « N ». Il doit être concis, éviter les redondances, privilégier les illustrations pour les résultats (graphes, cartes, tableaux). Il s'agit de fournir un travail de synthèse mettant en exergue les points forts du bilan d'activité de l'année.

Ce rapport doit inclure un résumé analytique, en français et en anglais, de 300 mots maximum (2700 caractères) destiné à être publié sur le site de Santé publique France.

Ce rapport comporte 3 annexes, regroupées à la fin du document :

- *Les annexes 1 et 2 ont pour objet de rappeler les missions et l'organisation du CNR d'une part, ses capacités techniques d'autre part. Ces éléments sont pour la plupart déjà disponibles dans votre dossier de candidature. Seuls les éléments nouveaux (changement d'organisation, de locaux, nouvelles capacités …) doivent figurer dans le corps du rapport.*

- *L'annexe 3 regroupe des informations confidentielles, à l'attention de Santé publique France et de son Comité des CNR, non destinées à être rendues publiques : permanence du CNR, détenteurs d'autorisations MOT (Micro-Organismes et Toxines), détenteurs d'autorisations d'exercer la biologie médicale (AEBM), résultats de recherche non encore publiés ou sous embargo, difficultés rencontrées, liste des activités menées par le CNR en lien avec des entreprises ou établissements industriels ou commerciaux dont les produits entrent dans le champ d'expertise du CNR (cf déclarations d'intérêts et engagement déontologique signé par les responsables des CNR (en précisant la nature des activités, les financements éventuels obtenus et la destination de ces financements). Cette annexe 3 doit figurer dans un document PDF distinct ou être détachable de la version papier fournie.*

Il vous est demandé de respecter rigoureusement ce plan-type qui concorde avec celui de la grille d'évaluation utilisée par les experts du Comité. A l'exception de son annexe 3, ce rapport annuel d'activité a vocation à être publié sur le site web du CNR.

NB : Les contrôles de contenus insérés dans la matrice du document sont supprimés dès que vous commencez la saisie, ils rappellent ce qui est attendu par les experts du Comité des CNR

Guide de remplissage 2
Résumé analytique 5
Faits marquants 5
Executive summary 6
Highlights 6
1. Missions et organisation du CNR 7
Organigramme 7
Mission et Organisation 7
Démarche Qualité 7
2. Activités d'expertise 8
2.1 Evolution des techniques 8
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses 8
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires 9
2.4 Collections de matériel biologique 9
2.5 Activités d'expertises 10
2.6 Activités de séquençage 12
3. Activités de surveillance 16
3.1 Description du réseau de partenaires 16
3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections 16
3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux 24
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux 24
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance 25
4. Alertes 27
5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil 30
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé 30
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires 30
5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public …) 31
6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR 32
6.1 Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR 32
6.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR 32
7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux 35
8. Programme d'activité pour les années suivantes 36
8.1 Activités d'expertise 36
8.2 Activités de conseil, formation et information 37
8.3 Surveillance épidémiologique 38
8.4 Alerte 40
1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR 41
1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés 41
1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés 41
1.3 Locaux et équipements 43

1.4 Collections de matériel biologique 47
1.5 Démarche qualité du laboratoire 47
2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR 49
2.1 Liste des techniques de référence 49
2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR 50
3. Annexe 3 : Autres informations (non destinées à être rendues publiques) 51
3.1 Permanence du CNR 51
3.2 Autorisations MOT 51
3.3 Autorisations d'exercer la biologie médicale 52
3.4 Résultats de recherches non encore publiés ou sous embargo 52
3.5 Difficultés rencontrées par le CNR au cours de l'année N, y compris en termes de mise à disposition de la subvention versée par Santé publique France 52
3.6 Liste des activités menées par le CNR en lien avec des entreprises ou établissements industriels ou commerciaux dont les produits entrent dans le champ d'expertise du CNR 52
3.7 Autres remarques à destination du comité des CNR 52

RESUME ANALYTIQUE

Faits marquants

La surveillance est organisée grâce à une collaboration efficace avec des partenaires publics et privés (CHU, CH, LBM, EFS, CTSA, Biomédecine, ANSES, IFREMER).

En 2025, 700 infections VHA ont été caractérisées (x 2,6), augmentation due à deux épidémies majeures. Entre juin et décembre, en Pays de Loire, deux souches ont été identifiées, initialement dans la population rom et chez des sans-abris, précarités concernant 30 % des cas avant le pic épidémique en août, et la bascule en population générale. Entre juillet et septembre, en Auvergne-Rhône-Alpes, deux souches ont également été identifiées, cette fois en population générale, avec comme point commun de résider ou fréquenter un arrondissement de Lyon. La souche IA FR09.HA44.2 était commune aux deux épidémies et représentait 25% des infections à l'échelle nationale. La souche IA VRD_521 2016, identifiée en 2016-18 au cours d'épidémies dans la population HSH, représentait 14% des infections. Un voyage était rapporté dans 25% des cas métropolitains génotypés dont 21% des cas IA mais 30% des IB, 100% des IIA et 70% des IIIA.

Concernant le VHE, le CNR a répertorié 3491 cas symptomatiques en 2025. Le dépistage génomique unitaire du CTSA a permis d'identifier 52 cas asymptomatiques conduisant à une incidence de 2,8/1000. Le dépistage génomique de l'EFS a permis d'identifier 2002 cas asymptomatiques (incidence 0,8/1000 en minipools de 6 et 1,3/1000 en unitaire). Les variations régionales allaient de 0,5/1000 (Nord-Ouest) à plus de 2/1000 (Sud). Le génotype a été déterminé pour 608 échantillons avec une prépondérance du sous-type 3c (71%). Les recherches en cours visant à préciser le mécanisme de transmission dans les zones à forte incidence sont essentielles pour la mise en place de mesures préventives efficaces, élément clef pour les personnes immunodéprimées (60% de risque d'hépatite chronique) et celles ayant une maladie chronique du foie (risque élevé d'insuffisance hépatique sévère).

300 mots ; 1965 caractères espaces compris

EXECUTIVE SUMMARY

Highlights

Surveillance is organized through effective collaboration with public and private partners (University Hospitals, General Hospitals, Medical Biology Laboratories, French Blood Establishment, Regional Health Agency, Biomedicine, ANSES, IFREMER).

In 2025, 700 hepatitis A virus (HAV) infections were characterized (a 2.6-fold increase), a rise due to two major epidemics. Between June and December, in the Pays de la Loire region, two strains were identified, initially in the Roma population and among homeless individuals, who were in precarious situations and accounted for 30% of cases before the epidemic peak in August and the subsequent spread to the general population. Between July and September, in the Auvergne-Rhône-Alpes region, two strains were also identified, this time in the general population, with the common characteristic of residing in or frequenting a district of Lyon. The IA strain FR09.HA44.2 was common to both epidemics and represented 25% of infections nationwide. The IA strain VRD_521 2016, identified in 2016-18 during outbreaks in the MSM population, accounted for 14% of infections. Travel was reported in 25% of genotyped metropolitan cases, including 21% of IA cases, but 30% of IB, 100% of IIA, and 70% of IIIA cases.

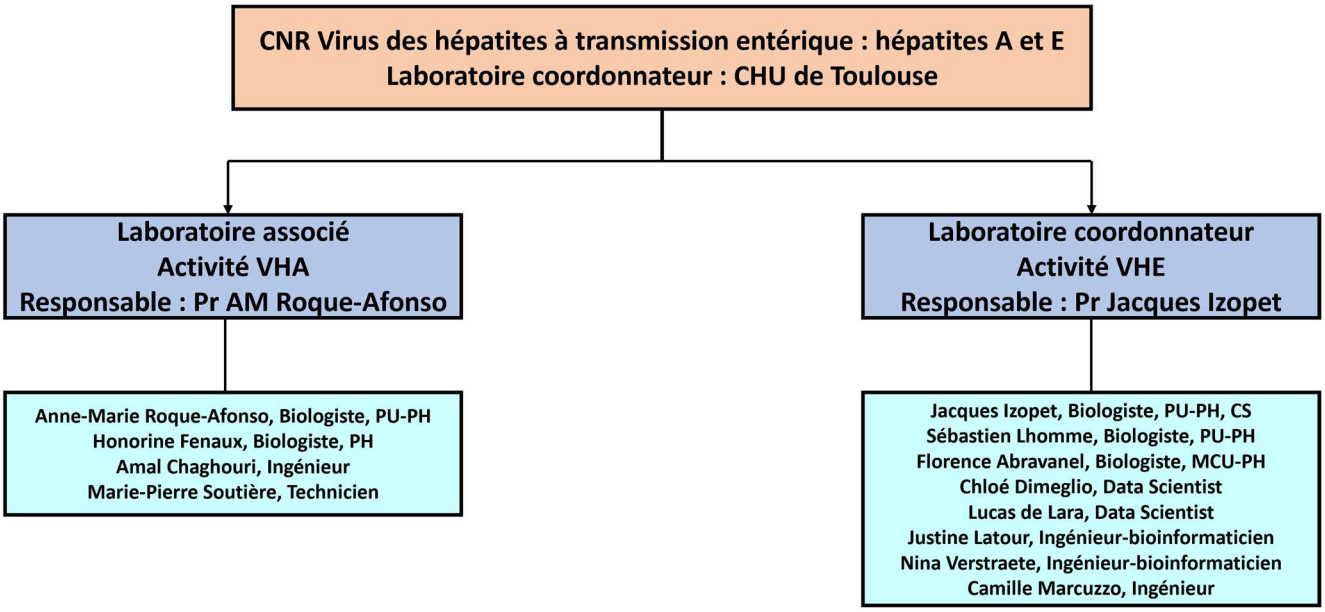
Regarding HEV, the National Reference Center (CNR) recorded 3,491 symptomatic cases in 2025. Unit-based genomic screening by the CTSA (Center for Transplantation and Health) identified 52 asymptomatic cases, leading to an incidence of 2.8/1,000. Genomic screening by the EFS (French Blood Establishment) identified 2,002 asymptomatic cases (incidence of 0.8/1,000 in minipools of 6 and 1.3/1,000 in unit-based screening). Regional variations ranged from 0.5/1000 (Northwest) to over 2/1000 (South). The genotype was determined for 608 samples, with a predominance of subtype 3c (71%). Ongoing research to clarify the transmission mechanism in high-incidence areas is essential for implementing effective preventive measures, a key element for immunocompromised individuals (60% risk of chronic hepatitis) and those with chronic liver disease (high risk of severe liver failure).

310 mots ; 2130 caractères espaces compris

1. Missions et organisation du CNR

En l'absence d'éléments nouveaux : renvoyer à l'annexe 1.

Organigramme



Mission et Organisation

Les organigrammes du laboratoire de Virologie du CHU de Toulouse (CNR-Laboratoire coordonnateur) et du laboratoire de Virologie du GHU Paris Saclay (CNR-Laboratoire associé) sont présentés en Annexe 1.

Démarche Qualité

1. Laboratoire de Virologie du CHU de Toulouse
L'activité 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.

2. Laboratoire de virologie du GHU Paris Saclay
Les sérologies VHA Anticorps totaux (COBAS) et VHA IgM (VIDAS) sont accréditées par le COFRAC selon la norme ISO 15189 depuis 2018. Le numéro d'accréditation du LBM est le 8-1128, l'attestation et les examens détaillés sont disponibles sur le site du COFRAC www.cofrac.fr. Selon la gestion de portée flexible, et suite à l'Arrêté du 8 mars 2021 fixant les examens représentatifs et les compétences associées pour l'accréditation des lignes de portée des examens de biologie médicale, la technique de détection/quantification de l'ARN VHA Altostar® HAV RT-PCR Kit 1.5 (Altona) a été déclarée en 2023 comme examen représentatif en extension de la ligne de portée BM, VB01 en portée B.

3. Démarche commune
Les deux laboratoires du CNR pratiquent des échanges inter-laboratoire pour les marqueurs pour lesquels il n'existe pas d'organisation d'évaluation externe de la qualité (génotypage du VHE et du VHA).

2. Activités d'expertise

Eléments clés 2025	
VHA	**VHE**
- 1767 prélèvements (+41%) - Deux épisodes majeurs de cas groupés - 222 expertises diagnostiques (+23%) - **697 séquences (+152%)**	- 14200 prélèvements - 8650 analyses sérologiques - 8940 analyses moléculaires - 1073 séquences

2.1 Evolution des techniques

• **VHA**

En raison de l'arrêt de commercialisation des microplaques Diasorin pour le dosage des anticorps totaux, une nouvelle validation de méthode a été débutée pour l'adaptation du kit Diapro au dosage des anticorps totaux anti-VHA dans la salive.

• **VHE**

- Développement d'une technique de séroneutralisation du VHE sur HepG2/C3A
- Développement d'une technique de digital PCR pour la détection et la quantification du VHE dans les eaux usées et autres matrices hydriques
- Développement d'un protocole de caractérisation du génome VHE dans les eaux usées et autres matrices hydriques
- Développement d'un protocole de séquençage du génome de *Rocahepevirus ratti* (VHE du rat)

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses

• **VHA**

Pas de nouvelles évaluations.

• **VHE**

Evaluation de l'automate multiparamétrique et des réactifs Elecsys HEV (Roche)

- Détection des IgM anti-VHE

Principe basé sur l'immunocapture et la chimiluminescence
Comparateur : test PCR positif (Altona)
Sensibilité clinique : 98,1% (52/53) chez l'immunocompétent
68,1% (94/138) chez l'immunodéprimé
76,9% (50/65) en phase post-virémique
Spécificité clinique : 98% (197/201)
Réactivité croisée avec IgM CMV 10% (2/20)
Réactivité croisée avec IgM EBV 5,3% (1/18)

- Détection des IgG anti-VHE

Principe basé sur la chimiluminescence
Comparateur : test Diasorin
Sensibilité clinique : 99,5% (199/200)
Sensibilité analytique : 20 réplicats par niveau de concentration exprimée en unités OMS
limite de détection 0.05 UI/ml
Spécificité clinique : 76,6% (150/201), résultat en lien avec une très faible limite de détection du test Roche (0,05 UI/ml) comparativement à celle du test Diasorin (0,3 UI/ml)

- Quantification des IgG anti-VHE

Principe basé sur la chimiluminescence
Domaine de linéarité : 0,05 – 20 UI/ml
Valeurs observées en unités Roche : 0,62 – 217 U/ml

La différence observée entre les unités OMS et les unités Roche (environ x10 pour les unités Roche) doit être prise en considération pour l'interprétation de la réponse humorale après infection naturelle ou vaccination dans les essais cliniques.

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

- **VHA**

Pas de techniques transférées.

- **VHE :**

Technique de séroneutralisation du VHE transférée au laboratoire de Nicole Pavio, UMR Virologie, Anses (Laboratoire de Santé Animale), INRAE, et École nationale vétérinaire d'Alfort.

2.4 Collections de matériel biologique

- **VHA**

Les échantillons issus de l'activité du CNR VHA sont requalifiés pour la recherche et conservés au CRB Paris Saclay après caractérisation virologique au CNR. Il s'agit de sérums (volume > 500 µl) ou de selles contenant de l'ARN VHA dont la souche a été typée et de sérums présentant des IgM VHA d'activation polyclonale (ARN négatif et avidité IgG >70%).

Evolution du Nombre d'échantillons CNR stockés au CRB Paris Saclay

	Echantillons stockés	**Nouveaux échantillons**			**Echantillons stockés**
	au 31/12/2022	**2023**	**2024**	**2025**	**au 31/12/2025**
ARN VHA+ **Sang** **Selles** **Autres**	 2104 44 3	 79 4	En cours de requalification		 2183 48 3
IgM d'activation polyclonale	680	72	suspendu		752
Surnageants de culture			envisagé		
Total	2831	155			2986

- **VHE**

Des collections de souches de référence ont été constituées :

- collection de sérums et selles contenant de l'ARN VHE dont la souche a été typée et stockée selon les règles du CRB du CHU de Toulouse.
- collection de surnageants de culture de souches cliniques (3f et 3c).

Une base de données de séquences est également disponible. Les séquences partielles ou complètes de génomes VHE générées par le laboratoire de virologie du CHU de Toulouse ont été déposées dans GenBank.

Nature et nombre d'échantillons de matériel biologique distribués en 2025

- Laboratoire IAGE : panel de 8 échantillons caractérisés par séquençage
- Laboratoire BIOGROUP : panel de 7 échantillons caractérisés par séquençage
- Laboratoire de Virologie de l'hôpital Henri Mondor (AP-HP) : panel de 10 échantillons

2.5 Activités d'expertises

• VHA

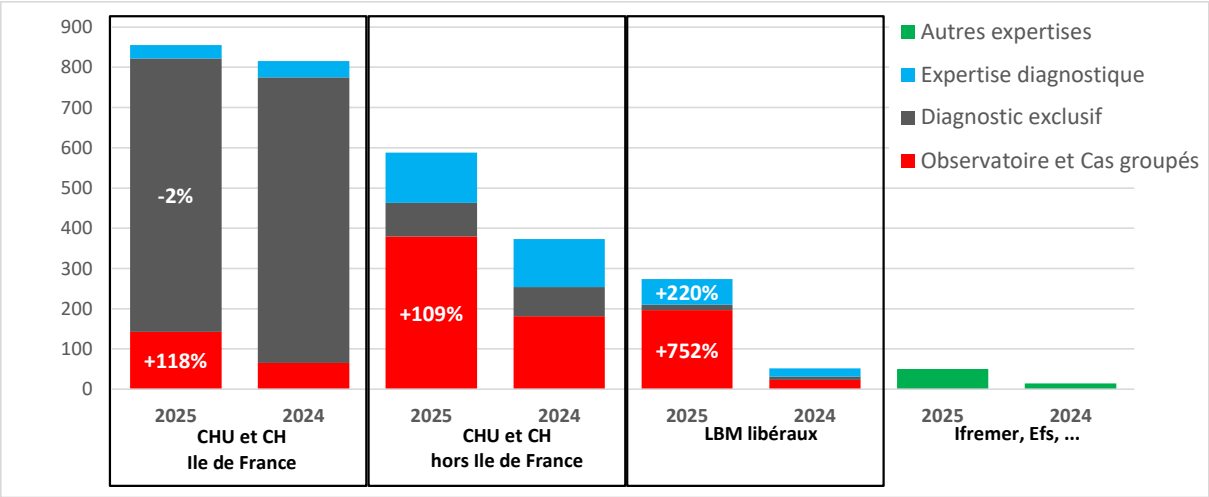
Nombre de prélèvements reçus au CNR VHA selon le contexte d'envoi

	Observatoire et cas groupés	Expertise diagnostique/ suivi clinique*	Diagnostic moléculaire exclusif	Ifremer, EFS, …	Nbre total de prélèvements
2024	269	181	790	14	1254
2025	**717 +167%**	**222 +23%**	778	50	**1779 +41%**

*Charge virale et tests sérologiques complémentaires

Le nombre de prélèvements, notamment le nombre de prélèvements adressés au CNR dans le cadre de l'observatoire des souches ou de cas groupés, avait atteint un plancher entre 2020 et 2022. Ce nombre réaugmente régulièrement depuis 2023, et très significativement en 2025 (+167%), en raison principalement de 2 épisodes de cas groupés, qui ont entrainé une modification importante de la typologie des laboratoires adressant des échantillons au CNR,

Provenance des échantillons selon le contexte d'envoi :



En 2025, les CHU et CH d'Ile de France (IDF) restent les principaux pourvoyeurs d'échantillons à visée diagnostique (88%), mais ne représentent que 20% des échantillons adressés pour observatoire des souches/cas groupés, alors que les CHU et CH hors IDF et les laboratoires privés comptent respectivement pour 53% et 27%, soit une augmentation très significative pour le privé.

