

RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITE 2025

CNR Virus des hépatites B, C et Delta



	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire Coordonnateur	AP-HP – Hôpitaux Universitaires Henri Mondor	Stéphane CHEVALIEZ
Laboratoire Associé	AP-HP – Hôpitaux Universitaires de Paris Seine-Saint Denis	Ségolène BRICHLER

Résumé analytique.....	4
Faits marquants.....	4
Executive summary	5
Highlights 5	
1. Missions et organisation du CNR	6
Organigramme	6
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 trousse.....	8
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires	18
2.4 Collections de matériel biologique	18
2.5 Activités d'expertises	21
2.6 Activités de séquençage	23
3. Activités de surveillance	30
3.1 Description du réseau de partenaires.....	30
3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections	31
3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux.....	47
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux.....	49
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	49
4. Alertes	51
5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil ____	55
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé	55
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires	56
5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...).....	56
6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR ____	57
6.1 Activités de recherche en cours lors de l'année 2025, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR.....	57
6.2 Liste des publications et communications de l'année 2025, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR.....	71
7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux	75
8. Programme d'activité pour les années suivantes	76
1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR	81
1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés	81
1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés	82
1.3 Locaux et équipements.....	82

1.4 Collections de matériel biologique	87
1.5 Démarche qualité du laboratoire.....	89
2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR.....	90
2.1 Liste des techniques de référence.....	90
2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR.....	91
3. Annexe 3 : Autres informations (non destinées à être rendues publiques).....	92
3.1 Permanence du CNR	92
3.2 Autorisations MOT	92
3.3 Autorisations d'exercer la biologie médicale.....	94
3.4 Résultats de recherches non encore publiés ou sous embargo	94
3.5 Difficultés rencontrées par le CNR au cours de l'année 2025, y compris en termes de mise à disposition de la subvention versée par Santé publique France	94
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.....	94
3.7 Autres remarques à destination du comité des CNR.....	94

RESUME ANALYTIQUE

Faits marquants

Le Centre National de Référence (CNR) virus des hépatites B, C et delta jou un rôle central face à un enjeu majeur de santé publique : les hépatites virales chroniques touchent plus de 300 millions de personnes dans le monde, avec un risque élevé de cirrhose, de cancer du foie et de transmission persistante. Dans ce contexte, les axes prioritaires du CNR reposent sur l'amélioration du dépistage, du diagnostic, de la surveillance virologique et de l'expertise auprès des professionnels et autorités sanitaires.

En 2025, les activités du CNR se sont articulées autour de trois missions clés : expertise diagnostique, surveillance épidémiologique et innovation technologique. Parmi les faits marquants, l'évaluation de nouvelles plateformes diagnostiques (notamment Dxl 9000 Access Analyzer) a démontré d'excellentes performances en termes de sensibilité et spécificité pour le dépistage des hépatites B et C, renforçant la fiabilité du diagnostic en pratique clinique. De même, les tests de quantification de l'ARN du virus delta ont montré une bonne corrélation inter-plateformes, malgré des limites pour la détection des faibles charges virales.

L'année a été également marquée par le développement d'approches innovantes facilitant l'accès au dépistage, comme l'utilisation du sang séché sur papier buvard (DBS), particulièrement adaptée aux populations vulnérables et aux contextes à ressources limitées. Par ailleurs, un test rapide de détection de l'AglHBcr a montré des performances élevées, ouvrant des perspectives pour une prise en charge simplifiée.

En matière de surveillance, l'activité a augmenté, avec plus de 1 500 examens réalisés et une collecte importante d'échantillons biologiques. Le CNR a également renforcé son rôle de coordination nationale *via* des contrôles de qualité et des collaborations avec de nombreux laboratoires.

Enfin, des avancées de séquençage (technologie Nanopore) et en recherche (test d'infection récente du VHC) illustrent la contribution du CNR à l'innovation. Ces résultats renforcent sa capacité à répondre aux objectifs d'élimination des hépatites virales.

EXECUTIVE SUMMARY

Highlights

The National Reference Center (NRC) for hepatitis B, C, and delta viruses plays a key role in addressing a major public health challenge. Chronic viral hepatitis affects over 300 million people worldwide, leading to significant risks of cirrhosis, liver cancer, and ongoing transmission. The NRC's main priorities are improving screening and diagnosis, conducting virological surveillance, and providing expertise to healthcare professionals and public health authorities.

In 2025, the NRC structured its activities around three core missions: diagnostic expertise, epidemiological surveillance, and technological innovation. Key highlights included the evaluation of new diagnostic platforms, particularly the Dxl 9000 Access Analyzer, which demonstrated excellent sensitivity and specificity for hepatitis B and C screening. This strengthened the reliability of diagnostics in clinical practice. Similarly, assays for quantifying hepatitis delta virus RNA showed strong inter-platform correlation, though limitations were noted for low HDV RNA levels.

The year was also marked by the development of innovative approaches to expand access to screening, such as the use of dried blood spots (DBS), which are especially suitable for vulnerable populations and low-resource settings. Additionally, a rapid test for detecting HBcrAg demonstrated high performance, offering promising prospects for simplified patient management.

Surveillance activity increased significantly, with over 1,500 tests performed and substantial biological sample collection. The NRC strengthened its national coordination role through quality control programs and collaborations with numerous laboratories.

Finally, advances in sequencing technologies (notably Nanopore) and research initiatives (such as the development of a recent infection test for HCV) highlight the NRC's contributions to innovation. These achievements enhance the NRC's capacity to support the global goal of eliminating viral hepatitis.

1. Missions et organisation du CNR

Organigramme

Le Centre National de Référence Virus des Hépatites B, C et delta est structuré autour d'un laboratoire coordonnateur (Département Prévention, Diagnostic, Traitement des infections – Hôpitaux Universitaires Henri Mondor – Créteil – Responsable : professeur Stéphane Chevaliez) et d'un laboratoire associé (Laboratoire de Microbiologie Clinique – Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis – Responsable : docteure Ségolène Brichler) (**Figure 1**).

Au cours de l'année écoulée, plusieurs évolutions sont intervenues :

- . Mesdames Marlène Dejean et Seda Hayvali ont été recrutées respectivement en janvier et février 2026, en remplacement de Mesdames Olivia Garrigou et Valérie Ortonne. L'arrivée prochaine de Madame Céline Aubenque est également prévue en remplacement de Madame Delphine Rosse ;
- . Monsieur Richard Dizon a été recruté pour une durée de 12 mois afin de réaliser les analyses virologiques dans le cadre de l'étude BaroTest du Baromètre de Santé publique France 2026 ;
- . Monsieur Arnaud Ly a quitté les Hôpitaux Universitaires Henri Mondor ; Un nouvel bio-informaticien est en cours de recrutement ;
- . Le docteur Emmanuel Gordien a fait valoir ses droits à la retraite en septembre 2025 ;
- . Madame Nadou TAGODOE a été recrutée en contrat d'apprentissage au sein du laboratoire associé.

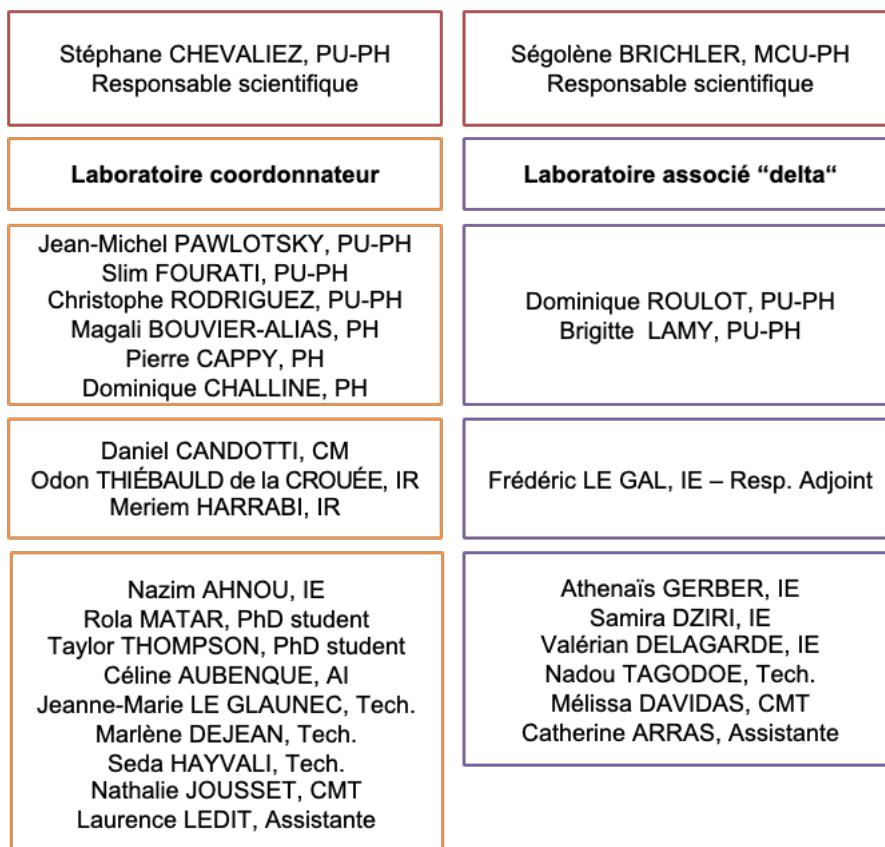


Figure 1 : Organigramme du CNR Virus des Hépatites B, C et delta.