Délai de restitution aux laboratoires en fonction des analyses réalisées

- Charge virale VHA < une semaine. Une charge virale détectable confirme le diagnostic. Une charge virale indétectable exclut une infection en cours
- Génotypage par séquençage 10 jours.
- Avidité des IgG anti-VHA réalisée en cas de positivité des IgM avec charge virale indétectable < 3 semaines.

• VHE

En 2025, Le CNR VHE a reçu, 14200 prélèvements. Il a réalisé 8650 analyses sérologiques et 9440 analyses de biologie moléculaire (quantification de l'ARN viral et séquençage).

Provenance des échantillons :

Origine	**Nombre**
Centres hospitaliers (CHU et CH)	11384
LBM libéraux	352
EFS – Qualification biologique des dons (QBD)	2002

EFS – Hémovigilance	452
CTSA – Qualification biologique des dons	52

Le délai de rendu en jours ouvrables est de 24h pour les sérologies, 48h pour la quantification de l'ARN VHE et 10 jours pour le génotypage.

En 2025, le CNR VHE avec l'aide de ses partenaires a répertorié 5545 infections par le VHE : 3491 cas étaient symptomatiques et 2054 provenaient de donneurs de sang asymptomatiques au moment du don.

L'évolution du nombre de cas symptomatiques (conduisant à la réalisation d'un test de laboratoire) répertoriés par le CNR depuis 2012 figure ci-dessous

Année	Nb de patients testés	NB de cas			% de cas positifs parmi les échantillons testés
		Total	Importés	Autochtones	
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
2017	80000	2245	26	2219	2,8
2018	90000	2642	26	2616	2,9
2019	80000	2577	26	2551	3,2
2020	90000	2158	5	2153	2,4
2021	90000	2305	10	2295	2,5
2022	93000	2987	2	2985	3,2
2023	95000	3118	3	3115	3,3
2024	110000	3320	2	3318	3
2025	133000	3491	0	3491	2,6

Il importe de rappeler que l'augmentation des cas symptomatiques répertoriés depuis 2008 est lié à une meilleure connaissance de l'infection à VHE et à un meilleur dépistage. A ce jour, les données nationales des sérologies des hépatites virales (Assurance Maladie) indiquent un sous-diagnostic des hépatites E aiguës. Des errances diagnostiques ont également été identifiées pour des hépatites E chroniques prolongées (> 2 ans) accompagnées de manifestations neurologiques.

2.6 Activités de séquençage

Séquençage utilisé par le CNR

Analyses bio-informatiques conduites :
Analyse phylogénétique

☒ **En Première ligne** ☐ **En complément d'autres techniques :**

Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies (par pathogène)

Nom du pathogène : VHA	**Nombre de souches séquencées en 2025 : 370**	
Les séquençages ont-ils été suivis d'une investigation épidémiologique menée par les équipes de Santé publique France ou d'une ARS?	☒ **OUI**	☐ **NON**

Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies (par pathogène)

Nom du pathogène : VHE	**Nombre de souches séquencées en 2024-2025 : 79**	
Les séquençages ont-ils été suivis d'une investigation épidémiologique menée par les équipes de Santé publique France ou d'une ARS?	☒ **OUI**	☐ **NON**

Séquençage utilisé à des fins de surveillance (par pathogène)

Nom du pathogène : VHA	**Nombre de souches séquencées en 2025:** 357

Modalités de sélection des souches pour séquençage :

☒ Aucune sélection

☐ Etudes épidémiologiques transversales répétées à une fréquence donnée

☐ Echantillonnage : Préciser le type et, le cas échéant, le pourcentage des souches séquencées

☐ Autre : Préciser

Séquençage utilisé à des fins de surveillance (par pathogène)

Nom du pathogène : VHE	**Nombre de souches séquencées en 2025 : 1073 (987 souches cliniques et 86 souches environnementales)**

Modalités de sélection des souches pour séquençage :

☐ Aucune sélection

☐ Etudes épidémiologiques transversales répétées à une fréquence donnée

☒ Echantillonnage : **charge virale VHE > 3 log UI/ml**

☐ Autre : Préciser

Capacité de séquençage

Quels que soient les pathogènes séquencés

Y-a-t-il des capacités de séquençage rapide à disposition du CNR ?
(Pour un rendu de résultats en moins 24h après réception du prélèvement, pour les pathogènes viraux ou bactérien et en mois de 48h pour les eucaryotes parasitaires)

☒ **NON (pour le VHA)** ☒ **OUI au sein du CNR (pour le VHE)**	☐ **OUI** au sein de l'établissement qui héberge le CNR *mais le CNR n'est pas prioritaire pour l'utilisation de ces capacités*

À combien de séquences NGS par mois, en moyenne, estimez-vous votre capacité de séquençage en fonctionnement normal ?
(*En prenant en compte les ressources humaines à y dédier, sans renfort supplémentaire ou nombre important d'heures supplémentaires*)
Pour le VHA : 48
Pour le VHE : 300

À combien de séquences NGS par mois estimez-vous votre capacité de séquençage maximale en cas de crise ponctuelle ?
(*En prenant en compte les ressources humaines à y dédier, sans renfort supplémentaire ou nombre important d'heures supplémentaires*) ?
Pour le VHA : 96
Pour le VHE : 1000

Le CNR a-t 'il accès à une ou plusieurs plateformes* transversales de séquençage ?

☐ **NON**
☒ **OUI Pour le VHA : plateforme d'oncogénétique sur l'hôpital Paul Brousse à Villejuif**
Pour le VHE : plateforme METAPATH (Virologie, CHU de Toulouse – ENVT – GENOTOUL)

**Plateforme = structure externe au CNR, financée de manière indépendante, proposant des services de diagnostic moléculaire ou de séquençage à plusieurs laboratoires*

Capacité de bio-informatique VHA

Quels que soient les pathogènes séquencés

Le CNR dispose-t-il de ressources humaines en bio-informatique internes dédiées à ses activités ?
(Ex. : un(e) bio-informaticien(ne) ou une équipe dédiée)

☐ **OUI**
☒ **NON – Pour le VHA le CNR s'appuie sur les bioinformaticiens de l'APHP, plateforme MOABI**

Le CNR utilise -t-il des outils commerciaux de bio-informatique susceptibles de devenir obsolètes (ex. BioNumerics) ?

☐ **NON**
☒ **OUI pour le VHA : Bionumérics pose déjà problème en raison de la fin de maintenance et de l'impossibilité de la mise à jour windows11**

Une stratégie de migration vers un autre outil ou de maintien en condition opérationnelle est-elle prévue ? **Le CNR VHA est en recherche d'une alternative**

Capacité de bio-informatique VHE

Quels que soient les pathogènes séquencés

Le CNR dispose-t-il de ressources humaines en bio-informatique internes dédiées à ses activités ?
(Ex. : un(e) bio-informaticien(ne) ou une équipe dédiée)

☒ **OUI**
☐ **NON - *Le CNR peut-il s'appuyer dans ce cas sur des équipes externes pour le développement d'outils bio-informatiques ou adapter les outils existants à ses besoins ?*** Préciser

Le CNR utilise -t-il des outils commerciaux de bio-informatique susceptibles de devenir obsolètes (ex. BioNumerics) ?

☒ **NON**
☐ **OUI** Préciser lesquels

Une stratégie de migration vers un autre outil ou de maintien en condition opérationnelle est-elle prévue ? Préciser

Capacité de stockage des données de séquençage VHA

Stockage des séquences brutes

Comment gérez-vous le stockage de séquences brutes (fichiers FASTQ) générées par votre CNR ?

☒ **Stockage en interne** *Au sein d'un seul laboratoire* *(Dossier Partagé plateforme)*	☐ **Stockage dans un serveur à accès exclusif du CNR** *Accessible aux laboratoires associés au CNR*	☒ **Stockage dans une base de données externe** **Serveur MOABI (AP-HP)** **5 ans**

Jugez-vous votre système de stockage de séquences brutes « viable *financièrement* »
à long terme au regard de votre activité de séquençage ?

☒ **OUI**
☐ **NON** Préciser

Capacité de stockage des données de séquençage VHE

Stockage des séquences brutes

Comment gérez-vous le stockage de séquences brutes (fichiers FASTQ) générées par votre CNR ?

☒ **Stockage en interne** *Au sein d'un seul laboratoire*	☐ **Stockage dans un serveur à accès exclusif du CNR** *Accessible aux laboratoires associés au CNR*	☐ **Stockage dans une base de données externe**

Jugez-vous votre système de stockage de séquences brutes « viable *financièrement* »
à long terme au regard de votre activité de séquençage ?

☒ **OUI**
☐ **NON** Préciser

Mise à disposition des séquences dans des bases de données VHA

Ouverture des données (au-delà des missions CNR) pour la Recherche et la surveillance internationale
NE CONCERNE PAS le dépôt dans les bases institutionnelles comme EpiPulse ou MeaNS2 (base de données de rougeole de l'OMS)

Le CNR dépose-t-il ses données de séquençage (séquences et métadonnées associées)
dans des bases de données externes d'accès restreint (ex. : Enterobase, GISAID…) ou libre (ex. : ENA) ?

☒ **NON**

☐ **OUI** – *Séquences brutes*

☐ **OUI** – *Génomes consensus*

☐ **OUI** – *Résultats de séquençage mais pas de partage de séquences*

Indiquer les bases de données concernées et préciser ci-après les modalités de dépôt(s) des séquences produites par le CNR sur les bases accessibles à la communauté scientifique

☐ **Dépôt(s) des résultats en temps réel**

☐ **Dépôt(s) des résultats en temps proche du réel**
(Dans la limite d'un mois post-séquençage)

☐ **Dépôt(s) après valorisation**
(Publication scientifique, rapport…)

Mise à disposition des séquences dans des bases de données VHE

Ouverture des données (au-delà des missions CNR) pour la Recherche et la surveillance internationale
NE CONCERNE PAS le dépôt dans les bases institutionnelles comme EpiPulse ou MeaNS2 (base de données de rougeole de l'OMS)

Le CNR dépose-t-il ses données de séquençage (séquences et métadonnées associées)
dans des bases de données externes d'accès restreint (ex. : Enterobase, GISAID…) ou libre (ex. : ENA) ?

☐ **NON**

☒ **OUI** – *Séquences brutes*

☒ **OUI** – *Génomes consensus*

☐ **OUI** – *Résultats de séquençage mais pas de partage de séquences*

GenBank

☐ Dépôt(s) des résultats en temps réel	☐ Dépôt(s) des résultats en temps proche du réel *(Dans la limite d'un mois post-séquençage)*	☒ Dépôt(s) après valorisation *(Publication scientifique, rapport…)*

Autres informations concernant les activités de séquençage :

- *Pour le VHA, le séquençage de routine est réalisé en technique Sanger, sur un SeqStudio et non en NGS, actuellement utilisé à visée de recherche ou de confirmation des données Sanger ; la réactivité du Sanger est meilleure : le délai de disponibilité des séquences est actuellement de moins d'une semaine pour l'investigation des épidémies et la capacité de séquençage Sanger peut atteindre 96 par semaine.*

En 2025, le CNR VHA a réalisé 727 séquençages Sanger et 93 NGS

- *Une suppléance réciproque des activités NGS entre Toulouse et Paris Saclay est organisée pour le VHA et le VHE et mobilisable en cas de nécessité.*

Indiquer dans la rubrique « Autres remarques à destination du comité des CNR » de l'annexe 3 (non rendue publique) toutes autres informations concernant les activités de séquençage non renseignées ci-dessus.

3. Activités de surveillance

Surveillance : Eléments clés 2025	
VHA	**VHE**
- **700 patients virémiques (+159%)** - Investigation de 2 épisodes majeurs de cas groupés - Apport de la surveillance et du typage des eaux usées pour la gestion épidémique	- **987 patients virémiques avec souche séquencée** - Prépondérance du sous-type 3c chez les cas symptomatiques et asymptomatiques - Caractérisation des souches de VHE pour chaque région en France : régions ciblées (ORF2, PPR) et génomes complets

3.1 Description du réseau de partenaires

• **VHA**

Partenaires et répartition géographique

L'envoi de sérums IgM VHA+ par les laboratoires, publics ou privés, s'effectue sur la base du volontariat. Lors de l'investigations de cas groupés, les ARS peuvent demander une recherche active de cas, en sollicitant l'envoi de sérums par les laboratoires ayant procédé à une déclaration obligatoire. La répartition géographique est donc très variable d'une année à l'autre (cf. §2.5 et §3.2)

L'EFS qui pratique le dépistage de l'ARN VHA sur les dons de sang nous adresse systématiquement les prélèvements positifs, pour confirmation et typage.

Estimation de la représentativité du réseau

Le rapport « cas identifiés au CNR/cas rapportés par la DO peut donner une indication de la représentativité de l'échantillonnage du CNR, même s'il nous est impossible de croiser les bases ((cf. §3.2).

• **VHE**

L'hépatite E n'étant pas une maladie à déclaration obligatoire, le CNR a organisé la surveillance en répertoriant les cas transmis par ses partenaires publics ou privés impliqués dans le diagnostic virologique en France.

Le laboratoire de virologie du CHU de Toulouse travaille en collaboration avec les laboratoires de virologie des CHU, membres du réseau ANRS-MIE, et de nombreux laboratoires de centres hospitaliers et privés. Il réalise la détection et la quantification de l'ARN VHE par PCR ainsi que la caractérisation des souches identifiées par séquençage des acides nucléiques. Les laboratoires d'analyses spécialisées Biomnis, Cerba, Inovie et Biogroup communiquent également le nombre de cas d'hépatite E identifiés. Le laboratoire Inovie transmet les échantillons positifs pour quantification et caractérisation des souches au CNR lorsque les échantillons sont disponibles.

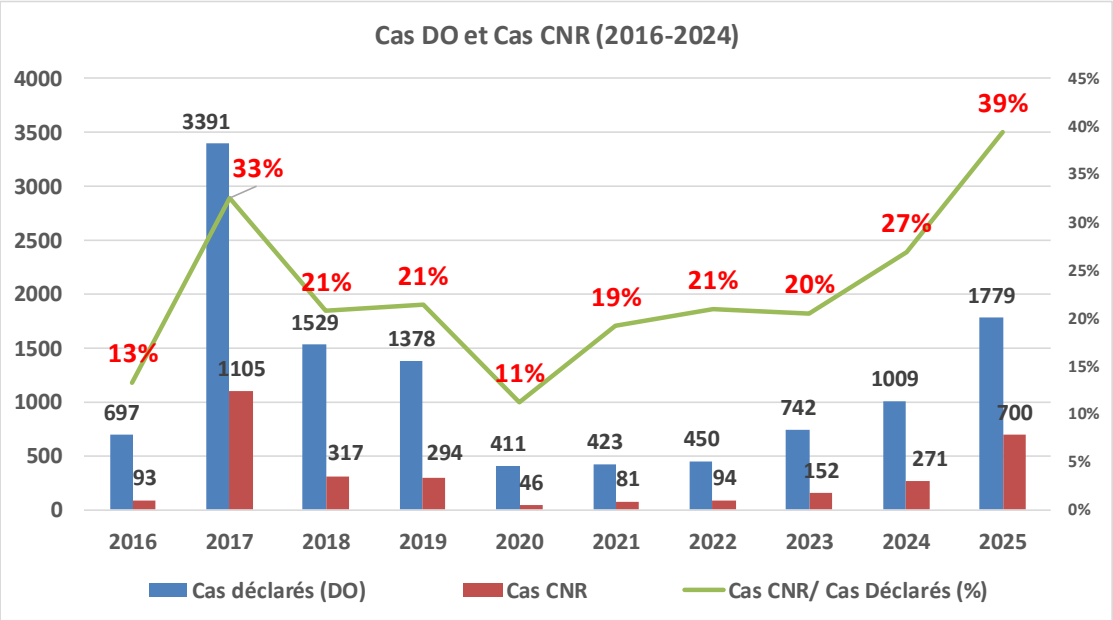
Le CNR collabore avec l'établissement Français du sang (EFS) et le centre de transfusion des armées (CTSA) qui transmettent au CNR les dons qualifiés ARN VHE positifs pour caractérisation (sérologie, quantification de l'ARN VHE et génotypage).

3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

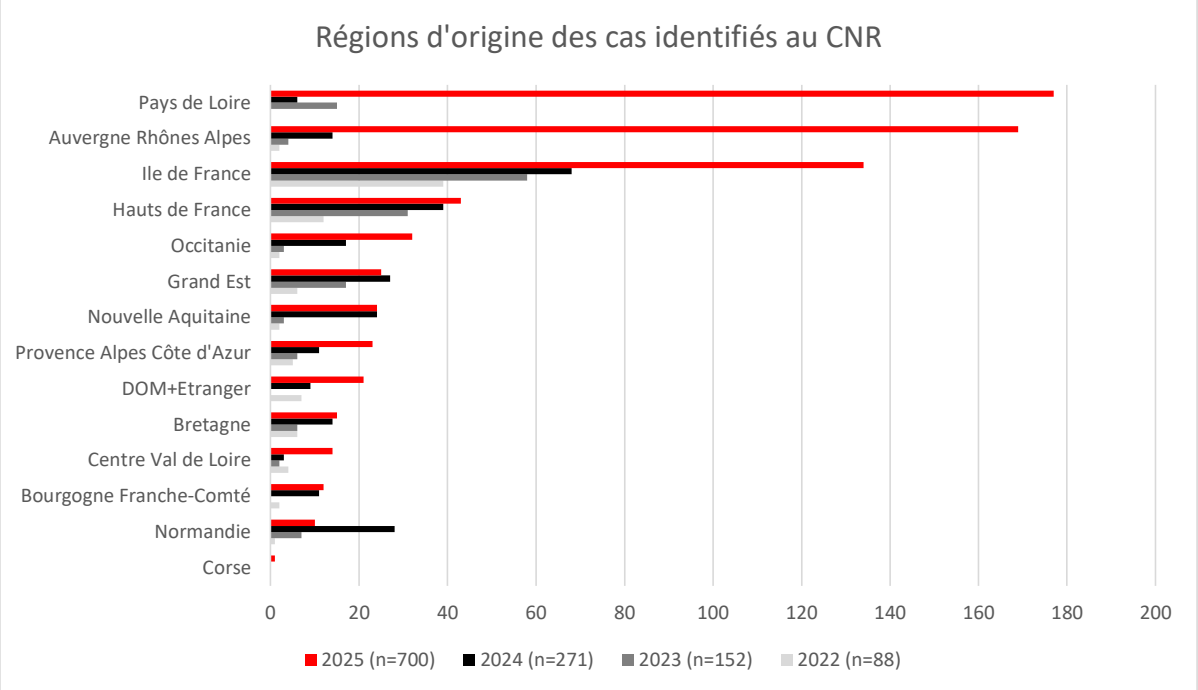
• **VHA**

En 2025, le CNR a caractérisé 700 infections VHA, soit une augmentation de 159% par rapport à 2024.