Mission et Organisation

Aucun changement dans l'organisation des laboratoires, coordonnateur et associé, n'est intervenu au cours de l'année 2025.

Démarche Qualité

Au sein des Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, la dernière visite d'évaluation du COFRAC selon la norme ISO 15189 s'est déroulée en décembre 2024. À cette occasion, l'ensemble du secteur de sérologie infectieuse a été audité. Aucun écart, qu'il soit critique ou non critique, n'a été relevé, comme en atteste l'Attestation d'Accréditation n°8-3372 révision 15.

Au sein des Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, deux visites du COFRAC ont été réalisées :

- En janvier 2025, la visite a porté à la fois sur les lignes de sérologie infectieuse et de biologie moléculaire. L'automate de sérologie infectieuse LIAISON XL, installé depuis janvier 2024 sur le plateau technique automatisé du laboratoire au sein d'une chaîne robotisée, a été audité dans ce cadre. Aucun écart, critique ou non critique, n'a été relevé dans ces deux secteurs par l'auditeur technique.
- En novembre 2025, la visite a permis l'ouverture de l'ensemble des lignes de portée non ouvertes au sein du laboratoire.

Au 31 décembre 2025, l'intégralité des lignes de portée était désormais ouverte.

2. Activités d'expertise

L'activité d'expertise a essentiellement consisté en (i) l'évaluation analytique et clinique de tests pour la détection des marqueurs sérologiques des hépatites B et C ; (ii) la détection et la quantification de l'ARN du VHD ; (iii) la détection des marqueurs virologiques du VHD à partir de spot de sang séché sur papier buvard ; (iv) la mise au point d'un test d'infection récente (TIR) pour le VHC.

2.1 Evolution des techniques

Il n'y a pas eu de modifications majeures des techniques au cours de l'année 2025. La trousse moléculaire pour la détection et la quantification de l'ARN du VHD (EurobioPlex HDV RT-PCR EBX-071) est toujours en cours d'implémentation au laboratoire de virologie de l'hôpital Henri Mondor car des analyses supplémentaires ont été requises (voir travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse).

La technologie de séquençage Oxford Nanopore Technologies (GridION) pour l'analyse des génomes complets du VHB, VHC et VHD est en cours de développement (voir projets de recherche). À l'issue de ces travaux, le CNR associé établira un rapport de faisabilité technique et économique afin d'identifier la solution la plus adaptée pour les activités de surveillance épidémiologique. Ce travail aura pour objectif d'évaluer la pertinence du remplacement de la technologie de séquençage Sanger par des approches de séquençage haut débit de type Nanopore pour le VHD, en tenant compte des performances analytiques, des coûts, des délais et des contraintes opérationnelles.

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse

Le développement, la standardisation et l'évaluation des performances analytiques et cliniques et des indications des tests et des nouvelles technologies virologiques à visée diagnostiques et de suivi thérapeutique des hépatites virales chroniques ont donné lieu à des études (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Plateformes et trousse évaluées en 2025.

Plateforme/trousse	Application(s)	Fabricant
Dxl 9000 Access Analyzer	Détection des marqueurs sérologiques du VHB (AgHBs, anti-HBc total et IgM et anti-HBs) et du VHC (anti-VHC)	Beckman Coulter
EurobioPlex HDV RT-qPCR (EBX-071)	Quantification de l'ARN du VHD à partir de sérum/plasma sur les plateformes ELITE InGenius System et EMAG/QuantStudio 5	Eurobio Scientific
Test rapide ESPLINE™	Détection du marqueur composite AgHBcr	Fujirebio Inc
Test d'infection récente (TIR) du VHC	Évaluation de l'avidité des anticorps du VHC	-
MinION	Séquençage du génome du VHD	Oxford Nanopore Technologies

Performances de la plateforme Dxl 9000 Access Analyzer pour la détection (voire la quantification) des marqueurs sérologiques du VHB et du VHC. Les hépatites virales constituent un enjeu majeur de santé publique, avec plus de 300 millions de porteurs chroniques dans le monde. Le dépistage de l'infection par le VHB repose sur la détection de trois marqueurs sérologiques : l'AgHBs, les anticorps HBc totaux et HBs. En cas de suspicion d'hépatite aiguë, la recherche des IgM anti-HBc est recommandée. Le dépistage de l'infection par le VHC s'appuie sur la détection des anticorps totaux du VHC (anti-VHC) à l'aide d'un test de 3^{ème} ou 4^{ème} génération, suivie, en cas de positivité, par la détection de l'ARN VHC afin de confirmer une infection active (critère essentiel pour l'initiation

d'un traitement antiviral). Les plateformes automatisées basées sur la chimiluminescence (CLIA ou CMIA) sont aujourd'hui largement utilisées dans les laboratoires de biologie médicale. Elles offrent une sensibilité et une spécificité élevées, des délais d'analyse courts (30 à 40 minutes), grâce à une acquisition rapide du signal et des temps d'incubation réduits. Les performances du système Dxl 900 Access Analyzer (Beckman Coulter Inc., Californie, États Unis) ont été évaluées pour la détection des marqueurs sérologiques du VHB et VHC, à partir d'un large panel d'échantillons (plasma et sérum) provenant de sujets infectés ou non. Au total, plus de 900 échantillons cliniques, ainsi que des panels de séroconversion, ont été analysés et les résultats comparés à deux systèmes, VITROS ECiQ (QuidelOrtho, San Diego, États Unis) et Alinity i (Abbott, Des Plaines, États Unis). Concernant le VHC, l'analyse de panels de séroconversion a montré une détection légèrement plus tardive avec le test Access anti-HCV, avec un délai moyen d'environ 2,25 jours par rapport au test Alinity i Anti-HCV. Une centaine d'échantillons appariés de plasma et de sérum ont été analysés sur la plateforme Dxl 9000 Access pour la détection de l'AgHBs, des anticorps HBc totaux et des anticorps VHC. La concordance entre les matrices plasma et sérum variait entre 96 et 100% (**Tableau 2**). Un seul échantillon sérique a été faussement négatif pour l'AgHBs avec le test Access.

Tableau 2 : Résultats selon la matrice biologique (sérum gel séparateur et plasma EDTA).

Test assay	Statut†	N	Matrix	S/CO (mean±SD)	Concordance	
					n/N	%
Access HBsAg	Negative	25	Plasma	0.14±0.06	24/25	96.0
			Serum	0.27±0.19		
	Positive	24	Plasma	7399.4±2008.5	24/24	100
			Serum	7754.4±2103.5		
Access anti-HBc Total	Negative	25	Plasma	5.00±1.3	25/25	100
			Serum	5.14±1.3		
	Positive	26	Plasma	0.06±0.12	26/26	100
			Serum	0.06±0.12		
Access anti-HCV	Negative	24	Plasma	0.06±0.05	24/24	100
			Serum	0.06±0.05		
	Positive	25	Plasma	525.2±141.6	25/25	100
			Serum	492.2±131.8		

S/CO: signal/cutoff; SD: standard deviation

†Status (negative or positive) was assessed using the VITROS ECiQ System (QuidelOrtho, San Diego, CA, USA)

Performance de la trousse Access anti-HCV. Deux cents sérums, provenant de patients hospitalisés et de sujets présumés séropositifs pour le VHC ont été testés à l'aide du test Access et des 2 comparateurs (VITROS ECi et Alinity i). Parmi les sujets séropositifs pour le VHC, 80% étaient considérés comme fortement positifs (valeur S/CO >8 ou >5 selon le comparateur). La spécificité diagnostique du test Access anti-HCV était de 97,2% (IC95% : 92,1-99,0), tandis que la sensibilité était de 96,8% (IC95% : 90,0-98,9). Les valeurs S/CO obtenues avec le test Access anti-HCV étaient corrélées avec celles obtenues à l'aide des tests VITROS ECiQ (r=0,735) et Alinity i (r=0,756). Les valeurs S/CO des 2 comparateurs étaient fortement corrélés, avec un coefficient de Pearson de 0,907 (**Figure 2**).