Le rapport « cas identifiés au CNR/cas rapportés par la DO atteint 39% en 2025, chiffre le plus élevé de toute l'histoire du CNR, obtenu par la surveillance active des cas mise en place en Pays de Loire et Auvergne Rhône Alpes.

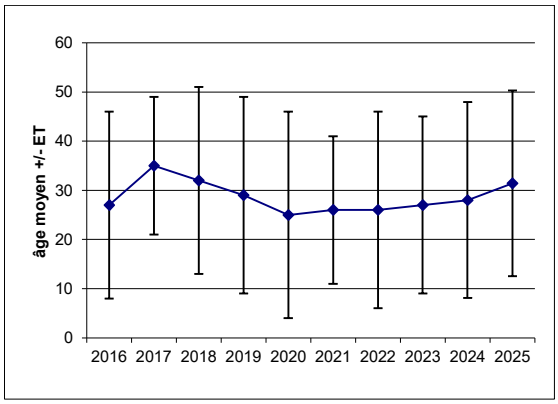


Également en termes de représentativité, le CNR a reçu des échantillons de l'ensemble des régions françaises, mais les Pays de Loire et Auvergne Rhône Alpes, sièges des deux épidémies majeures en 2025, ont constitué près de la moitié des cas identifiés (49.4%), supplantant l'Ile de France et les Hauts de France, principales régions pourvoyeuses de cas depuis plusieurs années, comme montré dans la figure ci-dessous

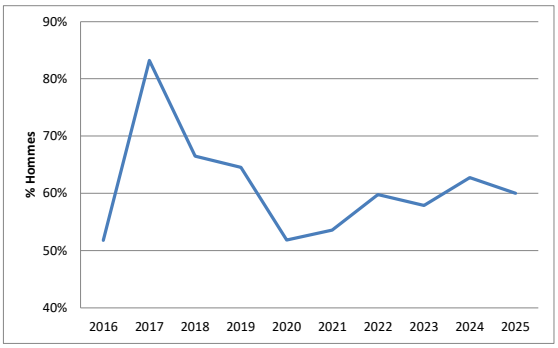


Pendant la période Covid-19 (2020-21), marquée par un très faible nombre de cas, le sex ratio des infections identifiées au CNR était proche de 1. Depuis 2022, le pourcentage d'hommes est stabilisé autour de 60%. L'âge moyen des patients identifiés remonte également passant de 25±21 en 2020 à 31±19 ans en 2025.

Evolution de l'âge parmi les cas identifiés

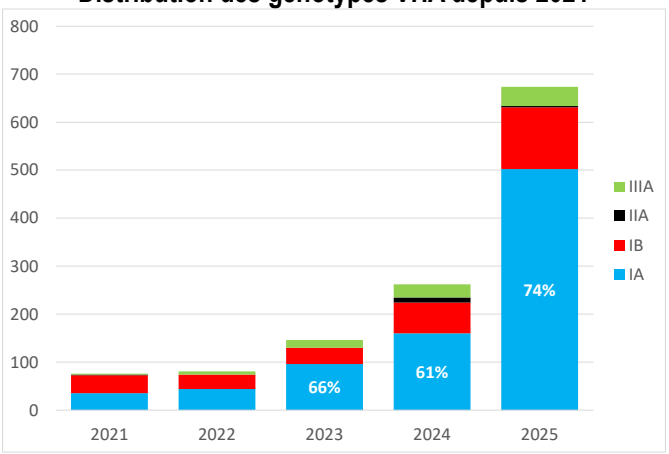


Evolution du % d'hommes parmi les cas identifiés



La charge virale moyenne des 700 patients identifiés était de 4,95±1,03 log UI/ml et a permis le génotypage dans 672 cas. Les 29 échantillons non typables avaient une charge virale moyenne de 2,09±0,87 log UI/ml. Comme habituellement le type IA était majoritairement identifié (74.4%), suivi de IB (19.1%), IIIA (5.9%) et IIA (0.4%). L'évolution de la distribution globale des génotypes est montrée ci-dessous :

Distribution des génotypes VHA depuis 2021



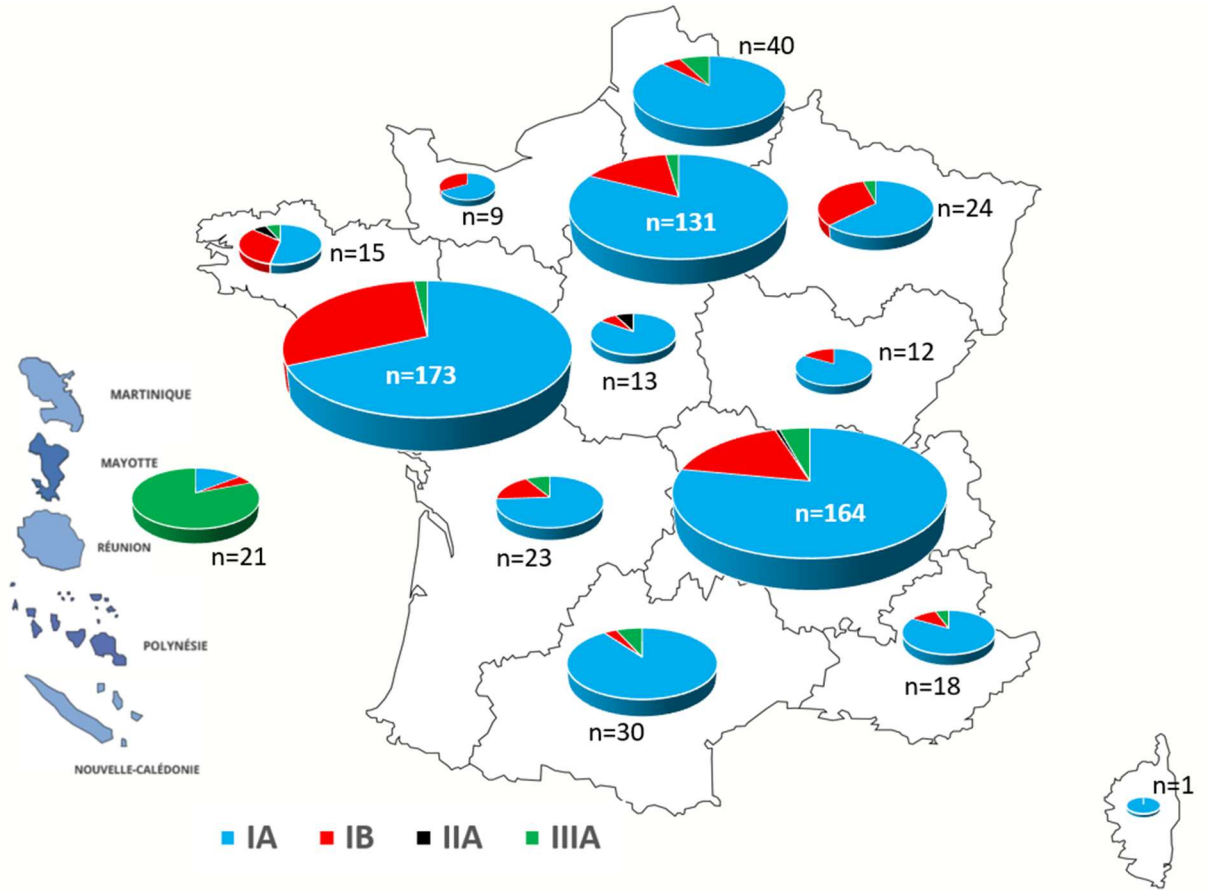
Pour 651 cas métropolitains génotypés, la notion de voyage était rapportée dans 25% des cas, chez seulement 21% des patients infectés par le génotype IA et 30% des IB, mais 100% des IIA, et 70% des IIIA.

La souche de type IA FR09-HA44.2 et ses variants proches a représenté 26% des infections ; cette souche avait été identifiée en 2009 au cours d'épidémies chez les gens du voyage (cf § 3.5). La souche de type IA VRD_521 2016, identifiée en 2016-18 au cours d'épidémies dans la population HSH, représentait 14% des infections ; le facteur de risque « HSH » était rapporté dans 34% de ces cas.

L'EFS a identifié 8 donneurs avec un dépistage du génome viral VHA positif (contre 2 en 2024), dont 4 en phase d'incubation, avec des IgM VHA négatifs. Le CNR a pu génotyper 4 de ces donneurs : 3 étaient infectés par l'une des souches épidémiques de 2025 et un par la souche VRD_521 2016, sans le facteur de risque HSH mentionné.

En termes de distribution géographique, le génotype IA est majoritaire en France métropolitaine et le génotype IIIA est prédominant à la Réunion et à Mayotte, où il est endémique, comme montré dans la figure ci-dessous.

Nombre de souches et distribution des génotypes VHA par région en 2025 :

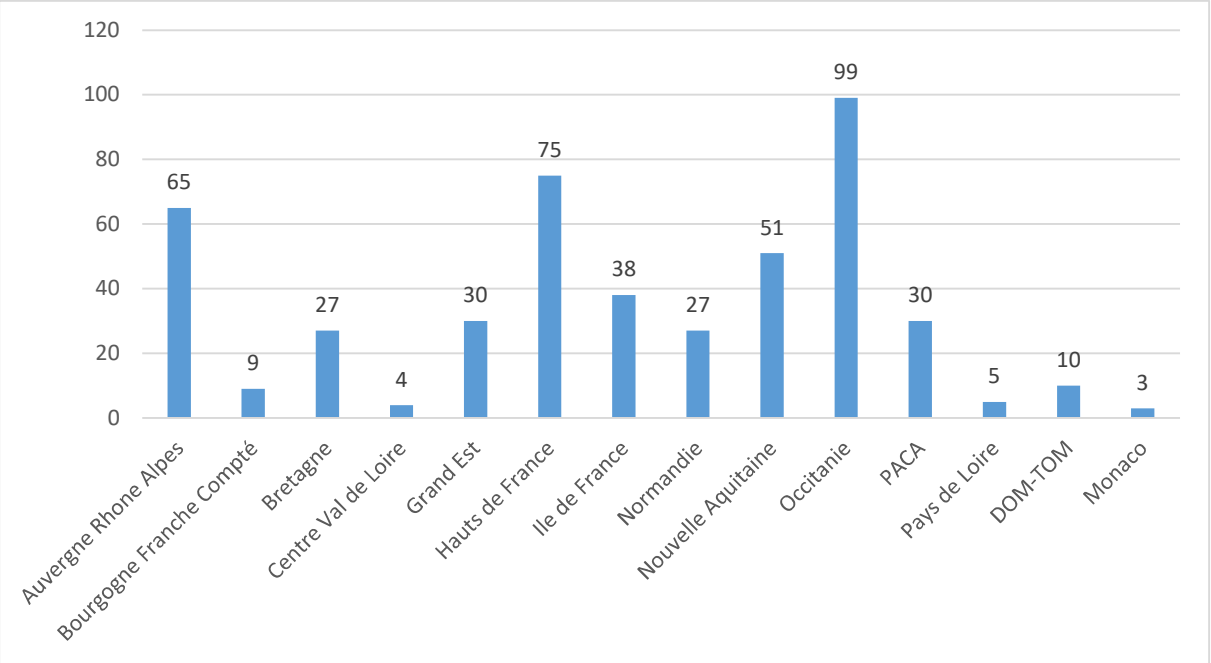


• **VHE**

En 2025, la détermination du génotype du VHE a été effectuée par séquençage pour 987 souches. La classification en génotype et sous-type a été réalisée selon la classification proposée par un groupe d'experts sur la base d'un panel de séquences de référence (Nicot Rev Med Virol, 2018 ; Smith et al, J Gen Virol, 2020 ; Nicot Front Microbiol 2021).

Surveillance nationale des cas symptomatiques

Le CNR a reçu des échantillons de l'ensemble des régions françaises. Il a reçu 471 demandes de séquençages pour des patients symptomatiques et virémiques.



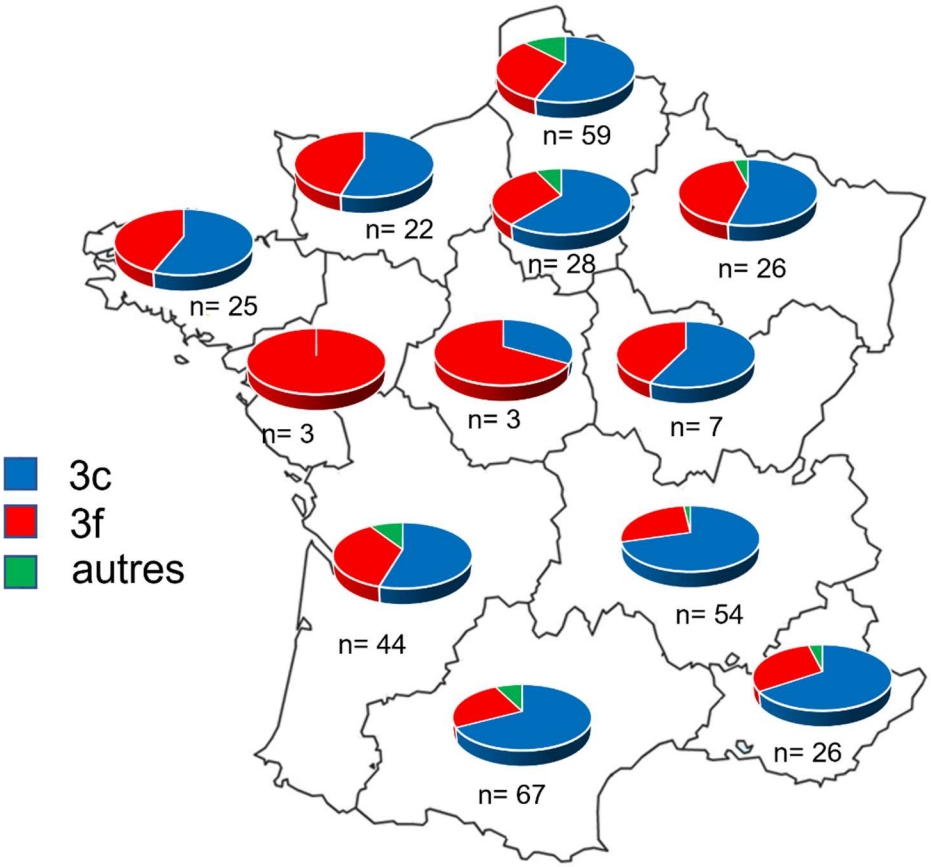
L'âge moyen des patients pour lesquels un séquençage a été demandé était de 56 ans. Le sex-ratio H/F était de 2.
La charge virale était trop faible pour 100 échantillons et le séquençage n'a pas pu être réalisé.
Le génotype 3 est largement prédominant (99%) et les principaux sous-types sont 3c et 3f. La technique de séquençage haut débit utilisée a permis d'identifier une co-infection avec 2 souches différentes chez 1 patient.

Aucun cas importé n'a été reçu au CNR.

La répartition des génotypes caractérisés chez des patients symptomatiques était la suivante :

Génotype	***4b***	***3a***	***3c***	***3e***	***3f***	***3h***	***3i***	***3l***	***3m***	***Co-infection ss-type 3***	***Total***
Nombre (%)	*3 (0,8)*	*2 (0,5)*	*224 (60,4)*	*5 (1,3)*	*127 (34,2)*	*1 (0,25)*	*2 (0,5)*	*1 (0,25)*	*5 (1,3)*	*1 (0,25)*	***371***

La distribution des génotypes/sous-types en fonction des régions figure ci-dessous :

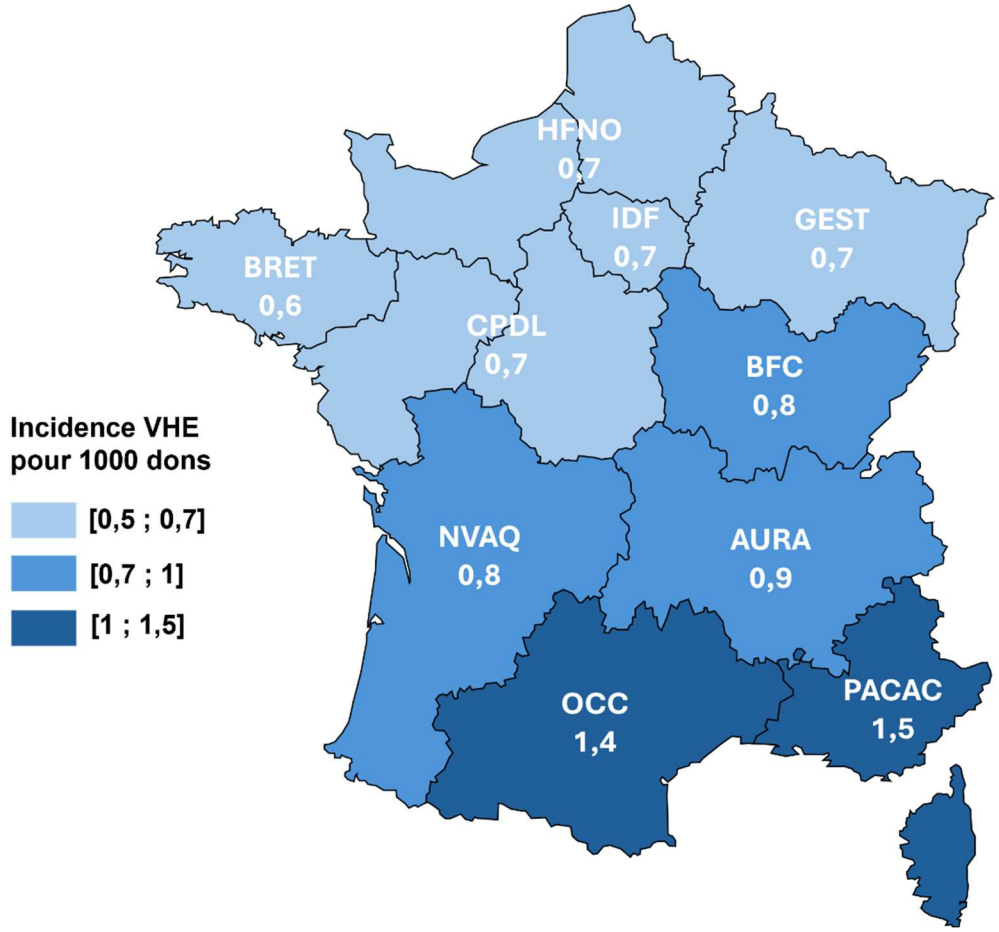


A titre d'exemple dans la région Occitanie, 99 personnes ont eu une hépatite E en 2025 (63 hommes/36 femmes, moyenne d'âge 57 ans). Parmi ces personnes, 40 avaient une cause d'immunodépression (12 transplantés d'organes, 16 patients d'hémato-oncologie et 12 patients traités pour une maladie rhumatologique ou un cancer) et 59 étaient immunocompétents. Les génotypes VHE identifiés étaient 3c (67,1%), 3f (25,3%), 3a et 3h (1,7% et 2.4%, respectivement) et 4b (1,7%).