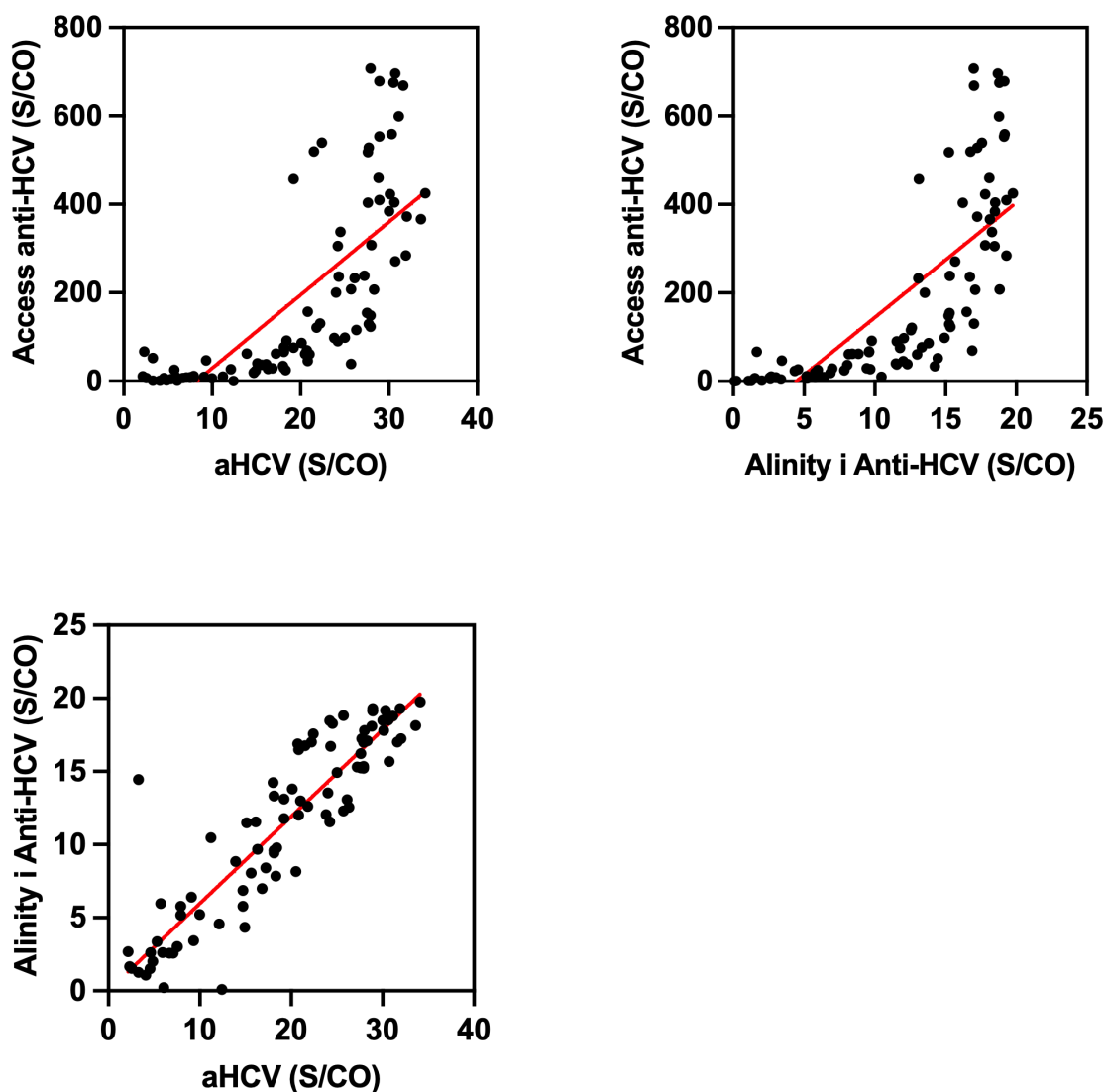


Figure 2 : Corrélations entre les valeurs S/CO des anticorps VHC mesurées par les tests Access anti-HCV (Beckman Coulter) et aHCV (QuidelOrtho) (A) ; les tests Access anti-HCV et Alinity i Anti-HCV (Abbott) (B) ; et les tests aVHC et Alinity i Anti-HCV (C).

Performances de la trousse Access HBsAg. Deux cent cinquante-trois sérums, provenant de patients hospitalisés et de sujets présumés positifs pour l'AgHBs ont été testés à l'aide du test Access et des 2 comparateurs (VITROS ECi et Alinity i). La spécificité diagnostique du test Access HBsAg était de 100% (IC95% : 96,5-100). Seul un échantillon n'était pas détecté par les trousse Access et VITROS ECiQ. Il s'agissait d'un échantillon dont le titre de l'AgHBs était de 0,08 UI/mL avec un ADN du VHB indétectable (<10 UI/mL). Les valeurs S/CO obtenues avec le test Access HBsAg étaient corrélées avec celles obtenues à l'aide des tests VITROS ECiQ ($r=0,868$) et Alinity i ($r=0,764$) (**Figure 3**). Afin d'évaluer l'impact des mutations de la région hydrophile majeure (MHR) sur la détection de l'AgHBs, 47 échantillons collectés chez des donneurs de sang et comportant une ou plusieurs mutations ont été testés. Seul un échantillon portant une double mutation (T126N et M133I) n'était pas détecté par les trousse Access et VITROS ECiQ. Le titre de l'AgHBs était inférieur à 0,05 UI/mL. La charge virale B était indétectable (<6 UI/mL). La sensibilité diagnostique globale était de 98,6% (IC95% : 95,2-99,6).

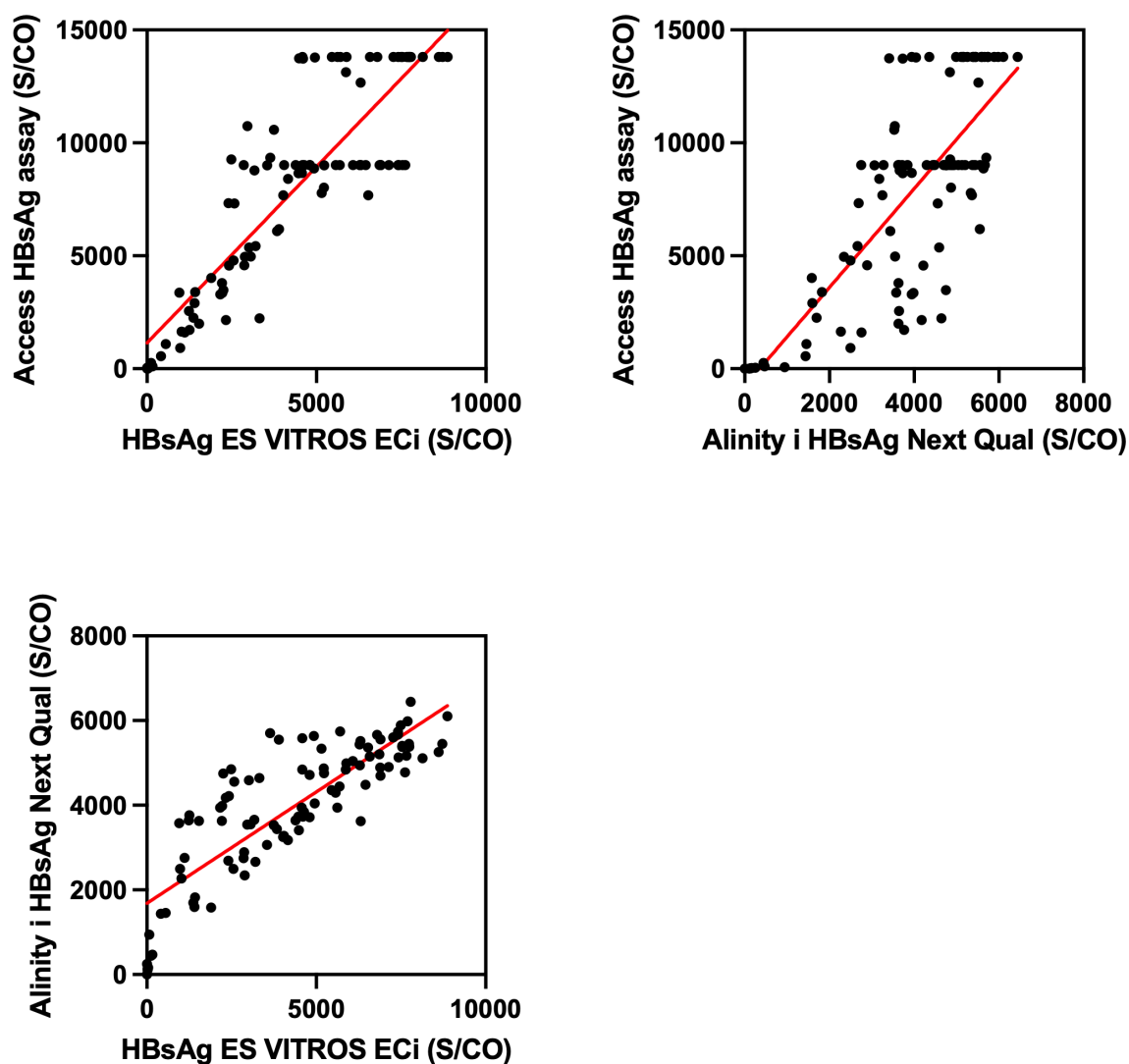


Figure 3 : Corrélations entre les valeurs S/CO de l'AgHBs mesurées par les tests Access HBsAg (Beckman Coulter) et HBsAg ES VITROS ECi (QuidelOrtho) (A) ; les tests Access HBsAg et Alinity i HBsAg Next Qual (Abbott) (B) ; et les tests HBsAg ES VITROS ECi et Alinity i HBsAg Next Qual (C).

Performances de la trousse Access anti-HBc Total et Access anti-HBc IgM. Cent soixante-quatre sérums, provenant de patients hospitalisés et de sujets présumés positifs pour les anticorps HBc, incluant 10 patients avec une infection récente ou une exacerbation aiguë d'une infection chronique (IgM anti-HBc positifs) ont été testés à l'aide du test Access et des 2 comparateurs (VITROS ECi et Alinity i). Le test Access anti-HBc Total a montré d'excellentes performances, avec une spécificité de 98% (IC95% : 89,7-99,6) et une sensibilité de 100% (IC95% : 96,4-100). De plus, tous les échantillons positifs pour les IgM anti-HBc, ont été correctement identifiés (concordance de 100%).

Performances de la trousse Access anti-HBs. Cent soixante sérums, provenant de patients hospitalisés et de sujets présumés positifs pour les anticorps HBs, ont été testés à l'aide du test Access et des 2 comparateurs (VITROS ECi et Alinity i). Parmi les sujets positifs pour les anticorps HBs, 81 échantillons étaient réactifs avec le test Access et les 2 comparateurs. Cependant, les anticorps HBs n'étaient pas détectés dans 15 échantillons supplémentaires avec le test Access et 11 avec le test VITROS ECiQ, très probablement en raison des différences de sensibilité analytique entre les tests. Le taux de concordance entre les tests Access et VITROS ECiQ était de 91,8% ; le taux de concordance entre les tests Access et Alinity i était de 84,7%. La relation entre les taux d'anticorps HBs est illustrée à la **Figure 4**. Des corrélations modérées à fortes étaient observées, avec des coefficients de Pearson de 0,835 entre les tests Access et VITROS ECiQ et de 0,732 entre les tests Access et Alinity i (**Figure 4**).

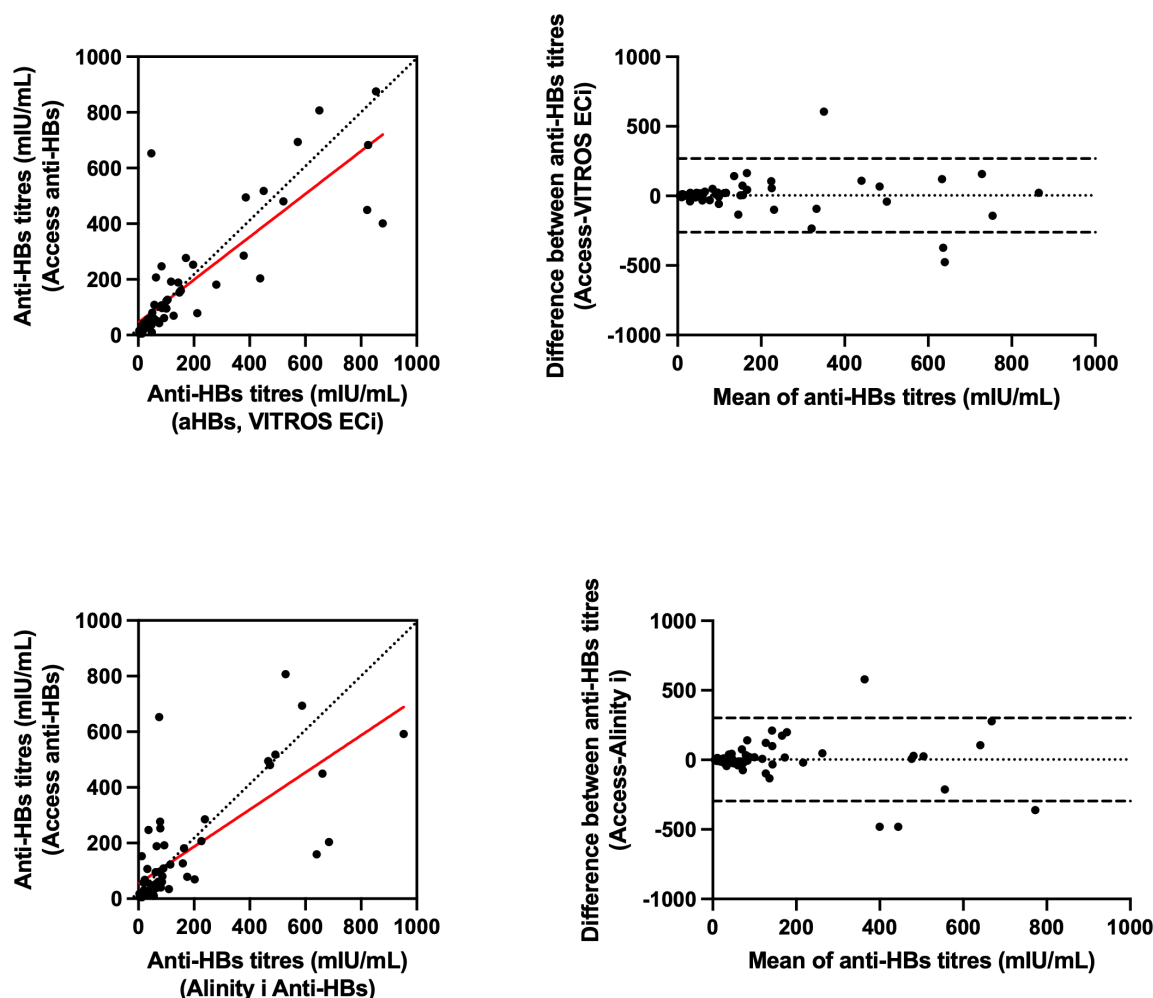


Figure 4 : Diagrammes de dispersion illustrant la corrélation des titres en anticorps HBs mesurés avec le test Access anti-HBs sur l'analyseur Dxl 9000 et les 2 comparateurs (aHBs sur le système VITROS EciQ ou Alinity i Anti-HBs sur le système Alinity i). (A) Régression linéaire des taux d'anticorps HBs mesurés par les tests Access anti-HBs et aHBs VITROS Eci (pente=0,7700 ; ordonnée à l'origine=44,68). Diagramme de Bland-Altman représentant la différence par rapport à la moyenne. Le biais était de 3,345 mUI/mL, avec des limites de concordance à 95% comprises entre -261,4 et 268,1. (B) Régression linéaire des taux d'anticorps HBs mesurés par les tests Access anti-HBs et Alinity i Anti-HBs (pente=0,6669 ; ordonnée à l'origine=53,59). Diagramme de Bland-Altman représentant la différence par rapport à la moyenne. Le biais était de 2,359 mUI/mL, avec des limites de concordance à 95% comprises entre -296,4 et 3011.

En conclusion, les tests Access sur la plateforme Dxl 9000 ont montré d'excellentes performances analytiques et cliniques pour la détection des marqueurs sérologiques du VHB et du VHC. Les tests Access sont sensibles et spécifiques. Ils montrent une bonne concordance avec les plateformes automatisées couramment utilisées, ainsi qu'une capacité fiable de détection des variants de l'AgHBs. Ces résultats soutiennent leur utilisation pour le dépistage et le diagnostic des infections par le VHB et le VHC en pratique clinique (Le Glaunec *et al.*, article soumis pour publication).