Surveillance nationale chez les donneurs de sang et d'organes (cas asymptomatiques)

Collaboration avec l'Etablissement Français du Sang (EFS)

Dans le cadre du dépistage génomique systématique réalisé par l'EFS depuis le 20 mars 2023 (minipools de 6 pour 80% des dons et unitaire pour 20%), les échantillons positifs (n=2002) ont été adressés au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse pour quantification, typage des souches et analyse du profil sérologique. En 2025, 2002 échantillons ont été identifiés. L'estimation de l'incidence était de 0,8/1000, IC95% [0,79 – 0,88] sur la base d'un screening en minipool de 6 échantillons et de 1,3/1000, IC95% [1,2-1,4] sur la base d'un screening unitaire. L'âge médian des donneurs virémiques était de 42 ans (IQR 28-54 ; min 18, max 70) avec une prédominance masculine (64%).

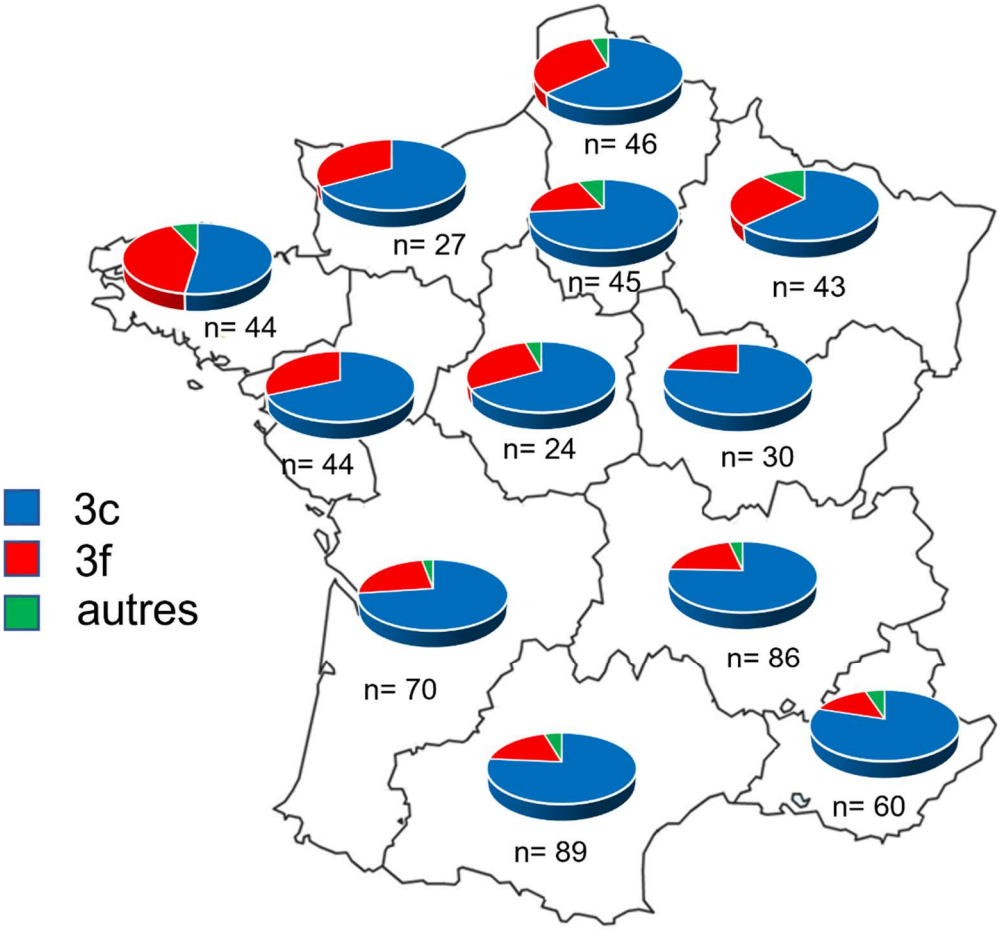


Les virémies des donneurs allaient de 1 à 31 millions UI/ml (moyenne = 60 748 UI/ml). La médiane était de 464 UI/ml (IQR : 66-3835 UI/ml). 608 échantillons dont la charge virale était suffisante pour le séquençage ont été génotypés. Le génotype 3 a été identifié dans tous les cas sauf 1 (génotype 4b). La distribution des sous-types au sein du génotype 3 retrouvés chez les donneurs virémiques indique une prédominance des sous-types 3c (71%) et 3f (25%).

Il est intéressant de noter qu'une prépondérance du sous-type 3f était observée 10 ans auparavant (Lhomme *Infect Genet Evolution* 2015 ; Lhomme *J Viral Hepatitis* 2019). Cette évolution de la distribution des sous-types identifiés chez l'homme est très probablement liée à l'évolution de la circulation des sous-types dans le réservoir animal porcin. Des études appropriées ont été initiées afin de documenter ce point essentiel dans l'épidémiologie du VHE.

Génotype HEV	Nombre d'échantillons	Pourcentage
3	1	0,1
3c	431	71
3e	3	0,5
3f	151	25
3i	8	1,3
3m	5	0,8
3l	2	0,3
4b	1	0,1
Coinfection 3c/3f	5	0,8
Coinfection 3c/3c	1	0,1
Total	608	100

Aucune différence significative de distribution des sous-types en fonction des régions n'a été observée.
La distribution des génotypes / sous-types en France figure ci-dessous.



L'analyse phylogénétique d'un fragment de 1039 nucléotides dans la région 5' ORF2 n'a montré aucun regroupement génétique en fonction des différentes régions du territoire national. Cette analyse a été complétée par une recherche systématique des clusters grâce à des valeurs seuils issues de l'épidémie à HEV-3 de Nouméa caractérisée par une source commune des infections à VHE (Abravanel, Hepatology 2024). Les clusters impliquaient de 2 à 7 souches (50 % des souches analysées) et concernaient toujours plusieurs régions géographiques, ce qui indique la mobilité des sources. Ces données ont été confirmées par l'analyse de la région hypervariable PPR (Poly-proline rich) et de génomes complets du VHE. Une analyse par méthode de clustering (Nearest Neighbour) a été également réalisée.

Les profils sérologiques étaient les suivants : IgM-/IgG- (n=1387, 69,3%), IgM+/IgG+ (n=465, 23,2%), IgM+/IgG- (n=80, 4%) et IgM-/IgG+ (n=69, 3,4%).

Collaboration avec le Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA)
Dans le cadre du dépistage génomique systématique réalisé par le centre de transfusion des armées chez les donneurs de sang depuis 2019 (environ 20 000 tests/an), les échantillons positifs en 2025 (n=52) ont été adressés au laboratoire de virologie du CHU de Toulouse pour quantification, typage des souches et sérologie. Le screening des donneurs est réalisé en test unitaire (TMA-Griffols) depuis mi-2022.
En 2025, 18 345 dons ont été testés et 52 étaient positifs (2,8/1000). Ce chiffre est supérieur à celui de 2023 (35 positifs sur 19 938 tests soit 1,8/1000). L'âge médian des donneurs virémiques était de 29 ans (IQR : 18-44) avec une prédominance masculine (77%).

Les virémies étaient quantifiables pour 38 échantillons et allaient de 1 à 515 684 UI/ml (moyenne 28 443 UI/ml). La médiane était de 163 UI/ml (IQR 22-808 UI/ml). La charge virale était suffisamment élevée pour permettre le génotypage de 8 échantillons (génotype 3 dans tous les cas).
Les profils sérologiques étaient les suivants : IgM-/IgG- (n=39, 75%), IgM+/IgG+ (n=6, 11,5%), IgM+/IgG- (n=2, 3,8%) et IgM-/IgG+ (n=5, 9,6%).

Année	Nombre de prélèvements	Nombre de prélèvements positifs (CTSA)	Nombre de prélèvements quantifiables (CNR)	Incidence	Génotypes analysables	Sous-types		
						3c	3f	3i
2023	19 938	35	29	1,7 / 1000	6	2 (33)	3 (50)	1 (17)
2024	21 281	50	35	2,3 / 1000	6	3 (50)	3 (50)	0 (0)
2025	18 345	52	38	2,8 / 1000	8	5 (63)	3 (37)	0 (0)

Collaboration avec l'Agence de Biomédecine
La qualification des donneurs d'organes pour le VHE a été initiée en France le 1er janvier 2024. Aucun donneur ARN VHE positif n'a été identifié en 2025 (1 donneur positif en 2024).

Synthèse
La surveillance chez les donneurs de sang (EFS et CTSA) permet d'objectiver une incidence annuelle de l'infection à VHE allant de 1,3/1000 à 2,8/1000 et une distribution des génotypes/sous-types similaire à celle des cas symptomatiques. Ces données non biaisées, qui confirment celles des 2 années précédentes, indiquent que l'infection à VHE est endémique partout en France avec des régions hyperendémiques dans le Sud. Plus de 78 000 infections à VHE surviennent chaque année à l'échelle nationale. Au sein des régions, une hétérogénéité marquée est également observée. Les recherches du CNR ont montré que les habitudes alimentaires n'expliquaient que partiellement la variabilité. Une meilleure compréhension des mécanismes de transmission du VHE est nécessaire à la mise en place de mesures préventives réellement efficaces.

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

Pour le VHA, il n'y a pas de traitement spécifique. Pour le VHE, les échecs au traitement par ribavirine des hépatites E chroniques chez l'immunodéprimé font l'objet de travaux de recherche (voir publications). Le génome complet du VHE a été caractérisé sur des échantillons longitudinaux de plusieurs patients (n=3) avant traitement par ribavirine, sous traitement et après arrêt du traitement. A ce jour, aucune mutation signature de résistance n'a été identifiée.

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

• **VHA**
Au plan national : Le CNR est contacté directement par les ARS, ou par Santé Publique France en cas de cas groupés. L'échange de données s'effectue de manière sécurisée par bluefiles.
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), notamment pour le séquençage du VHA dans les matrices alimentaires ou environnementales trouvées positives en ARN VHA.
La détection de dons de sang positifs pour le VHA par l'Etablissement Français de Sang (EFS) est confirmée par le CNR et le génotypage est réalisé.

Au plan européen : Santé Publique France et le CNR VHA ont accès à la plateforme Epipulse, mise en place en 2021 par l'ECDC. Cette plateforme unique d'échange d'information permet de recevoir et d'envoyer des notifications à l'ensemble des partenaires européens impliqués dans la surveillance. Elle est utilisée notamment pour la surveillance de la diffusion européenne des souches (partage de séquences). Ces échanges peuvent contribuer à identifier la source de cas groupés, des contaminations alimentaires, ou des populations à risque.

Depuis 2026 le CNR est OCP (Operational Contact Point) pour l'European Union Reference Laboratory for Public Health on Food- and Water-borne Viruses (EURL-PH-FWDV).

• **VHE**

Au plan national : Le CNR est contacté directement par les ARS/CIRE en cas de cas groupés, avec échange d'informations entre Santé Publique France et le 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 IFREMER (S Leguyader).

La détection de dons de sang positifs pour le VHE par l'EFS ou le CTSA est systématiquement confirmée par le CNR avec mesure de la charge virale et génotypage.

Au plan européen :

Le CNR est impliqué dans 2 réseaux européens :

- ONWARD : One health zoonotic Hepevirus Network (projet COST initié en 2025)
- Réseau des laboratoires de l'EURL Food-and-water-borne viruses coordonné par le Norvegian Institute of Public Health, Norvège (initié en 2026)

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

• **VHA**

VHA à Mayotte

Analyse des souches isolées entre 2017 et 2019 au Centre Hospitalier de l'ile. Des souches endémiques et des souches importées de Madagascar et du Pakistan ont pu être décrites (article accepté en 2026 dans Trans R Soc Trop Med Hyg).

Incidence et caractéristique de l'hépatite A à l'hôpital 2013-2024

Entre 2013 et 2024, 7928 hépatites A hospitalisées ont été identifiées à partir du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) par les codes CIM-10 B150 et B159 en diagnostic principal de sortie. Il s'agissait d'hommes dans 60.6% des cas et l'âge médian était de 30 ans. Le nombre de cas annuel variait de 246 en 2020 à 1997 en 2017, soit une variation de l'incidence standardisée de 0,73 à 6,49/100 000.
Une infection sévère, définie par la survenue d'une défaillance d'organe (hépatique et/ou extra-hépatique) dans les 3 mois de l'admission, était retrouvée dans 29.1% des cas. La mortalité, définie par un décès dans les 3 mois de l'admission, était de 1,43%.
Sévérité et mortalité n'étaient pas dépendantes des mêmes facteurs. Le risque d'infection sévère augmentait avec l'âge (+17% par décennie), le sexe (+39% chez les hommes), le tabagisme (+25%, p=0.024), la présence de facteurs de risque hépatiques (+32%, p=0.026), et la présence d'une cirrhose (+48%, p = 0.024). Le risque de décès n'était pas influencé par l'âge mais était multiplié par 3.55 en présence de cirrhose et par 9.95 en cas de score de Charlson élevé (comorbidités sévères), suggérant une limitation des soins chez ces patients. Quand on compare la période la plus récente 2021–2024, à la période 2013–2016 (pré-épidémie chez les HSH), la proportion d'infections sévères a augmenté de 60% et la mortalité a été multipliée par 2.22.
(article accepté en 2026 dans Eurosurveill).

• **VHE**

Etude de séroprévalence chez des donneurs de sang en Occitanie

L'Occitanie est une des régions françaises qui présente une très forte incidence d'infection à VHE. Plus de 5000 donneurs de sang ont été testés lors du dernier trimestre 2023 et un questionnaire individuel sur les données

démographiques et les facteurs de risque a été recueilli. La séroprévalence globale des IgG anti-VHE est de 47% alors qu'elle était de 39% en 2011 (Mansuy Hepatology 2016). Une hétérogénéité intra-régionale, observée également il y a 10 ans, est retrouvée (Dimeglio J Med Virol 2025). Les analyses réalisées indiquent que les habitudes alimentaires n'expliquent pas toute la variabilité des infections et que la part attribuable à une contamination par voie hydrique est loin d'être négligeable.

Détection, quantification et caractérisation du VHE dans les eaux usées

En collaboration avec SUEZ et le laboratoire IAGE, le CNR a analysé des échantillons d'eaux usées collectés de manière longitudinale avec une fréquence hebdomadaire (janvier 2023-mars 2024) à Toulouse et Dunkerque. Le VHE a été détecté dans la majorité des échantillons (88% à Toulouse, 95% à Dunkerque) avec une concentration entre 4,1 et 5,7 log copies/L. La distribution des génotypes était similaire à celle observée chez les donneurs de sang positifs pour le VHE dans chacune des régions. Sur le site de Toulouse, une très bonne corrélation entre les pics d'ARN VHE positifs dans les échantillons d'eaux usées et ceux observés chez les donneurs de sang (Dimeglio Food and Environmental Virology 2025).

Etude de la prévalence du VHE du rat (*Rocahepevirus ratti*) chez des patients avec cytolyse inexpliquée

La souche *Rocahepevirus ratti* n'est pas détectée par les PCR commerciales recherchant l'ARN VHE. Depuis 2023, 1 062 patients vivant en Occitanie présentant une cytolyse hépatique inexpliquée, pour lesquels une recherche de l'ARN VHE du genre *Paslahepevirus* était négative, ont été testés. La technique utilisée, développée par le CNR en 2021 (Parraud Front Med 2021), a montré une très bonne performance dans une évaluation comparative indépendante récemment publiée (Caballero-Gomez, J Hepatol 2025). Parmi les patients testés, 484 immunocompétents présentaient des IgM anti-VHE positives et 578 patients étaient immunodéprimés. Aucun échantillon n'a été trouvé positif pour l'ARN VHE du rat alors que ce virus circule à un niveau élevé dans les eaux usées en lien avec la contamination des rats urbains (Abravanel Emerg Infect Dis sous presse). Ces résultats suggèrent soit une faible exposition humaine à des sources contaminées, soit une faible infectiosité du VHE du rat pour l'homme, soit une protection croisée conférée par *Paslahepevirus balayani*.

Enquêtes lors de suspicion de contamination transfusionnelle

- En 2025, le CNR a été sollicité pour réaliser une enquête avec suspicion de contamination transfusionnelle. Une recherche de l'ARN VHE a été réalisée chez 47 donneurs ; tous étaient négatifs.
- Par ailleurs, dans le cadre de l'hémovigilance, 452 prélèvements ont été testés dont 237 N-1 après 1 test DGV positif. 24/237 (10,1 %) étaient ARN VHE positifs avec des virémies <108 UI/ml dans 19/24 cas (79 %) et 5 virémies >108 UI/ml (110 UI/ml, 114 UI/ml, 158 UI/ml, 459 UI/ml et 1003 UI/ml).

Aucun cas de transmission transfusionnelle du VHE n'a été identifié depuis l'instauration du DGV systématique par l'EFS.

4. Alertes

• **VHA**

Le CNR et ses correspondants de Santé publique France (Dr J. Figoni) échangent en cas de phénomène anormal, généralement par mail. Plus rarement, le CNR est contacté par les ARS

Signalements EpiPulse : Le CNR a répondu à 6 notifications. Aucune n'a eu d'implications sur l'épidémiologie en France. Pour 2 notifications des souches similaires ont été retrouvées dans la base de données du CNR mais avec un facteur de risque « voyage » clairement identifié. Aucun des épisodes décrit ci-dessous n'a donné lieu à un signalement Epipulse par le CNR, les épisodes étant jugés strictement « français », notamment par SpF.