Performances de la trousse EurobioPlex EBX-071 pour la quantification de l'ARN VHD à partir de la plateforme ELITE InGenius System (ELITechGroup S.p.A., Turin, Italie). Au total, 40 porteurs chroniques de l'AgHBs et séropositifs pour le VHD ont été inclus dans cette étude. Les échantillons ont été analysés à l'aide de la trousse EurobioPlex EBX-071, et les valeurs de charge virale (ARN VHD) obtenues ont été comparées à celles obtenues au laboratoire d'Avicenne (laboratoire associé) à l'aide de la plateforme m2000_{SP}/CFX96 (Abbott et Bio-Rad). Parmi les 40 patients, 30 avaient un ARN VHD détectable et quantifiable. Les valeurs de charge virale étaient significativement corrélées ($p < 0,0001$), avec un très faible biais sur l'ensemble de l'intervalle étudié (0,01 log₁₀ UI/mL) (Figure 5).

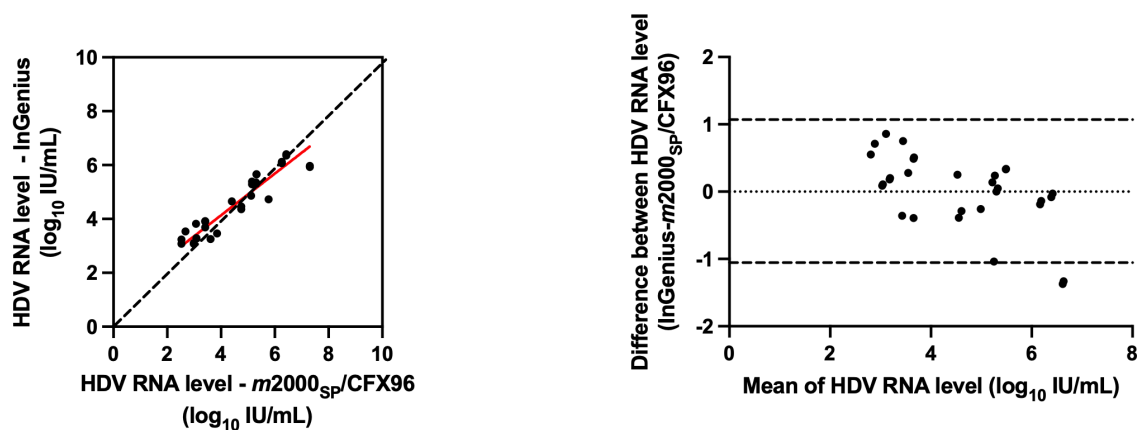


Figure 5 : Corrélation de Deming et représentation de Bland-Altman des valeurs de charges virales (ARN VHD) mesurées à l'aide de la trousse EurobioPlex EBX-071 sur les plateformes ELITe InGenius System et $m2000_{SP}/CFX96$ à partir de 30 échantillons plasmatiques.

Afin d'évaluer l'influence de la matrice biologique, les charges virales ont été mesurées sur 10 échantillons appariés de plasma et sérum. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux matrices. Les taux d'ARN VHD étaient fortement corrélés ($r=0,988$) (**Figure 6**). L'analyse de Bland-Altman montrait une différence moyenne de $0,02 \log_{10}$ IU/mL (limites de concordance à 95% : $-0,37$ à $0,42 \log_{10}$ IU/mL).

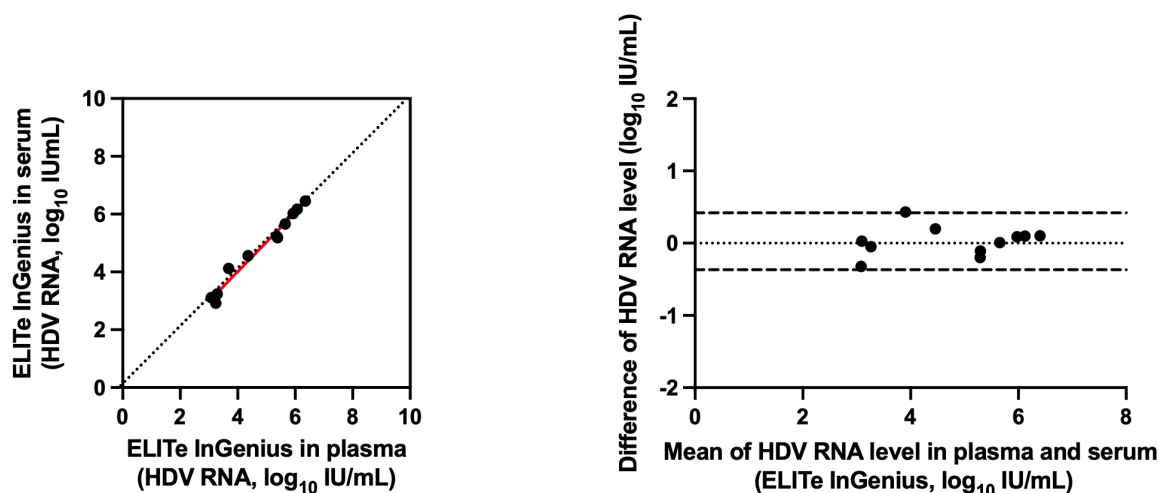


Figure 6 : Corrélation de Deming et représentation de Bland-Altman des valeurs de charges virales (ARN VHD) mesurées à l'aide de la trousse EurobioPlex EBX-071 sur la plateforme ELITe InGenius System à partir de 10 échantillons appariés de plasma et sérum.

L'évaluation de la limite de quantification a été réalisée à partir du standard international OMS (PEI code 7657/12). Les valeurs mesurées étaient inférieures aux valeurs attendues (100 UI/mL) pour l'ensemble des répliquats ($n=10$). Des analyses complémentaires ont suggéré un défaut d'amplification lié à la plateforme InGenius, observé uniquement pour les faibles charges virales delta. Le laboratoire ELITechGroup S.p.A. a été contacté à ce sujet.

Performances de la trousse EurobioPlex EBX-071 pour la quantification de l'ARN VHD à partir de la plateforme EMAG/QuantStudio 5 (bioMerieux/ThermoFisher Scientific). Cette analyse a également porté sur 40 porteurs chroniques de l'AghBs et séropositifs pour le VHD. Les résultats obtenus avec la trousse EurobioPlex EBX-071 ont été comparés à ceux du laboratoire d'Avicenne (laboratoire associé) utilisant la plateforme $m2000_{SP}/CFX96$ (Abbott et Bio-Rad). Parmi les 40 patients, 30 avaient un ARN VHD détectable et quantifiable. Une corrélation significative des charges virales a été observée ($p<0,0001$), avec un biais faible ($0,12 \log_{10}$ UI/mL) (**Figure 7**).

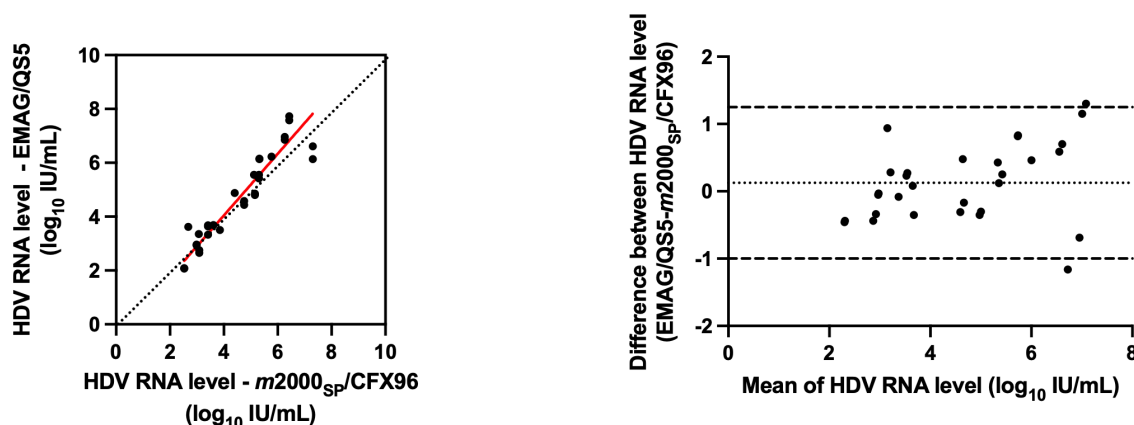


Figure 7 : Corrélation de Deming et représentation de Bland-Altman des valeurs de charges virales (ARN VHD) mesurées à l'aide de la trousse EurobioPlex EBX-071 sur les plateformes EMAG/QiantStudio 5 et $m2000_{SP}/CFX96$ à partir de 30 échantillons plasmatiques.

L'étude de l'effet de la matrice biologique, réalisée sur 10 échantillons appariés de plasma et sérum n'a montré aucune différence significative entre les deux types d'échantillons. Les charges virales étaient fortement corrélées ($r=0,987$) (**Figure 8**). L'analyse de Bland-Altman indiquait une différence moyenne de $-0,25 \log_{10} \text{ IU/mL}$ (limites de concordance à 95% : $-0,84$ à $0,35 \log_{10} \text{ IU/mL}$).

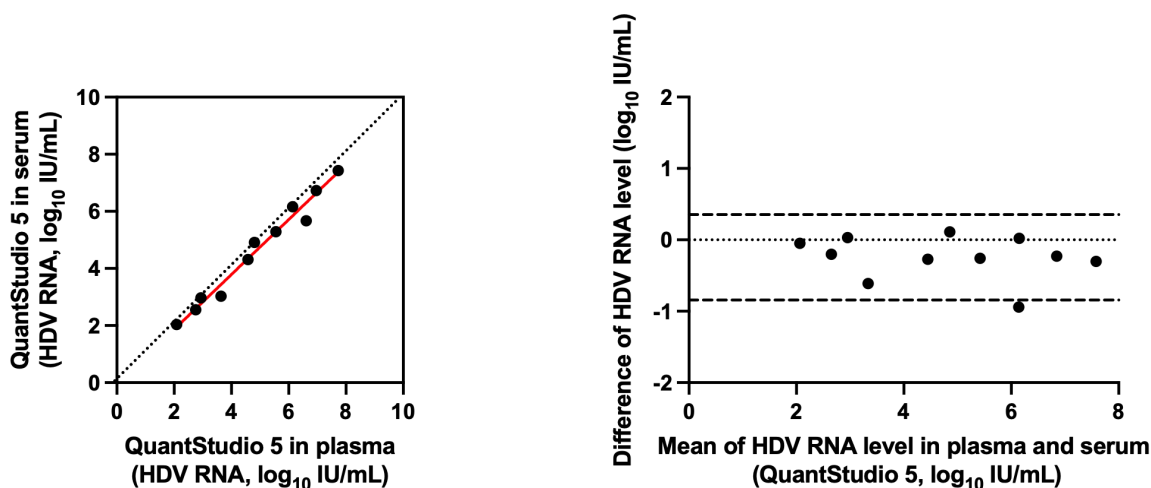


Figure 8 : Corrélation de Deming et représentation de Bland-Altman des valeurs de charges virales (ARN VHD) mesurées à l'aide de la trousse EurobioPlex EBX-071 sur la plateforme EMAG/QuantStudio 5 à partir de 10 échantillons appariés de plasma et sérum.

Enfin, l'évaluation de la limite de quantification à l'aide du standard international OMS, a montré des valeurs conformes aux valeurs attendues (100 UI/mL) pour l'ensemble des réplicats ($n=6$).

Performances du test rapide ESPLINE pour la détection du marqueur composite AgHBcr (antigène lié au core du VHB). A côté des marqueurs classiques (AgHBs, AgHBe et ADN VHB), la détection voire la quantification de l'AgHBcr pourrait présenter un intérêt dans l'histoire naturelle de l'hépatite B. Ce marqueur pourrait notamment contribuer à une meilleure classification des patients selon les différents stades du portage chronique de l'AgHBs, à la décision d'arrêt des traitements par analogues, ainsi qu'à l'évaluation de l'éligibilité au traitement. Il pourrait également jouer un rôle dans la prévention de la transmission mère-enfant (PTME) du VHB, en particulier dans les contextes où l'accès aux tests moléculaires de détection et de quantification de l'ADN du VHB est limité. L'AgHBcr est un marqueur composite facilement détectable et quantifiable à l'aide de trousses sérologiques reposant sur la chimiluminescence. Il cible trois protéines partageant une séquence amino acide commune : l'AgHBe, l'antigène de capsid du VHB (AgHBc) et une protéine précore de 22 kDa (p22cr). Le laboratoire Fujirebio Inc a développé un test de diagnostic rapide (Espline™) permettant la détection de l'AgHBcr en 30-40 minutes. Les performances diagnostiques de ce test ont été évaluées à partir de deux cohortes au Japon et en France. Parmi les 1 246 participants inclus, 516 étaient positifs pour l'AgHBs, dont 309 n'avaient jamais reçu de traitement. Les

performances du test rapide pour la détection de l'AgHBe se sont révélées très satisfaisantes, avec une sensibilité de 98,3% et une spécificité de 97,8%. Les performances étaient statistiquement supérieures à celles du tests HBe Ag&Ab ELISA DIA.PRO (Diagnostic Bioprobes srl, Italie). Chez les sujets AgHBs-positif, naïfs de traitement et présentant une charge virale élevée (ADN VHB >5,3 log₁₀ UI/mL), la sensibilité et la spécificité restaient élevées (respectivement, 98,7% et 93,1%). Le test rapide a permis de détecter l'ensemble des individus AgHBe-positif, ainsi que la majorité des individus AgHBe-négatif (9/11 ; 81,8%) ayant une charge virale élevée. Ainsi, le test rapide ESPLINE apparaît comme un outil prometteur pour identifier les sujets ayant une forte réplication virale B. Sa compatibilité avec le sang total constitue un atout majeur, facilitant son utilisation dans des contextes où l'accès aux tests moléculaires est limité, voire inexistant. Ce test pourrait ainsi contribuer au développement de stratégies simplifiées de prise en charge de l'infection par le VHB, en vue d'atteindre les objectifs d'élimination des hépatites virales fixés par l'OMS (Inoue *et al.*, article soumis pour publication).

Échantillon de sang séché (DBS) : un outil prometteur permettant un large accès au dépistage, diagnostic et au suivi thérapeutique de l'hépatite delta. L'hépatite chronique D représente la forme la plus sévère des hépatites virales. Malgré les recommandations en faveur d'un dépistage systématique des sujets AgHBs-positif, l'infection par le VHD demeure largement sous-diagnostiquée. La recherche des marqueurs virologiques du VHD est généralement réalisée à partir d'échantillons de plasma ou de sérum obtenus par ponction veineuse, une approche couteuse et difficile à mettre en œuvre dans les contextes à ressources limitées. Le prélèvement de sang avec dépôt sur papier filtre (DBS) constitue une alternative intéressante pour le dépistage, le diagnostic et le suivi des hépatites virales. L'objectif de cette étude était d'évaluer les performances des tests diagnostiques disponibles dans le commerce à partir d'échantillons de sang séché. Des échantillons de plasma et de sang total reconstitué, collectés chez des porteurs chroniques de l'AgHBs, infectés ou non par le VHD, ont été analysés pour la détection des anticorps du VHD (anti-VHD), la détection de l'ARN VHD, les taux d'AgHBs et la détermination du génotype viral. Les anticorps VHD étaient détectés de manière fiable dans les échantillons de sang total, après ajustement des seuils d'interprétation. Le test LIAISON XL murex Anti-HDV présentait une sensibilité supérieure (99,3%) à celle du test HDV Ab DIA.PRO (90,3%), tandis que les deux tests ont montré une excellente spécificité (**Figure 9**).