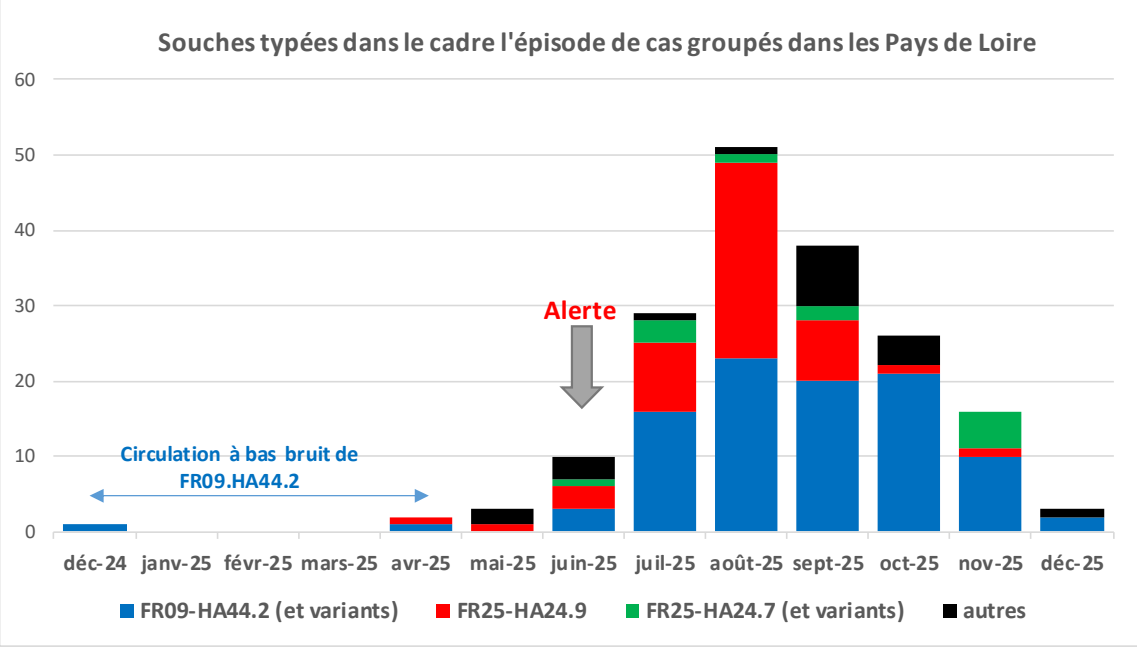
Cas groupés

1. **Mars : Ile de France, cas en lien avec la précarité**
   Analyse de 5 cas, enfants de 3 à 9 ans, de la communauté Rom, identification de la souche IA FR09.HA44.2

2. **Avril : Normandie, cas intrafamiliaux à Caen**
   Analyse de 2 cas (2 adultes 28 et 30 ans), au retour de Thaïlande, une souche IB identifiée

3. **Mai : Auvergne Rhône Alpes, cas chez des personnes âgées**
   Analyse de 2 cas, 68 et 82 ans, prélevés le même jour à l'hôpital, sans facteurs de risque identifié, deux souches de type IA distinctes sont identifiées excluant tout lien épidémiologique

4. **Juin, Pays de Loire, cas groupés en lien avec des situations de précarité à Nantes**
   L'alerte a été lancée le 19 juin par le CHU de Nantes devant un nombre inhabituel de cas pris en charge. Les laboratoires du département 44 ont été invités par l'ARS à adresser les sérums IgM VHA+ au CNR (n=165). Le typage a permis de rattacher à ces cas groupés des patients prélevés dans d'autres départements (n=22), d'exclure de la définition de cas des sujets du département 44 dont un voyage à l'étranger était de manière certaine la cause de la contamination (n=21) et d'identifier 3 souches épidémiques :
   Deux souches IA dont FR09.HA44.2, et une souche IB FR25-HA24.9. Le typage a également permis de mettre en évidence la circulation à bas bruit de la souche FR09.HA44.2 dès décembre 2024.



La gestion de ces cas groupés a donné lieu à de nombreuses réunions : Entre juillet et décembre, le CNR est intervenu dans **20 comités techniques/point épidémiologiques et dans 2 cellules d'aide à la décision**. Cette

gestion a reposé sur des mesures de prévention et de contrôle autour des cas, notamment pas des vaccinations réalisées dans les camps, d'une part, et les CSAPA d'autre part, et des mesures environnementales.

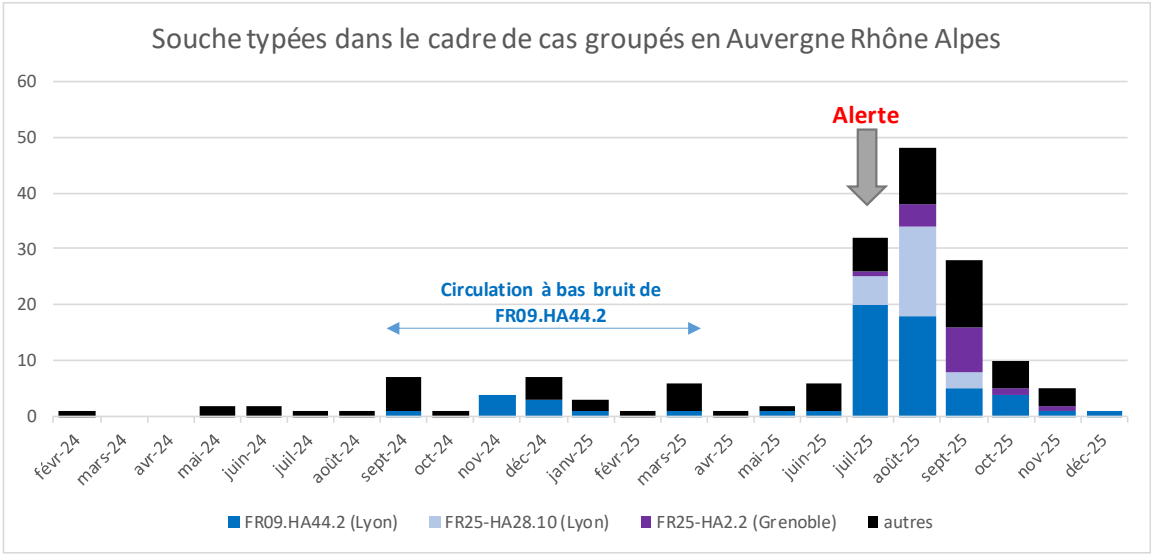
Les effluents des stations d'épuration de l'agglomération de Nantes se déversant dans la Loire étant susceptibles de contaminer les parcs conchylicoles, notamment au sud de l'embouchure, une surveillance du VHA en entrée et en sortie des stations a été mise en place, ainsi que la poursuite du traitement de ces eaux par UV jusqu'en décembre.

L'identification de la souche FR09.HA44.2, identifiée en 2009 et les années suivantes chez les gens du voyage, et maintenant retrouvée dans la population Rom, nous a conduit à contacter les chargés de santé publique en **Roumanie**, des cas ayant été signalés dans une région de ce pays d'où est originaire la population Rom de Nantes. Nous avons obtenu le séquençage de leurs cas où une proche très proche de FR09.HA44.2 est identifiée. Le signalement de l'épisode épidémique en Roumanie, juillet 2025, est postérieur à l'épidémie nantaise. Il n'est pas exclu que le retour en Roumanie pour les vacances, de sujets habitant à Nantes soit à l'origine de cette épidémie. En effet, les nombreux cas rapportés depuis fin 2022 en Europe centrale, notamment au sein des communautés roms de l'est de la Slovaquie et des populations précaires, étaient infectés par des souches de sous-type IB, qui n'ont été identifiées en France que chez 4 patients ayant un lien avec l'Europe centrale.

Au total, l'enquête épidémiologique a identifié 216 cas, dont 143 ont été typés : FR09.HA44.2 ou des variants proches était retrouvée dans 70% des cas, initialement population Roms et FR25-HA24.9 dans 29% des cas, initialement chez des sans-abri usagers de drogues. Ces précarités concernaient 30 % des cas avant le pic épidémique, en août, et la bascule en population générale.

5. **Juillet : Auvergne Rhône Alpes, épidémie en population générale**

En juillet 2025, un nombre inhabituel de cas est signalé à Lyon. Les laboratoires du département 69, puis de toute la région ont été invités par l'ARS à adresser les sérums IgM VHA+ au CNR (n=143). Notre partenariat avec le CHU de Lyon, nous a permis d'analyser les souches de 2024 (n=26).
L'analyse des premiers échantillons reçus fin juillet a permis d'identifier 2 souches de sous-type IA dans le 69 : FR09.HA44.2, retrouvée de manière concomitante à Nantes et FR25-HA28.10. L'extension de la surveillance à l'ensemble de la région à permis de retrouver une troisième souche, FR25-HA2.2, de sous-type IB, responsable de cas groupés à Grenoble.



La gestion de ces cas groupés a donné lieu à **5 comités techniques** entre août et début octobre. Cette gestion a reposé sur des recommandations d'hygiène et la vaccination des contacts.

Au total, 93 cas ont été identifiés entre le 1er juillet et le 30 septembre dans le 69, sans caractéristiques particulières, et 73 ont pu être typés : FR09.HA44.2 ou des variants proches était retrouvée chez 49 % des cas et FR25-HA28.10 chez 25%. La plupart des cas (76%) résidaient à ou avaient fréquenté Lyon 7. FR09.HA44.2 circulait à bas bruit depuis fin 2024, notamment dans la communauté Rom, mais

cette population n'a pas été affectée par l'épidémie. L'hypothèse la plus probable pour la diffusion de ces deux souches en population générale est la survenue de plusieurs évènements concomitants fin juin-début juillet (fêtes scolaires, associatives, festivals…) ayant entrainé plusieurs réseaux de diffusion.

6. **Décembre : Mayotte, surincidence de cas**
   Suite du cyclone Chido en décembre 2024 et aux difficultés de la population à s'approvisionner en eau, l'augmentation des infections d'origine hydrique était attendue à Mayotte. Un point épidémiologique de SpF en juillet, retrouvait effectivement un nombre de cas recensés au CHM plus élevé en 2025, avec un pic en avril. A l'automne, un nouveau pic était identifié et le CNR a analysé un échantillon de 8 souches prélevées fin octobre-début novembre et les a comparées aux séquences 2017-19 (Mouna el al. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2026). Comme dans l'étude précédente, nous avons retrouvé un cluster « Madagascar » explicable par les voyages fréquents des Mahorais vers ce pays, mais nous avons identifié un cluster en lien avec les Comores que nous n'avions pas retrouvé précédemment, probablement du fait d'un moins grand nombre de séquences de référence avec une origine géographique précise. L'épidémie se poursuit en 2026 et fera l'objet d'une analyse approfondie

• **VHE**

- Les cas d'hépatite E ne font pas l'objet de déclaration obligatoire.

- L'EHPAD de Mérignac a sollicité le CNR pour une suspicion de cas groupés
  Une hépatite E a été diagnostiquée sur la base d'une sérologie IgM VHE positive chez une résidente de l'Ehpad hospitalisée pour une pneumonie. Cela a fait craindre au médecin responsable de l'Ehpad une contamination de plusieurs résidents via l'alimentation. Avec l'aide du laboratoire Cerballiance de Mérignac, 52 résidents et personnels ont été prélevés. La sérologie a été réalisée au laboratoire de Mérignac et la PCR VHE au CNR. Aucun cas n'a détecté. La résidente hospitalisée avait elle aussi une PCR négative.

- En juillet 2025, le Dr Vernier du CH de Briançon a contacté le CNR suite au recensement de 12 cas depuis le début d'année, ce qui lui paraissait inhabituel. Le Dr Vernier a fait parvenir au CNR 12 échantillons pour réaliser la recherche de l'ARN du VHE : 4 échantillons étaient positifs en PCR. L'analyse phylogénétique a permis d'exclure l'hypothèse d'une source commune d'infection car les souches retrouvées chez ces 3 patients étaient distinctes les unes des autres (une souche 3f et 2 souches 3c différentes). L'une des souches n'a pas pu être typée du fait d'une charge virale trop faible.

5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

- Webinaire « One Health HEV » avec contribution du CNR organisé par le DIM One Health 2.0 réalisé le 02/10/2025.
  Jacques Izopet – HEV transmission : the missing link and control measures

- Webinaire de l'éducation de l'Institut Pasteur réalisé le 10/03/2026
  Sébastien Lhomme – Virologie, transmission et physiopathologie du VHE
  Florence Abravanel – Diagnostic et prévention de l'infection par le VHE

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

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).

Le CNR a rédigé une fiche de synthèse sur le site internet de la société française de microbiologie (SFM) : VIRUS_HEPATITE-E.pdf (sfm-microbiologie.org).

Les résultats des analyses pratiquées au CNR sont adressés au laboratoire demandeur par courrier. Les diagnostics positifs d'hépatite E sont également transmis par téléphone au médecin prescripteur. Le rapport d'épidémiologie moléculaire est adressé aux ARS en cas d'épidémie et au service d'hémovigilance de l'EFS en cas de contamination transfusionnelle.

Un site web http://www.cnrvha-vhe.org/, créé en 2012 qui comporte tous les rapports d'activité de 2011 jusqu'à 2024, présente les informations récentes 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.

Les membres du CNR sont disponibles par téléphone (secrétariat du laboratoire ou téléphone direct de 9h à 18h du lundi au vendredi) ou par courrier électronique (disponibles sur le site web) pour répondre aux interrogations des professionnels : conseils diagnostiques, type de prélèvement et conditions d'acheminement.

Les biologistes du CNR sont joignables par téléphone (secrétariat du laboratoire ou téléphone direct) de 9h à 18h du lundi au vendredi ou par messagerie.

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

Anne-Marie Roque Afonso est Membre du groupe de travail Sécurité des éléments et produits du corps humain (Secproch) du HCSP.

Anne-Marie Roque-Afonso, associée à deux infectiologues du CHU de Nantes,J Coutherut et M Lefebvre, ont obtenu une audition par le comité technique de la vaccination de la **HAS** le 16 janvier 2026, en vue de la **mise à jour des recommandations vaccinales** en France et des conditions de prise en charge des vaccins, à la lumière de la situation épidémique nantaise, où les populations initialement affectées, migrants et sans-abri, font l'objet de recommandations vaccinales par l'OMS, mais pas en France.

Jacques Izopet a participé au groupe de travail du HCSP pour la mise en place du dépistage génomique du VHE chez les donneurs de sang, et pour la recherche de l'ARN du VHE chez les donneurs d'organes et de cellules souches hématopoïétiques.

Jacques Izopet est membre du Comité d'interface pour la surveillance des donneurs de sang.

Jacques Izopet a participé au groupe d'expertise ANSES comme rapporteur pour l'actualisation de la fiche de description du danger biologique transmissible par les aliments relative au virus de l'Hépatite E.
https://www.anses.fr/sites/default/files/Fiche-danger-biologique-virus-hepatite-E.pdf

Anne-Marie Roque-Afonso a participé à la refonte de la fiche hépatite A EFICATT (exposition fortuite à un agent infectieux et conduite à tenir en milieu de travail) pour l'INRS.

5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public …)

Anne-Marie Roque-Afonso a été interviewée par le Figaro, Le Monde et le Parisien, à l'occasion des épidémies en Pays de Loire et Auvergne Rhône Alpes.

Anne-Marie Roque-Afonso a participé à un encart sur les risques du crudivorisme pour Sciences&Avenir.

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

6.1 Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

• **VHA**

- **Enquête épidémiologique autour des cas groupés de 2024 liés à la consommation d'huîtres**
  En France les épidémies d'hépatite A liées à la consommation de coquillages sont peu fréquentes et difficiles à documenter en raison du délai d'incubation de la maladie qui complique l'enquête alimentaire et l'analyse microbiologique des aliments. En avril 2024, deux cas d'hépatite A liés à la consommation d'huîtres produites dans une même zone en Normandie (zone A), ont déclenché une investigation associant la collecte des données épidémiologiques, cliniques et microbiologiques et l'analyse d'échantillons de coquillages et d'eaux usées.

  Au total 21 cas d'hépatite A ont été investigués et 16 partageaient une même souche de génotype IA et la consommation d'huîtres dont l'origine était soit la zone A, soit indéterminée. Aucun ne résidait à proximité de la zone de production. La mise en place réactive des investigations a permis d'identifier des échantillons d'huîtres positifs pour le génome du VHA au début de la période de surveillance, qui s'est poursuivie pendant plus de deux mois. La surveillance de trois stations d'épuration a montré la présence du virus dans une seule d'entre elles, permettant de concentrer la surveillance des coquillages à une zone littorale restreinte, dont provenaient effectivement la majorité des huîtres consommées. La baisse de la concentration du VHA dans les eaux usées a marqué la fin de l'épisode. Malgré une recherche active, aucun cas clinique n'a été identifié dans la population desservie par cette station et les facteurs ayant entrainé la présence du virus dans l'environnement n'ont pas été élucidés.

  Ce travail montre que la surveillance des eaux usées peut aider à mettre en place un système d'alerte pour prévenir la contamination des zones littorales, enjeu important pour l'hépatite A où des personnes infectées mais asymptomatiques peuvent excréter du virus. (How wastewater monitoring is helping to investigate a hepatitis A outbreak linked to oysters' consumption, Le Guyader et al. en révision).

- **Comparaison des réponses innées au VHA et au VHE (contrat d'initiation ANRS MIE AO2-2 2025)**
  Analyse transcriptomique de lignées cellulaire et de biopsies de patients infectées par le VHA ou le VHE.

• **VHE**

- Etude de la réponse immune lors du traitement par ribavirine des hépatites E chroniques chez les transplantés d'organe solide (ANRS-MIE)
- Etude des mécanismes améliorant la capacité réplicative des variants recombinants du virus de l'hépatite E (ANRS-MIE)
- Etude de la libération vectorielle du virus de l'hépatite E dans un modèle d'organoïdes intestinaux et effets de la ribavirine (ANRS-MIE)
- Etude des déterminants associés à la survenue d'hépatites chroniques E réfractaires à la ribavirine (étude multicentrique nationale – 19 centres de transplantation)

6.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

• **VHA**

Publications nationales

Roque-Afonso AM. Virus et aliments : Virus de l'hépatite A. Sous presse.

Publications Internationales

1. C Gourinat, L Dupont, N Bargeolle, A Pfannstiel, C Duval, V Portet-Sulla, L Mouna, A Cannet, AM Roque-Afonso. Vulnerability of French overseas territories: the 2018-2022 Hepatitis A outbreak in New Caledonia. **Trans R Soc Trop Med Hyg. 2025** Oct 1;119(10):1157-1163. doi: 10.1093/trstmh/traf051
2. Săndulescu O, Mantovani S, Roque-Afonso AM, Özkaya Sahin G, Rajan AK, Altındiş M, Miron VD, Küçükkaya S, Mondelli MU, on behalf of ESGVH. Achieving Global Immunity Against Hepatitis A through Universal Vaccination: A Position Paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH). **Clin Microbiol Infect. 2026** Mar;32(3):416-426. doi: 10.1016/j.cmi.2025.11.026
3. Mouna L, Demortier J, Boutouaba S, Subiros M, Roque-Afonso AM, Vauloup-Fellous C. In Mayotte French department, hepatitis A is still endemic. **Trans R Soc Trop Med Hyg** Accepté
4. Roque-Afonso AM, Mouliade C, Parlati L, Goutté N, Figoni J, Bouam S, Sogni P, Mallet V, for the Demosthenes research group. Trends and risk factors associated with severity and mortality related to hepatitis A in French hospitals: a national population-based study, 2013 to 2024. **Eurosurveill**, Accepté

Communications nationales

A Marcadet-Hauss, S Gellenoncourt, M Pellerin, AM Roque Afonso, N Pavio, V Doceul. Identification d'effecteurs de la réponse interferon humains et porcins exerçants une activité antivirale lors de l'infection par le HEV-3 in vitro. **JFV,** Lyon avril 2025

Communications internationales

A. Chaghouri, I Padioleau, T Guinoiseau, E Poidras, A Bourillon, Catherine Gaudy-Graffin, AM Roque-Afonso. Comparison of Molecular Enrichment Methods for Whole-Genome Sequencing of Hepatitis A Virus in Outbreak Surveillance. **ESCV**, Thessalonique Sept. 2025

Conférences sur invitation

Roque-Afonso AM, 6 Déc 2025. ANRS-MIE Basic Research Department / AC42, Gif sur Yvette: Role of the host antiviral response in Hepatitis E and A Virus Elimination and persisteNce : HEAVEN.
Roque-Afonso AM, 12 Déc 2025. Hépatologie, Hôpital Béclère : Hépatite A actualités épidémiologiques et cliniques

• VHE

Publications nationales

Lhomme S, Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Izopet J. Virus de l'hépatite E. EMC Biologie Médicale 2025
Izopet J, Pavio N. Virus et aliments : Virus de l'hépatite E. Sous presse.