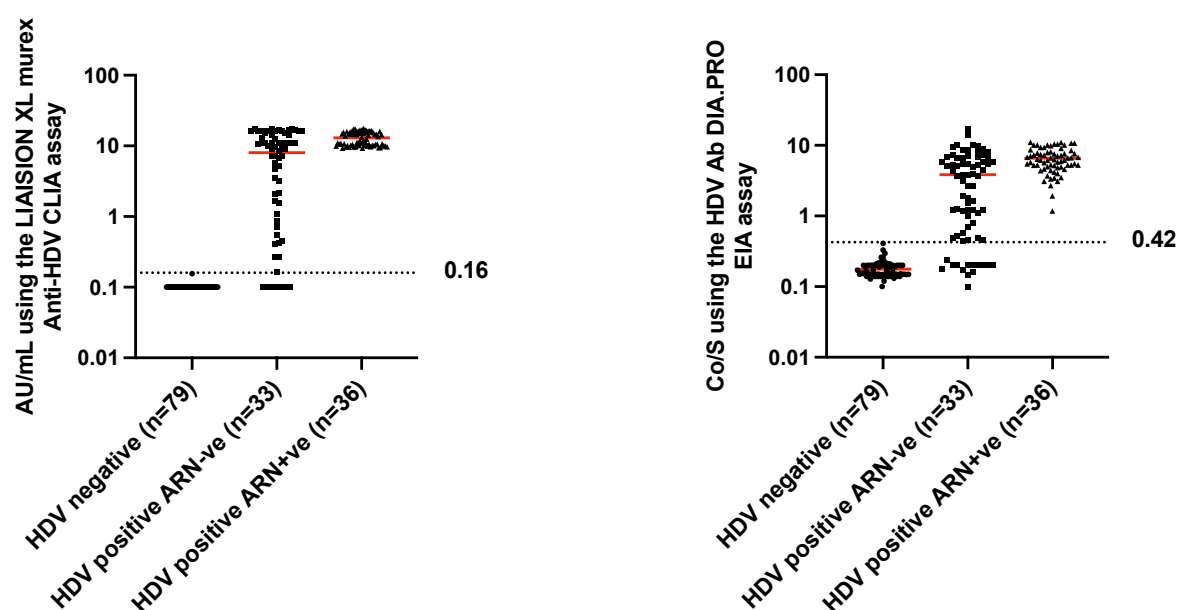


Figure 9 : Diagramme de points représentant les valeurs en AU/mL et le rapport signal/seuil obtenues à l'aide des tests CLIA (LIAISON XL murex Anti-HDV) (A) et EIA (HDV Ab DIA.PRO) (B) en fonction du statut de l'infection : HDV négatif (n=79), HDV positif et ARN négatif (n=33), et HDV positif et ARN positif (n=36).

L'ARN du VHD était quantifiable dans 86,8% des échantillons de sang séché issus de patients présentant une infection active (ARN VHD >0), bien que les valeurs soient en moyenne inférieures d'environ 1,5 log₁₀ UI/disk à celles obtenues dans le plasma (**Figure 10**).

L'AgHBs était détectable et quantifiable dans l'ensemble des échantillons de sang total, avec une forte corrélation avec les titres plasmatiques ($r=0,98$) (**Figure 11**). Le génotype viral a pu être réalisé dans 84,8% des échantillons et s'est révélé concordant avec les résultats obtenus à partir des échantillons plasmatiques. Ainsi, le prélèvement de sang sur papier filtre apparaît comme une alternative prometteuse au prélèvement veineux conventionnel pour le dépistage, le diagnostic et le suivi de l'hépatite D (Matar *et al.*, manuscrit en révision favorable).

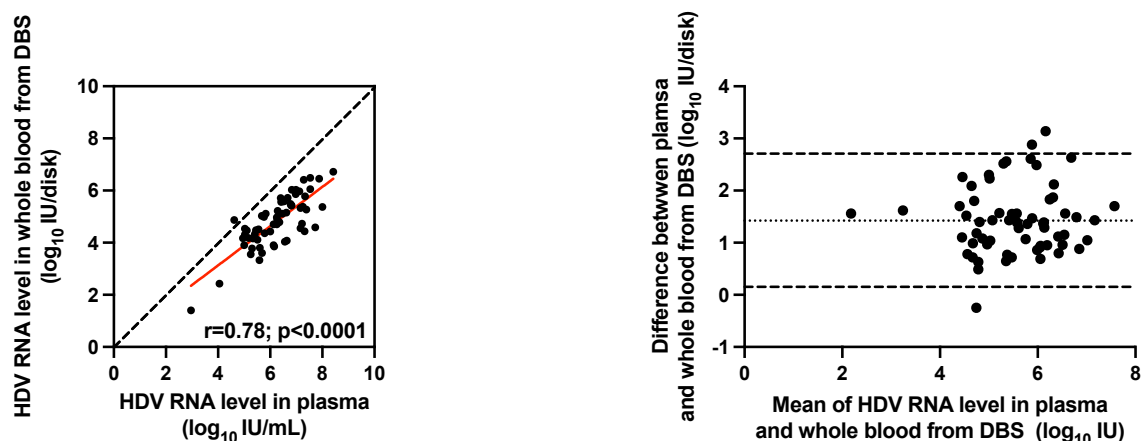


Figure 10 : Diagramme de points illustrant la corrélation entre les niveaux d'ARN VHD mesurés par le test eurobioPlex HDV qRT-PCR EBX-004 (Eurobio Scientific, Les Ulis, France) dans les échantillons de plasma et de sang total (DBS). (A) Régression linéaire des charges virales mesurées dans les échantillons de plasma et de sang total (pente=0,7524 ; ordonnée à l'origine=0,1189). (B) Diagramme de Bland-Altman illustrant la différence entre le plasma et le sang total. Le biais était de 1,4 $\log_{10}$ IU/disk avec des limites de concordance à 95% comprises entre 0,1521 et 2,708.

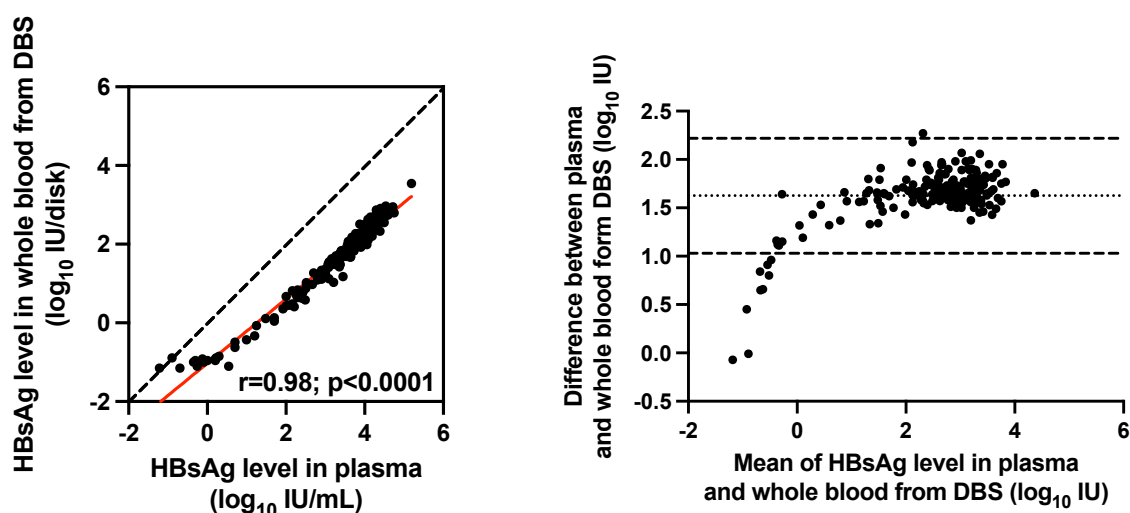


Figure 11 : Diagramme de points illustrant la corrélation entre les titres d'AgHBs mesurés par le test Alinity i HBsAg Quant (Abbott, Des Plaines, États Unis) dans les échantillons de plasma et de sang total (DBS). (A) Régression linéaire des titres d'AgHBs mesurés dans les échantillons de plasma et de sang total (pente=0,8167 ; ordonnée à l'origine=-1,028). (B) Diagramme de Bland-Altman illustrant la différence entre le plasma et le sang total. Le biais était de 1,6 $\log_{10}$ IU/disk avec des limites de concordance à 95% comprises entre 1,028 et 2,220.

Performances du système ELiTe InGenius pour la quantification de l'ADN du VHB. La mesure des taux d'ADN du VHB constitue la méthode de référence pour diagnostiquer une infection active, évaluer la gravité de la maladie et son pronostic, orienter les décisions thérapeutiques et surveiller la réponse au traitement. Les performances analytiques et cliniques du système ELiTe InGenius pour la quantification de l'ADN du VHB ont été évaluées. Au total, 377 échantillons de plasma ou de sérum ont été inclus dans cette étude. La trousse HBV ELiTe MGB a permis une quantification linéaire de l'ADN du VHB avec une grande précision. La spécificité était de 100%. Une corrélation satisfaisante a été observée avec le test cobas HBV (Roche Molecular System, Pleasanton, États-Unis), y compris chez les patients sous traitement antiviral par analogues nucléos(t)idiques. La trousse HBV ELiTe MGB utilisant le système ELiTe InGenius est adaptée à la détection et à la quantification de l'ADN du VHB chez les patients AgHBs-positif sur l'ensemble de la plage de quantification (Rosse *et al.*, Diagn Microbiol Infect Dis 2026 ;114(1) :117099).