Publications internationales

1. Kamar N, Marion O, Abravanel F, Esposito L, Del Bello A, Izopet J. Porcine-derived pancreatic enzyme replacement therapy: a cause of hepatitis E virus transmission? Gut 2025;74:331-332.
2. Abravanel F, Vignon C, Mercier A, Gaumery JB, Biron A, Filisetti C, Goujart MA, Colot J, Chamillard X, Demortier J, Raz M, Boutet C, Dupont L, Duval S, Castric C, Desoutter D, Desoutter A, Verge M, De Smet D, Demmou S, Lhomme S, Gourinat AC, Nicot F, Izopet J. Large-scale Hepatitis E Genotype 3 outbreak in New Caledonia Island. Hepatology 2025;81(4):1343-1352.
3. Dimeglio C, Schlosser O, Laperche S, De Smet C, Demmou S, Latour J, Jeanne N, Tribout M, Bleuez N, Figoni J, Abravanel F, Lhomme S, Izopet J. Wastewater surveillance to estimate and characterize Hepatitis E Virus circulation. Food and Environmental Virology 2025;17:30.
4. Dimeglio C, El Rakaoui M, Boineau J, Abravanel F, Lhomme S, Bardiaux L, Izopet J. Increase in HEV IgG seroprevalence during the past years in Southern France. J Med Virol 2025;97:e70483.
5. De Colnet C, Aboikoni A, Nacher M, Epelboin L, Louvel D, Michaud C, Ovize A, Demar M, Prime M, Maisonobe L, Izopet J, le Turnier P. Acute hepatitis E virus infection in adults, Cayenne, French Guiana, 2015-2022. Infectious Diseases Now 2025;55:105087.
6. Mulder M, Van Noort M, De Man RA, Kamar N, de Bruijne J, Knoester M, Blokzijl H, Vanwolleghem T, Roosens L, Izopet J, Gandia P, Van der Eijk AA, Metselaar H, Ahsman M, Van Steeg TJ, Hesselink D, Dewinter B. Development of a ribavirin dosing regimen in transplant recipients with chronic hepatitis E virus infection: a population pharmacokinetic and -dynamic model. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2025;80:2158-2168.

7. Q. Glaziou, Q. Chen, J. Gouilly, M. Wu, M. Duhamel, M. Salzet, J. Izopet, R. Al Daccak, H. El Costa, N. Jabrane-Ferrat. Mitochondrial and Lipid Metabolism Rewiring during HEV Infection. Cellular and Molecular Life Sciences 2026;83:56.
8. M. Retailleau, F. Martini, F. Abravanel, N. Kamar, J. Izopet, E. Champagne. Exacerbation of anti-CMV immunity and mobilization of γ9δ1 T cells at the acute phase of HEV infection. Microbiology and Immunology 2026;70:113-124.
9. R. Campbell, C. Russel, J. Izopet, N. Kamar, M. Sonderup, S. Pischke, SJ. Wallace, RG. Madden. Environmental considerations in Hepatitis E transmission: is there a missing link? World Journal of Hepatology 2026;18:112467.
10. N. Kamar, F. Abravanel, O. Marion, C. Couat, L. Esposito, AL. Hebral, L. Lavayssière, D. Ribes, P. Guy, S. Lhomme, O. Cointault, S. Faguer, J. Bellière, A. Darres, J. Guitard, C. Médrano, A. Del Bello, J. Izopet. Two decades of hepatitis E in solid organ transplantation: A retrospective monocentric analysis. Hepatology (sous presse).
11. N. Jeanne, O. Paronetto, F. Abravanel, C. Dimeglio, S. Lhomme, M. Brut, J. Izopet. Impact of host insertions in the polyproline region on the Hepatitis E Virus polyprotein pORF1. Viruses (sous presse).
12. M. Lecrac, S. Lhomme, A. Guigon, B. Visseaux, C. Delevalle, X. Huc, A. Esteban, S. Elhayani, J. Izopet, F. Abravanel. F Evaluation of a new automated platform for the detection and the quantification of HEV RNA. Journal of Medical Virology (sous presse).
13. F. Abravanel, C. Castille, N. Marter, JL. Guerin, S. Lhomme, J. Izopet. Comment letter to “Evidence of Rat Hepatitis E Virus Circulation through Wastewater Surveillance, Central Argentina”. Emerging Infectious Diseases (sous presse).

Communications et conférences nationales sur invitation

Izopet J. HEV transmission: the missing link and control measures. Hepatitis E Webinar, 2025.

Izopet J. Premiers enseignements du DGV-VHE chez les donneurs de sang en France. XXXIIème Congrès de la SFTS, Bruxelles, 2025.

Lhomme S. Virologie, transmission et physiopathologie du VHE. Hepatitis E Webinar, 2026.

Abravanel F. Diagnostic et prévention de l’infection par le VHE. Hepatitis E Webinar, 2026.

Abravanel F et Métivier S : Rôle du duo hépatologue-virologue pour la prise en charge des hépatites virales, 50 congrès de l’AFEF, Paris 2025

Communications et conférences internationales sur invitation

Dimeglio C, El Rakaoui M, Boineau J, Abravanel F, Lhomme S, Bardiaux L, Izopet J. Water consumption is associated to an increase in HEV seroprevalence in Southern France. IFCC-EFLM EuroMedLab Congress in Brussels,2025.

Izopet J. Transmission, pathophysiology, and control of HEV infection. International biology meeting, Beyrouth, 2025.

Abravanel F, Hepatitis E virus, pressing for a vaccine, XIII International Conference on viral hepatitis, 2025 Sitges Espagne.

Abravanel, F, Extra-hepatic manifestations associated with HEV infection, ESCV 2025, European Society of Clinical Virology, Thessalonique, Grèce

7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux

IFREMER

- Le CNR collabore avec Soizick LEGUYADER, dans le domaine de la détection du VHA et du VHE dans les coquillages et les effluents et les enquêtes épidémiologiques autour de cas groupés impliquant des coquillages : échanges de souches et de techniques (séquençage).

ANSES/Laboratoire de sécurité des aliments

- Le CNR collabore avec Sylvie PERELLE et Sandra MARTIN-LATIL, ANSES, dans le domaine de la détection du VHA et du VHE des 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 collabore avec Nicole PAVIO, ANSES Maisons-Alfort, dans le cadre d'enquêtes alimentaires et dans le cadre du réseau CoVetLab.
- L'UMR virologie de Maisons-Alfort, dirigée par Nicole Pavio, a accueilli en mission temporaire en 2025 le Pr Roque-Afonso, pour l'initiation de projets de recherche conjoints

DGCCRF – DGDDI

- Le CNR collabore avec le service commun des laboratoires de la DGCCRF à Montpellier, dans le domaine de la détection du VHA dans les aliments, par la fourniture d'échantillons de contrôle, notamment.

Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse / INRAE Unité IHAP : collaboration avec Jean-Luc GUERIN et Sébastien SOUBIES – Plateforme métagénomique CHU-ENVT, METAPATH, projets OBEPINE+ et WAVE

Le CNR VHE-VHA est partenaire du projet national OBEPINE+ (ANR France 2030) qui a débuté en Mars 2025. Il est impliqué dans plusieurs Work-Package (WP3-9).

8. Programme d'activité pour les années suivantes

8.1 Activités d'expertise

• **VHA**

a) Développement et optimisation de méthodes mesurant les anticorps neutralisants

Une approche en dilution limite avec 50 et 100 TCID50 de la souche HM175-18f sur la lignée FRhK4 sera mise en œuvre. L'objectif est de réévaluer le seuil de 20mUI/ml, comme seuil de protection.

b) Relance des cultures de souches cliniques

La plupart des études utilisant des souches VHA pour des études de stabilité ou l'investigation des interactions entre le cycle viral et la biologie cellulaire font appel à des souches adaptées qui peuvent avoir des caractéristiques assez éloignées des souches cliniques. La culture des souches cliniques est lente et aléatoire mais permettra d'obtenir des stocks viraux de souches présentant un minimum de mutations par rapport aux souches primaires.

c) Valorisation de l'activité d'expertise diagnostique

Projet d'écriture d'un papier sur les 10 ans de cette activité correspondant à la réévaluation de la fréquence des IgM VHA positives en l'absence d'infection aigue par le VHA (faux positifs ou activation polyclonale)

• **VHE**

a) Evaluation des techniques d'immuno-analyse et moléculaires proposées par les industriels

Compte-tenu de la fréquence et de l'impact en santé publique des infections par le VHE, de nombreuses firmes ont développé des tests d'immunoanalyse permettant la détection des anticorps anti-VHE (IgG et IgM) sous différents formats (microplaques, tests rapides immunochromatographiques, automates multiparamétriques). Les performances de ces techniques, notamment en termes de sensibilité et de spécificité, doivent être évaluées et des études comparatives sont indispensables.

Les évaluations seront réalisées grâce à des panels d'échantillons recueillis à différents stades de l'infection par le VHE (infection aigüe, infection chronique, infection guérie naturellement ou après traitement par ribavirine). Ces échantillons parfaitement caractérisés sur le plan clinique et virologique (génotypes 1-4) sont disponibles dans la biothèque VHE du laboratoire de virologie du CHU de Toulouse (CRB – Toulouse Bioressources – n°AC-2021-4822). Les tests de référence sont les tests actuels ayant fait l'objet d'études de validation et accrédités selon la norme ISO 15189.

Pour les IgM anti-VHE, une caractéristique importante réside dans la durée de détection de ce marqueur dans le contexte d'une primoinfection. Pour les IgG anti-VHE, la limite de détection du test est essentielle car elle permet d'expliquer une grande partie de la variabilité des résultats de séroprévalence dans une même population. La quantification des IgG anti-VHE par référence au standard international est également un élément essentiel et il importe donc de déterminer le domaine de linéarité et d'objectiver une corrélation des résultats obtenus avec les tests commerciaux disponibles.

Des tests de détection de l'antigène de capside du VHE ont également été développés. Les firmes sont en nombre limité mais les performances semblent avoir évolué en fonction des versions. La détection et la quantification de ce marqueur pourraient être intéressantes dans le sang mais aussi dans l'urine. Les performances cliniques et analytiques devront être comparées à celles obtenues avec un test moléculaire ARN VHE conventionnel.

Des tests moléculaires fondés sur la PCR ou la TMA (Transcription Mediated Assay) permettant la détection et la quantification de l'ARN VHE sont à présent disponibles. Si ces tests semblent adaptés à l'ensemble des génotypes de l'espèce *Paslahepevirus balayani* (HEV 1-8), ils ne détectent pas les souches du genre *Rocahepevirus* pouvant conduire à des infections humaines. Les nouvelles versions des tests actuels devront être évaluées.

b) Développement et optimisation de méthodes mesurant les anticorps neutralisants et la réponse immune cellulaire.

Pour les anticorps neutralisants, une approche conventionnelle en dilution limite utilisant un système cellulaire et une souche clinique sera mise en œuvre. L'objectif sera de déterminer la concentration d'anticorps conférant une protection contre une réinfection. La corrélation avec les résultats des IgG anti-VHE mesurés par immuno-analyse sera également étudiée.

Pour la réponse immune cellulaire, une approche par ELISPOT après stimulation des lymphocytes par des pools de peptides sera développée.

c) Activité de séquençage

Le protocole de séquençage de 3ème génération développé par le CNR basé sur la technologie PacBio permet le séquençage de longs fragments d'acides nucléiques avec une exactitude proche de 100%. Cette approche permet le génotypage mais aussi la détection de variants minoritaires, de mélanges de variants, et de virus recombinants.
Une optimisation des conditions de réaction sera réalisée pour obtenir des séquences génomiques complètes de VHE sur une plus grande proportion d'échantillons dont la charge virale est inférieure à 3 log copies/ml.

Les autres techniques de séquençage de 3ème génération (ONT) ou de 2ème génération (Illumina) seront également évaluées par le CNR.

d) Autres activités d'expertise

- Réalisation de tests sérologiques et moléculaires pour les laboratoires confrontés à des difficultés diagnostiques
- Conception de dossiers cliniques proposés aux partenaires du réseau
- Transfert de souches et sérums afin de faciliter la validation de méthode des laboratoires
- Transfert de techniques

8.2 Activités de conseil, formation et information

Ces activités basées sur l'expertise des membres du CNR incluant la veille scientifique et technologique seront poursuivies selon les modalités suivantes.

Elles s'adressent:

a. aux professionnels de santé : biologistes, médecins spécialistes et généralistes, épidémiologistes
b. aux autorités de santé (Santé Publique France, ARS, autres agences, ministère en charge de la santé)
c. au grand public

Le vecteur de communication sera bien sûr adapté aux interlocuteurs :

- rapports d'examens ou d'investigation
- publications didactiques
- conférences, séminaires : nous souhaitons en particulier organiser un séminaire CNR annuel sur les activités VHA et VHE.
- enseignement aux étudiants et formation continue (DPC)
- réunion dans le cadre de groupes de travail, notamment le groupe « Attribution des sources des maladies infectieuses d'origine alimentaire » de l'ANSES récemment créé en réponse à une saisie de la direction générale de l'alimentation, la direction générale de la santé et la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes.

Contrairement au VHA dont les caractéristiques en termes de risque lié aux aliments sont bien documentées, la situation pour le VHE est très différente compte tenu de son caractère zoonotique et des données épidémiologiques récemment révélées grâce à l'optimisation des outils virologiques et aux études réalisées, notamment en France.

Enfin, le site internet du CNR contient des informations pratiques sur les techniques et des recommandations sur les algorithmes diagnostiques ainsi que des informations scientifiques (publications clefs).

8.3 Surveillance épidémiologique

Les orientations proposées dans le cadre de la mandature reposent sur 5 points principaux :

- Mise en commun du réseau de laboratoires pour la surveillance du VHE et du VHA. Ce réseau est constitué par l'ensemble des hôpitaux universitaires, les hôpitaux généraux et les laboratoires privés incluant les laboratoires CERBA, Biomnis et Innovie. Pour chacun de ces laboratoires, des correspondants ont été identifiés. Une animation commune du réseau est prévue.
- Poursuite du partenariat avec l'EFS et le CTSA pour la surveillance chez les donneurs de sang.
- Utilisation des techniques de séquençage à haut débit de 2ème et 3ème génération.
- Coordination avec la surveillance épidémiologique des autres pays européens.
- Coordination avec la surveillance des souches détectées chez les animaux (VHE) et dans l'environnement (VHE et VHA).

• VHA

a) **Caractérisation des souches VHA circulant dans les DROM : Mayotte et Nouvelle Calédonie**
Ces études ont été valorisées par des publications en 2025 et 2026. A l'occasion de la surincidence de cas à Mayotte, de nouvelles souches de génotype IIIA ont été identifiées. Une analyse génome entier et une cartographie des souches de génotype IIIA présentes dans la biothèque du CNR est envisagée.

b) A l'occasion de l'épidémie survenue dans les Pays de Loire, une surveillance du VHA en entrée et en sortie des stations a été mise en place, ainsi que la poursuite du traitement de ces eaux par UV jusqu'en décembre 2024. En effet, les effluents des stations d'épuration de l'agglomération se déversent dans la Loire et sont susceptibles de contaminer les parcs conchylicoles, notamment au sud de l'embouchure. **L'analyse des données de surveillance des eaux usées** est un projet de recherche conjoint entre le CNR et l'Ifremer.

c) La souche FR09.HA44.2, auparavant identifiée chez les gens du voyage, et maintenant retrouvée dans la population Rom, notamment dans les Pays de Loire. Une **analyse génome entier d'un échantillon des souches FR09.HA44.2,** antérieures et concomitantes à l'épisode est envisagée pour caractérisation précise et tentative de cartographie.

• VHE

a) Etude des cas symptomatiques d'hépatite E

La survenue de manifestations cliniques d'hépatite aiguë ou la mise en évidence d'une élévation des aminotransférases sériques à l'occasion de la prescription d'examens biologiques conduisent, selon les recommandations actuelles (HAS 2017 et EASL 2018), à la recherche d'IgM anti-VHE au même titre que la détermination des marqueurs sériques des autres hépatites virales A, B et C, indépendamment de la notion de voyage dans un pays étranger. Les données actuelles indiquent une augmentation progressive, au cours de ces dernières années, de la prescription des IgM anti-VHE mais ces prescriptions sont environ deux fois moins fréquentes que les prescriptions d'IgM anti-VHA, ce qui contribue au sous-diagnostic des hépatites aiguës à VHE. Une adhésion plus étroite aux recommandations concernant le VHE, notamment en médecine de ville, est attendue dans les prochaines années. Grâce au réseau de laboratoires partenaires publics et privés, une meilleure exhaustivité des cas d'hépatite E aiguë sera obtenue. Comme lors de la mandature précédente, les reliquats de sérum IgM anti-VHE positifs seront transmis au CNR pour la réalisation d'examens moléculaires complémentaires (quantification de l'ARN VHE et génotypage). La transmission concomittante des données clinico-biologiques (fiche CNR VHE) permettra d'identifier un lien entre le génotype et le phénotype clinique (nature et sévérité des manifestations cliniques). Des données préliminaires permettent de formuler deux hypothèses :

- une plus grande sévérité des infections à VHE - génotype 4 (rares en France) comparativement aux infections à VHE de génotype 3 (Jeblaoui et al, Clin Infect Dis 2013 ; Micas et al, Frontiers in Microbiology 2021)
- une plus grande sévérité des infections à VHE - génotype 3f comparativement aux infections à VHE - génotype 3c (Subissi et al, Epidemiol Infect 2019 ; Abravanel et al, Liver International 2020 ; Peeters, J Hepatol 2023)

Par ailleurs, la distribution des sous-génotypes chez les personnes présentant des manifestations neurologiques (syndrome de Parsonage-Turner, syndrome de Guillain-Barré, méningo-encéphalite), associées à une infection à VHE-génotype 3 sera étudiée.

b) Etude des cas asymptomatiques d'hépatite E chez les donneurs de sang

Depuis le 20 mars 2023, l'EFS a mis en place le dépistage génomique du VHE pour l'ensemble des dons à visée thérapeutique. Le plasma d'aphérèse à destination exclusive du fractionnement est exclu du périmètre. Le dépistage est réalisé dans 4 laboratoires de qualification biologique des dons en métropole et 3 laboratoires en territoire ultramarin. Le dépistage est réalisé en pools de 6 dons sur 85% des dons (Cobas VHE, Cobas 8800, Roche Diagnostics) et en unitaire pour 15% des dons de métropole et pour les territoires ultramarins (UltrioplexE, Panther, Grifols).

Les échantillons testés positifs sont adressés au CNR avec une fréquence mensuelle pour quantification de l'ARN VHE, détermination du génotype et sérologie.
Les donneurs positifs sont informés de l'infection par un courrier spécifique et invités à consulter leur médecin traitant. Par ailleurs un questionnaire épidémiologique est complété par le donneur et retourné par courrier à l'EFS.

Le CNR prévoit de déterminer la charge virale et le génotype chez environ 3000 individus par an dépistés par l'EFS. Le CNR poursuivra également la détermination de la charge virale et du génotype VHE chez les militaires donneurs de sang testés par le CTSA. Le caractère systématique de cette approche permet d'éliminer les biais liés à l'hétérogénéité des pratiques de dépistage et de préciser l'épidémiologie de l'infection à VHE en France. Une estimation précise de la prévalence dans les différentes régions françaises et l'évolution de celle-ci dans le temps permettra la mise en place de mesures préventives et le suivi de leur efficacité.

Les données de distribution des génotypes et sous-génotypes, obtenues en métropole et outre-mer, seront comparées aux données européennes et internationales. En Europe, le dépistage universel du VHE a été introduit en Irlande, au Royaume-Uni, aux Pays-Bas et en Suisse. Un dépistage sélectif est réalisé en Autriche, au Luxembourg, en Allemagne et en Espagne. Au Danemark, en Suède, aux USA et au Canada, il n'y a pas de dépistage mais des études ponctuelles sont réalisées. Un dépistage universel du VHE a été instauré au Japon.

c) Etude de la séroprévalence du VHE en France

Une étude similaire à celle réalisée en 2012 chez les donneurs de sang sera réalisée (Mansuy et al, Hepatology 2016). La méthodologie pour l'échantillonnage et le questionnaire seront identiques. L'objectif de ce travail sera de comparer la prévalence des marqueurs sérologiques du VHE (IgG anti-VHE et IgM anti-VHE) sur un intervalle d'une dizaine d'années à l'échelle nationale et de préciser l'évolution de l'exposition au VHE dans les différentes régions françaises. En effet, l'étude avait objectivé en 2012 une grande hétérogénéité régionale. Cette étude analysera également les facteurs associés à la séroprévalence du VHE et ceux-ci seront comparés à ceux de 2012.

d) Etude des mutations, délétions et insertions du génome VHE associées à une résistance à la ribavirine chez les sujets immunodéprimés traités pour une hépatite chronique E

La ribavirine est devenue le traitement de choix des hépatites E chroniques mais son mécanisme d'action reste inconnu. Des échecs thérapeutiques surviennent chez environ 20% des patients traités chez lesquels l'ARN VHE reste détectable dans le sang. Alors que des études in vitro suggéraient que des mutations de la polymérase virale pouvaient être associées à une résistance à la ribavirine, les travaux du CNR ont montré que ces mutations n'avaient pas d'influence sur l'effet antiviral de la molécule in vivo (Kamar, Clin Infect Dis 2020). L'étude des séquences génomiques complètes du VHE chez des sujets répondeurs et non répondeurs avec appariement sur des critères démographiques, cliniques et virologiques sera réalisée afin de rechercher des séquences signatures d'un échec thérapeutique.

e) 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 à l'origine de cas groupés, dont un fatal, dans le Cantal (Lhomme, Viruses 2023). Le VHE a été également détecté dans les eaux usées près de Clermont-Ferrand par le CNR Entérovirus (Bisseux, EuroSurveillance 2018).

En collaboration avec des équipes ayant une compétence dans la recherche des virus dans les eaux (IFREMER, ANSES), des études préliminaires ont été réalisées (Miura et al, Food Environ Virol 2016). 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 Enterovirus et des virus des gastroentérites tant sur le plan méthodologique que technologique. Un lien avec les projets conduits sur le SARS-CoV-2 dans le cadre du consortium Emergen (WP6-Obépine) nous paraît également pertinent.

f) Comparaison des distributions des génotypes et sous-génotypes VHE chez l'homme et chez les animaux reservoirs

Plusieurs travaux ont été réalisés antérieurement en collaboration avec les organisations compétentes en santé animale (ANSES), l'Ecole Nationale Vétérinaire de Maison-Alfort et l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (Bouquet et al, Emerg Infect Dis 2011 ; Izopet et al, Emerg Infect Dis 2012 ; Lhomme et al, J Clin Virol 2013 ; Lhomme et al, Emerg Infect Dis 2015). Une des difficultés actuelles réside dans l'absence d'échantillonage systématique dans les élevages porcins, principal réservoir animal de VHE. Ainsi la proportion relative des différents sous-types du génotype 3 chez le porc n'a pas été déterminée en France depuis environ 15 ans. Une étude en collaboration avc les mêmes partenaires Nicole Pavio (Ecole Nationale Vétérinaire de Maison-Alfort), Jean-Luc Guérin (Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse), et Nicolas Roses (ANSES) est envisagée.
Ce travail nécessitera l'obtention d'un financement spécifique pour la réalisation des prélèvements, la détection de l'ARN VHE et la caractérisation des souches chez les porcins.

8.4 Alerte

• **VHA**

Le fonctionnement reposera comme lors du précédent mandat avec des échanges mails entre CNR et correspondants de Santé Publique France sur tout phénomène anormal : augmentation inhabituelle de cas, apparition de cas groupés signalés par les ARS, modification des formes cliniques (répartition, modification de l'expression clinique, formes inhabituelles).

De plus, Santé Publique France et le CNR ont accès à la plateforme Epipulse, mise en place en 2021 par l'ECDC. Cette plateforme unique d'échange d'information permet de recevoir et d'envoyer des notifications à l'ensemble des partenaires européens impliqués dans la surveillance. Elle est utilisée notamment pour la surveillance de la diffusion européenne des souches. Ces échanges peuvent contribuer à identifier la source de cas groupés, des contaminations alimentaires, ou des populations à risque.

Les expertises dans le contexte transfusionnel ou dans le cadre de dons d'organes, tissus ou cellules seront réalisées avec l'EFS, l'agence Biomédecine et les autorités sanitaires.

• **VHE**

Les augmentations inhabituelles de cas, l'apparition de cas groupés, la modification des formes cliniques ou l'émergence de souches particulières seront signalées à Santé Publique France.

Les expertises effectuées à la demande des ARS seront réalisées en lien avec Santé Publique France selon les modalités de la précédente mandature.

Les expertises dans le contexte transfusionnel ou dans le cadre de dons d'organes, et de cellules souches hématopoïétiques seront réalisées avec l'EFS, l'Agence de la Biomédecine et les autorités sanitaires.

1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR

1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

Le laboratoire du CHU de Toulouse (Pr Jacques Izopet) est en charge de l'activité hépatite E et le laboratoire du GHU Paris Saclay, à Villejuif (Pr Anne-Marie Roque-Afonso) est en charge de l'activité hépatite A. La coordination est assurée par le Pr Izopet. Les compétences des deux laboratoires pour le VHE et le VHA sont complémentaires et permettent de répondre avec efficacité aux missions d'expertise, de conseil et d'alerte. Pour la mission de surveillance, les deux laboratoires se sont engagés à renforcer la synergie sur les aspects logistiques, technologiques et scientifiques.

- Mise en commun du réseau de laboratoires avec partage des mêmes correspondants pour les hôpitaux universitaires, les hôpitaux généraux et les laboratoires privés afin de faciliter le transfert des souches et des informations. Une animation commune VHE/VHA pour ce réseau avec des réunions annuelles est également prévue.
- Organisation en commun de dossiers cliniques pour les laboratoires partenaires concernant le VHE et le VHA.
- Utilisation pour le VHE et le VHA de la plateforme de séquençage haut débit et des compétences bio informatiques du laboratoire de virologie du CHU de Toulouse.
- Conception de projets communs notamment avec le CNR des virus des gastroentérites et le CNR Entérovirus dans le domaine de l'étude des virus dans l'environnement.

1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

Laboratoire de Virologie du CHU de Toulouse, CNR-Laboratoire coordonnateur

- **Ressources humaines :** Etat des emplois affectés au CNR

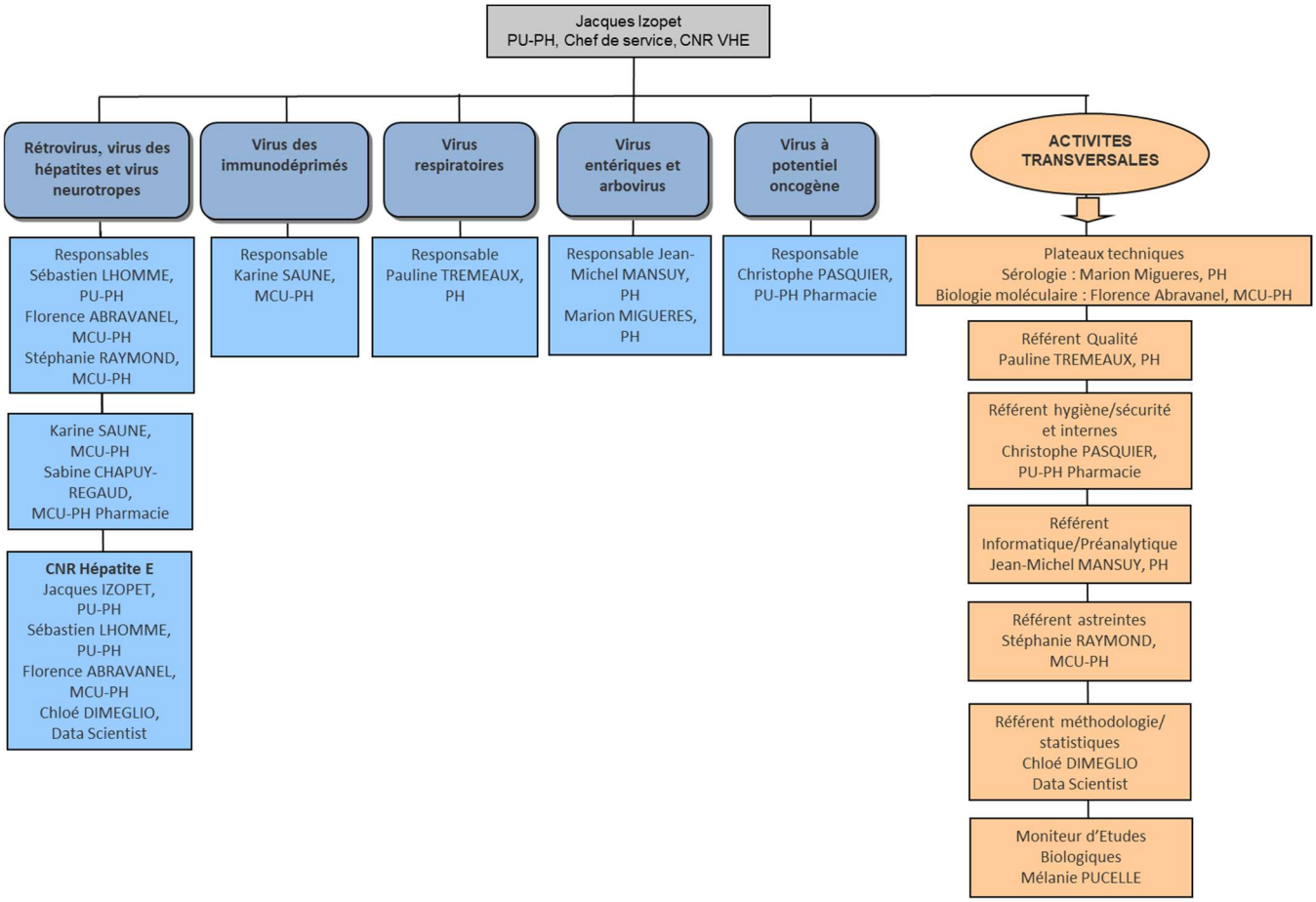
L'équipe dédiée au CNR pour l'activité VHE est constituée de 3 biologistes (0.6 ETP), 1 data scientist et 3 ingénieurs

Nom	ETP	Qualification	Statut	Organisme payeur
Jacques Izopet	0.2	Biologiste, CS, Directeur du CNR coordonateur	PU-PH	CHU Toulouse
Sébastien Lhomme	0.2	Biologiste	PU-PH	CHU Toulouse
Florence Abravanel	0.2	Biologiste	MCU-PH	CHU Toulouse
Chloé Dimeglio	1	Data Scientist		
Lucas de Lara	1	Data Scientist		
Justine Latour	1	Ingénieur-bioinformaticien		
Nina Verstraete	1	Ingénieur-bioinformaticien		
Camille Marcuzzo	1	Ingénieur		

En complément de l'équipe dédiée au CNR, l'organisation ci-dessous permet l'implication d'autres personnels en fonction des projets et des activités du CNR :

Mélanie Pucelle : moniteur d'études biologiques / gestion des biothèques
Nicolas Jeanne : ingénieur bio-informaticien

- **Organigramme du laboratoire de virologie du CHU de Toulouse : Accréditation ISO 15189 – n° 8-1769**



Laboratoire de Virologie du GHU Paris Saclay, CNR-Laboratoire associé

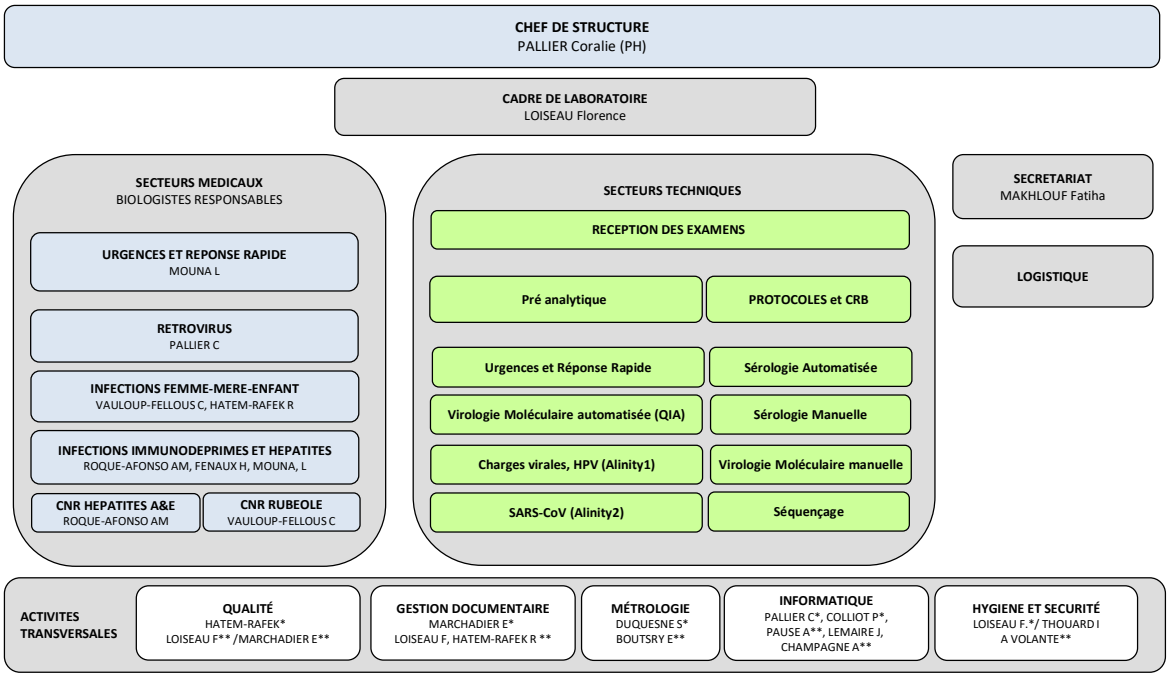
- **Ressources humaines :** Etat des emplois affectés au CNR

L'équipe dédiée au CNR pour l'activité VHA est constituée de 2 biologistes (0.5 ETP), 1 ingénieur (1 ETP) et 1 technicien (0.5 ETP). Le Pr Anne Marie Roque-Afonso (PU-PH) coordonne le CNR VHA.

Nom	ETP	Qualification	Statut	Organisme payeur
Anne-Marie Roque-Afonso	0.4	Médecin Biologiste, Directeur du CNR Associé	PU-PH	APHP
Honorine FENAUX	0.1	Médecin Biologiste, Directeur adjoint	PH	APHP
Amal CHAGOURI	1	Ingénieur d'études	Ingénieur	CNR
Marie-Pierre SOUTIERE	0.5	Technicien	TLM	CNR

Le CNR est intégré au service de Virologie (LBM des Hôpitaux universitaires Paris Sud, accréditation ISO 15189).
En complément de l'équipe dédiée au CNR, l'organisation ci-dessous permet l'implication d'autres personnels en fonction des projets et des activités du CNR, notamment pour la gestion des biothèques.

- **Organigramme du laboratoire de virologie du GHU Paris Saclay :**



*Titulaire ; **Suppléant

1.3 Locaux et équipements

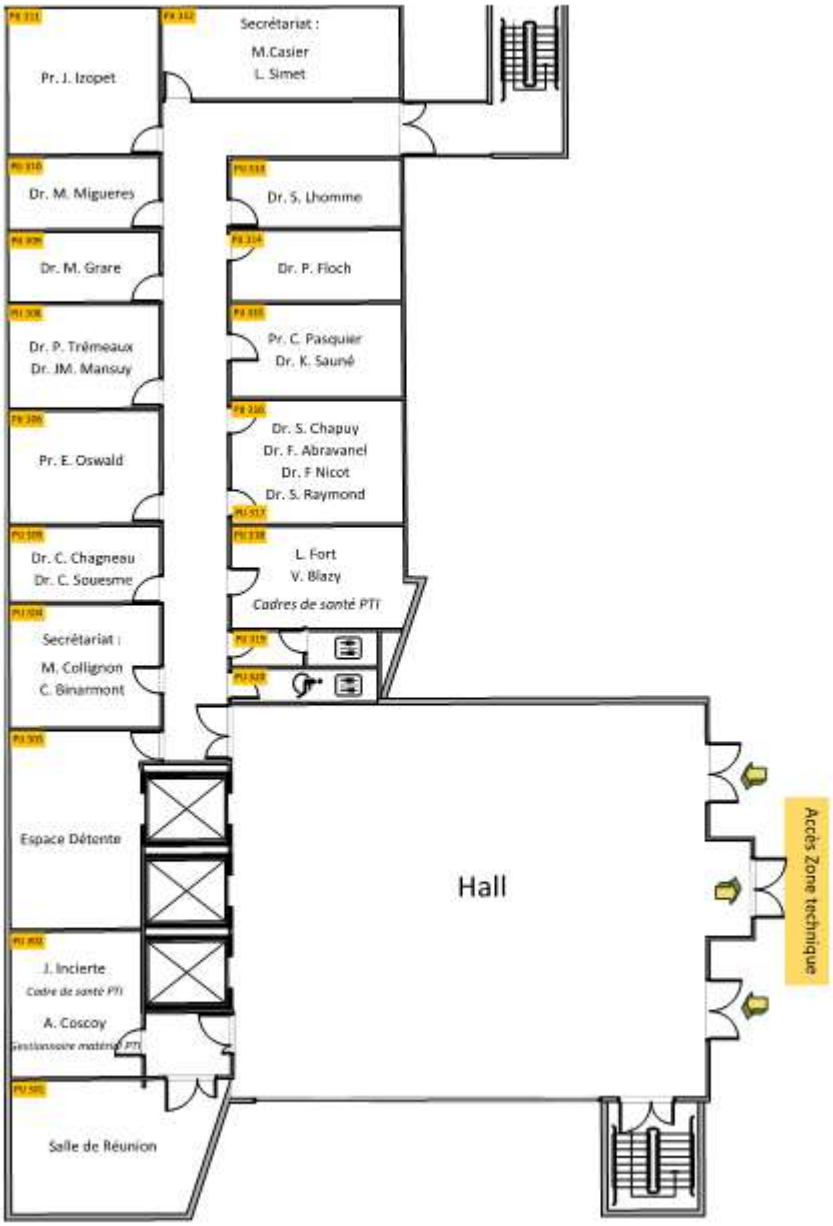
Laboratoire de Virologie du CHU de Toulouse

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.

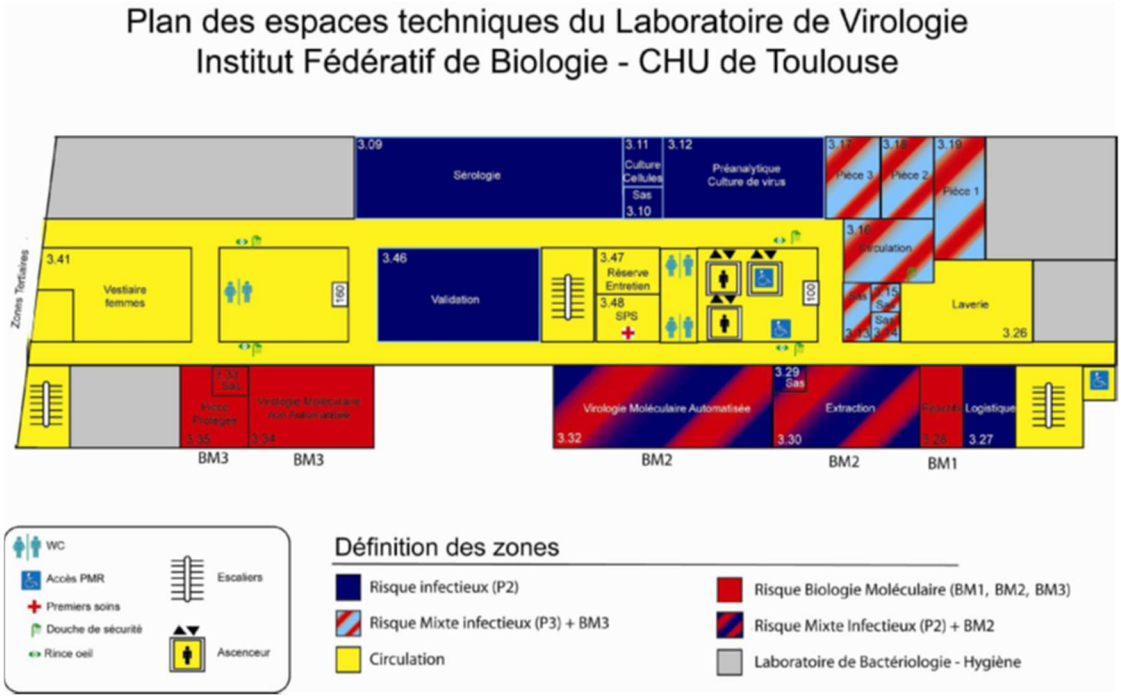
Le laboratoire est ouvert tous les jours 24h/24h.
Le laboratoire comporte des espaces tertiaires et 3 plateaux techniques :

- sérologie
- virologie moléculaire
- culture de virus en laboratoires L2 et L3

Plan des espaces tertiaires du laboratoire de Virologie
Institut Fédératif de Biologie – CHU de Toulouse



C



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 : MagnaPure 96, Altostar AM16 et MGI SP960.
- Thermocycleurs 1 GenAmp PCR system 9700 (Applied Biosystems) ; 6 Mastercycler Nexus (Eppendorf) ; 3 Veriti Thermal Cycler (Applied Biosystems)
- Appareils de PCR en temps réel : 2 Light Cycler 2 (Roche) , 4 Light Cycler 480 (Roche) ; 2 QuantStudio 5 (Thermofisher) ; 7 CFX 96 (Biorad)
- Séquenceurs automatiques d'acides nucléiques : 1 séquenceur conventionnel, 3500 XL 24 capillaires (Applied Biosystems) et 1 séquenceur NGS 3ème génération Sequel IIe (Pacific Biosciences). Accès à des séquenceurs NGS 2ème génération Illumina (NextSeq et Novaseq, Life Technologies) et NGS 3ème génération Oxford Nanopores).
- Robot de distribution : 1 instrument Hamilton
- Gestionnaire de microplaques ELISA
- Système Luminex
- Laboratoire de sécurité L3 avec ultracentrifugeuse et luminomètre

Le laboratoire dispose d'un accès direct aux différents plateaux techniques d'INFINITY, centre de recherche Inserm UMR1291/CNRS UMR5051 :

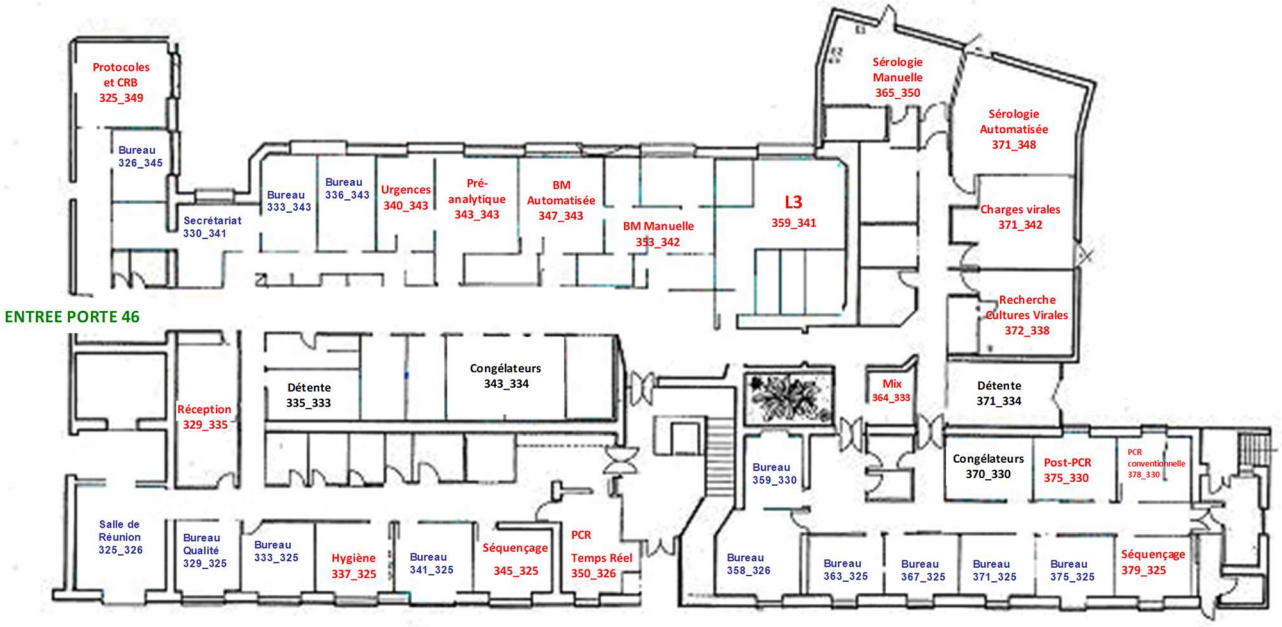
- cytométrie en flux
- imagerie cellulaire
- génomique / transcriptomique
- immunomonitoring

Laboratoire de Virologie du GHU Paris Saclay

Le laboratoire de virologie d'une surface de près de 500m^2 est situé au RCH du bâtiment Leriche, organisé autour d'une réception dédiée à la virologie, de secteurs techniques (Préanalytique, Protocoles et Centre de Ressources Biologiques, Urgences et réponse rapide, Sérologies manuelle et automatisée, Biologie moléculaire Manuelle et automatisée et Séquençage). Il est équipé d'un laboratoire L3, de 3 chambres froides, et de salles climatisées accueillant les congélateurs, dont ceux du CRB. Les bureaux sont intégrés dans cette organisation.

Le laboratoire est ouvert 6 jours /7 de 8h30 à 18h.

Plan du laboratoire



Les principaux équipements sont listés ci-dessous

- Congélateurs et enceintes froides avec surveillance centralisée des températures (Sirius, JRI)
- Automates d'immunoanalyse : Vidas (Biomérieux), Liaison XL (Diasorin), Cobas e6000 (Roche), IFlash (Orgentec)
- Automates d'extraction d'acides nucléiques : QiaSymphony (Qiagen), EasyMag et eMag (Biomérieux)
- Appareils de PCR en temps réel (7500, QuantStudio, RotorGeneQ) et thermocycleurs conventionnels
- Séquenceurs automatiques d'acides nucléiques : séquenceur capillaires SeqStudio (Applied Biosystems)
- Laboratoire L3 équipé d'1 ultracentrifugeuse Beckman

L'équipe de virologie a également un accès aux séquenceurs NGS de la plateforme de génétique somatique MiSeq et NextSeq (Illumina). L'aspect bioinformatique est assuré par l'équipe MOABI au siège de l'APHP.
Nous disposons d'un accès direct aux plateformes de l'IAL André Lwoff (UMS 33), sur Paul Brousse : cytométrie en flux, imagerie cellulaire, microscopie électronique et bioinformatique, notamment.

1.4 Collections de matériel biologique

Laboratoire de Virologie du CHU de Toulouse

Des collections de souches et antigènes de référence ont été constituées (n° DC-2015-2450) et stockés selon les règles du CRB du CHU de Toulouse (autorisation initiale AC-2015-2518 puis AC-2021-4822) :

- collection de plus de 4000 sérums ou selles contenant du VHE génotypé.
- collection de surnageants de culture de souches cliniques (3f et 3c).

Laboratoire de Virologie du GHU Paris Saclay

Les échantillons issus de l'activité du CNR VHA sont requalifiés pour la recherche et conservés au CRB Paris Saclay après caractérisation virologique au CNR. Il s'agit de sérums (volume > 500 µl) ou de selles contenant de l'ARN VHA dont la souche a été typée et de sérums présentant des IgM VHA d'activation polyclonale (ARN négatif et avidité IgG >70%). Le CRB Paris-Saclay est certifié AFNOR selon la norme NF S96-900 depuis 2011 pour des activités de réception préparation, conservation et mise à disposition (MAD) des ressources biologiques. Les collections (tissus, fluides Acides Nucléiques), dont la collection CNR VHA, sont déclarées au ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation (Dernière mise à jour CODECOH du CRB N° DC-2019-3686).
Le site internet du CRB (https://hopital-bicetre.aphp.fr/crb/) informe les professionnels de la possibilité d'accéder à des échantillons biologiques. La demande d'échantillons peut se faire par mail (crb.paris-saclay@aphp.fr). Le demandeur doit remplir un formulaire. Cette demande est examinée par le COPIL. En cas de faisabilité, un devis est émis auprès du demandeur et une convention ou un MTA (material transfert agreement) est rédigé et signé.

1.5 Démarche qualité du laboratoire

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.

Laboratoire de Virologie du GHU Paris Saclay

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). Les examens effectués au sein du CNR des hépatites à transmission entérique appartiennent à deux lignes de portée MG01 et VB01. Le laboratoire est déjà accrédité pour ces deux lignes en portée A, l'extension en portée B est prévue courant 2022. Il s'engage également à ouvrir en accréditation les lignes MG05 et VB04 auxquelles appartiennent les examens syndromiques et les analyses NGS effectués

- MG01 : Accréditée en portée A (Sérologies VHA IgM, VHA IgG Ac Totaux, IgM VHE). Rajout prévu en portée A (IgG VHE). Extension prévue en portée B (Avidité IgG VHA)
- VB01 : Accréditée en portée A (PCR VHE). Extension prévue en portée B (PCR VHA, Génotypage VHA/VHE en Sanger)

L'organisation du système de management de la qualité se décline en approche processus/sous-processus, identifiés sur la cartographie des processus :

- Processus Management (M1 Stratégie et organisation, M2 Amélioration, M3 Système documentaire)
- Processus Réalisation (R1 Pré-analytique, R2 Analytique, R3 Post-analytique)
- Processus Support (S1 Ressources humaines, S2 Matériels, réactifs et consommables, S3 Exigences en matière de locaux, S4 Système d'information)

Les risques associés à chaque processus sont identifiés, hiérarchisés ; des actions d'amélioration prioritaires peuvent être identifiés, au regard du niveau de maîtrise du risque. L'évaluation de l'efficacité, de la pertinence et de la maturité

des processus est réalisée lors d'une Revue annuelle : pour les sous-processus de réalisation, elle est assurée au sein de chaque structure interne. Celles des sous-processus management et support sont faites de manière transversale au sein du LBM. La gestion documentaire, le suivi des non-conformités et les actions d'amélioration continue sont réalisées grâce au logiciel Kalilab.

Les examens effectués dans le cadre du CNR et les préconisations à l'usage des professionnels de santé sont inclus dans le guide des examens du LBM VISKALI : https://hups.manuelprelevement.fr/GHT/hups/. L'ensemble des exigences pré-analytiques sont précisé ainsi que les documents indispensables à la bonne réalisation des explorations biologiques (Nature de prélèvement, conditions d'acheminement, délai de rendu des résultats, délai d'ajout d'examen et cotations, feuille de demande et fiches de renseignements cliniques).

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 associé pour la Rubéole, au sein du CNR Rougeole Oreillons Rubéole. Au titre de cette activité, le laboratoire est accrédité en tant que laboratoire National OMS pour la Rubéole depuis Février 2014.

Démarche commune

Les deux laboratoires du CNR pratiquent depuis 2012 des échanges inter-laboratoire pour des marqueurs pour lesquels il n'existe pas d'organisation d'évaluation externe de la qualité pour le génotypage du VHE.

2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

2.1 Liste des techniques de référence

Laboratoire de Virologie du CHU de Toulouse

Les techniques sérologiques et les techniques de quantification et de typage de l'ARN VHE sont accréditées COFRAC selon la norme ISO 15189.
Le CNR VHE est équipé d'un séquenceur automatique (Sanger) et d'un instrument NGS de 3ème génération (long fragments), Sequel IIe (Pacific Biosciences). Le laboratoire dispose également d'un accès à du séquençage très haut débit (Novaseq 6000, Illumina) sur la plateforme génomique/bio-informatique Get-PlaGe (INRAE) et à du séquençage rapide sur Minion (Oxford Nanopore) en collaboration avec l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
Les analyses bioinformatiques sont réalisées par les deux bioinformaticiens du laboratoire en lien avec la cellule bioinformatique du pôle biologie (5 bioinformaticiens) permettant le calcul, le stockage et l'archivage.
Le séquençage est utilisé dans le cadre d'investigation de cas groupés ou d'enquêtes transfusionnelles (22 enquêtes réalisées en 2019-2020) et dans le cadre de la surveillance des souches circulant chez les patients symptomatiques ARN VHE positifs ou chez les donneurs de sang.

Les tests sérologiques sont les suivants :
- Test de détection des anticorps IgM et IgG anti-VHE par EIA (Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co, China) (Mansuy et al, Emerg Infec Dis, 2011 ; Abravanel et al, J Clin Virol 2013) et technique Liaison Murex anti-HEV IgG et IgM (Abravanel et al, Viruses 2022).
- Etude de l'avidité des IgG VHE (par adaptation de la technique EIA IgG Wantai)
- Titrage des IgG anti-VHE à l'aide du standard international NIBSC 95/584 (par adaptation de la technique IgG Wantai) (Abravanel et al, J Infect Dis 2014) et technique Liaison Murex IgG anti-VHE.
- Détection de l'antigène de capside du VHE par EIA sandwich (Trémeaux et al, J Clin Virol, 2016)

Les tests moléculaires sont les suivants :
- Détection et quantification du génome viral : RT-PCR en temps réel développée au laboratoire ciblant la région ORF3 du génome (Abravanel et al, J Clin Microbiol, 2012) et technique commercialisée Altona (Abravanel et al, J Clin Microbiol, 2013, Sottil et al, J Virol Methods, 2024)
- Caractérisation des souches:
  - Séquençage et analyse phylogénétique de la région ORF2 ou ORF1 (Legrand-Abravanel et al, Emerg Infec Dis, 2009).
  - Séquençage de génomes complets (Legrand-Abravanel et al, Emerg Infect Dis, 2009 ; Izopet et al, Emerg Infect, Dis 2012, Nicot et al, Rev Med Virol 2018, Nicot et al, Front Microbiol 2020).
  - Séquençage de la polymérase virale pour caractériser l'impact des mutations du génome sur l'efficacité du traitement par ribavirine (Kamar et al, Clinical Infect Dis 2019).
- Analyse des quasi-espèces par clonage et séquençage des variants ou séquençage haut débit (Kamar et al, Am J Transplant, 2010 ; Lhomme et al, J Virol 2012, Lhomme et al, J Infect Dis 2014 ; Lhomme et al, Antimicrobiol Agent and Chemother 2015, Abravanel et al, Vaccines 2021)
- Le CNR VHE a développé une technique de détection et de séquençage de l'ARN du VHE du rat génotype HEV-*C* (Parraud, Front Med 2021) (Technique non accréditée)

Des techniques de culture cellulaire du VHE ont été développés sur les lignées hépatocytaires PLC/PRF-5 et HepG2/C3A ainsi que sur la lignée pulmonaire A549 (Lhomme et al, J Virol 2012). Des lignées hépatocytaires polarisées (Capelli et al, J Virol 2019) et des cultures sur entérocytes primaires ou explants intestinaux (Marion et al, Gut, 2020) sont également utilisées.
Plusieurs souches cliniques de génotype 1, 3f et 3c ont été adaptées sur ces systèmes.

Base de données de séquences
Les séquences brutes obtenues ont été déposées dans deux bases de données fermées (celle du LBM du CHU de Toulouse et HEV Net, base de données internationale RIVM, Bilthoven, Pays-Bas). Les séquences utilisées pour les articles scientifiques ont été déposées dans GenBank.
Le laboratoire a contribué à un travail collectif international visant à établir un panel de séquences de référence afin de faciliter le génotypage des souches et les études d'épidémiologie moléculaire (Smith et al, J Gen Virol, 2020).

Laboratoire de Virologie du GHU Paris Saclay

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

Détection et quantification du génome viral
- Adaptation à la quantification du test Altostar HAV RT-PCR kit (Altona), par utilisation du standard international (3rd WHO International Standard for Hepatitis A Virus VL For Nucleic Acid Amplification Techniques, NIBSC code: 15/276)

Caractérisation des souches
- RT-PCR de la région VP1-2A (500 nucléotides) permettant le génotypage par séquençage sanger et analyse phylogénétique de la région VP1/2A
- Séquençage du génome complet par NGS sur MiSeq après enrichissement par hybrid-capture ou PCR multiplex

Culture cellulaire
- Lignées fibroblastiques FRh-K4 et hépatocytaires HepG2. La souche cytopathique HM175-18f et plusieurs souches cliniques sont cultivables sur ces systèmes.

Base de données de séquences
La Base de données de séquences VHA est gérée par le logiciel Bionumerics (>2500 séquences génotypées et annotées sur l'origine géographique et certains facteurs de risque). Bionumérics permet le croisement rapide des données en cas d'alerte transfrontalière, par échange avec nos correspondants européens.

2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR

- Tests sérologiques commercialisés
- Tests moléculaires commercialisés