Développement et évaluation d'un test d'infection récente (TIR) pour le VHC. L'avidité des anticorps correspond à leur capacité de liaison aux antigènes, laquelle augmente progressivement au cours du temps à mesure que les anticorps mûrent. Certains agents chimiques tels que l'urée ou la diéthylamine 11 M, peuvent

dissocier ces liaisons, en particulier celles impliquant des anticorps peu matures. L'index d'avidité (IA) peut être mesuré à l'aide d'une technique immunologique modifiée en microplaque, en comparant les densités optiques (DO) d'échantillons traités par un agent dissociant à celles d'échantillons non traités (test Monolisa Anti-HCV PLUS, BioRad). Les anticorps produits précocement lors de l'infection présentent une capacité faible à lier leurs antigènes, contrairement aux anticorps matures présents plus tardivement au cours de l'infection. L'index d'avidité est calculé comme le rapport entre l'absorbance (densité optique) de l'échantillon traité à l'urée 11 M et celle de l'échantillon traité uniquement par le tampon de lavage, exprimé en pourcentage. Un IA de 100% correspond à une liaison antigène-anticorps la plus forte. Les échantillons cliniques ont été sélectionnés selon plusieurs critères : disponibilité d'un volume suffisant de plasma ou de sérum, statut sérologique vis-à-vis du VHC et durée connue de l'infection. La date présumée de la séroconversion a été estimée selon deux approches : (1) La date estimée de la séroconversion a été fixée à environ 22,5 jours après la première détection de l'ARN VHC en l'absence d'anticorps VHC, sur la base d'un délai médian de séroconversion de 45 jours après l'infection (Cox *et al.*, Clin Infect Dis 2005) ; (2) la date estimée de la séroconversion a été définie comme le point médian entre la dernière date où les anticorps VHC étaient négatifs et la première date où les anticorps étaient positifs. En complément, six panels commerciaux de séroconversion VHC ont été utilisés [PVH916, PVH914 et PVH917 (BBI Diagnostics ; HCV6215 et HCV6225 (ZeptoMetrix) et SCP-HCV-001 (BIOMEX GmbH)]. Les résultats montrent que l'avidité des anticorps VHC augmentait avec le temps après la séroconversion (**Figure 12**). Deux ans après la séroconversion VHC, la majorité des échantillons avait un IA supérieur à 90%.

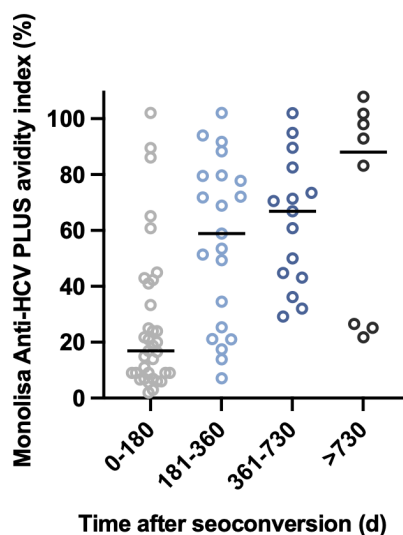


Figure 12 : Valeurs de l'index d'avidité (IA) à l'aide de la trousse Monolisa Anti-HCV PLUS (BioRad) en fonction du temps depuis la séroconversion VHC.

Évaluation de la technologie Nanopore (MinION) pour le séquençage du génome du VHD. Le laboratoire associé réalise historiquement le séquençage du génome VHD par la méthode Sanger. Celui-ci peut être partiel, ciblant la région *R0*, ou complet, avec reconstitution d'une séquence consensus à partir de trois fragments chevauchants (*R1*, *R2* et *R3*). Dans ce travail, nous avons évalué la technologie Nanopore (MinION) à l'aide d'un protocole optimisé comprenant les étapes suivantes : (i) amplification du génome complet par RT-PCR à l'aide des amorces spécifiques TOT_S et TOT_AS ; (ii) purification des produits de PCR, contrôle de la quantité et de la qualité de l'ADN (Qubit ADN BR et bio-analyser HS DNA), puis normalisation de la quantité d'ADN ; (iii) préparation d'une *library* Nanopore pour 24 échantillons par run à l'aide du kit Native Barcode (NBA 24V14) ; (iv) séquençage sur plateforme Mk1c (durée de 72 heures avec FAST basecalling) ; et (v) analyse bio-informatique des données brutes (contrôle qualité des séquences, comparaison des algorithmes de basecalling, alignement via EPI2ME...), jusqu'à obtention d'une séquence complète. Les résultats obtenus ont été comparés avec ceux obtenus en Sanger.

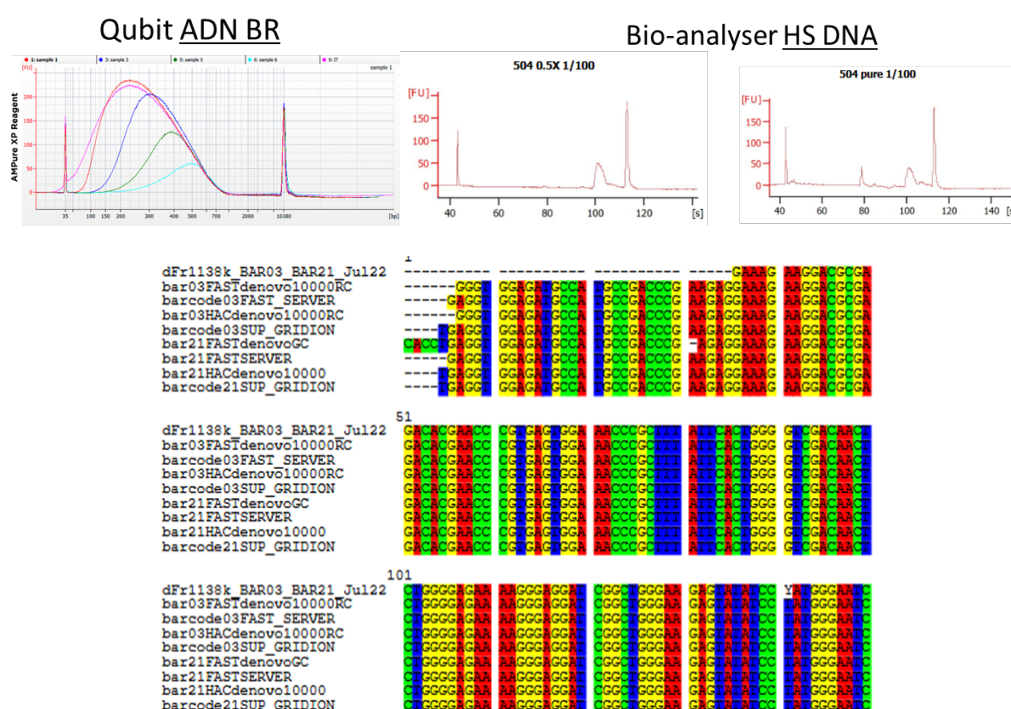


Figure 13 : Étapes de vérification du protocole de séquençage sur Nanopore.

Deux panels ont été analysés : un panel pangénotypique de vingt-quatre souches VHD, avec des charges virales comprises entre 3 et 5 $\log_{10}$ UI/mL et un panel de vingt-quatre échantillons cliniques, composé majoritairement de souches de génotype VHD-1 et VHD-5. En parallèle, un serveur interne a été développé en partenariat avec le service informatique de l'hôpital Avicenne. Cet outil destiné à être déployé à l'ensemble des laboratoires du groupe hospitalier permettra de standardiser et de faciliter l'analyse des données de séquençage. Le protocole mis en place permet d'obtenir des séquences complètes et de bonne qualité pour les échantillons ayant une charge virale plasmatique supérieure ou égale à 4 $\log_{10}$ UI/mL (voir également le chapitre "Projets de recherche de l'année N").

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Une formation au prélèvement de sang capillaire sur papier buvard (DBS sampling) a été organisée par le personnel du CNR coordonnateur à destination des personnels du CSAPA "Intervalle" de Villeneuve-Saint-Georges, ainsi que du service d'hépatologie des Hôpitaux Universitaires Henri Mondor.

Par ailleurs, le laboratoire associé delta, par l'intermédiaire de la formation dispensé au docteur Kim (hépatologue), a contribué à la mise en place de la sérologie du VHD à Phnom Penh.

2.4 Collections de matériel biologique

Les collections de matériel biologique concernent principalement des échantillons de sang total collectés sur papier filtre (spots de sang séché) des centres médico-sociaux (CSAPA, CAARUD) et des unités de consultation et de soins ambulatoires (UCSA) en milieu pénitentiaire. Elles incluent également des échantillons sériques ou plasmatiques dans le cadre de demandes issues de laboratoires ou de services cliniques répartis sur l'ensemble du territoire national. Au total, 147 buvards et 935 échantillons sanguins (plasma ou sérum) ont été collectés au cours de l'année 2025. Ces échantillons sont conservés à -20°C ou -80°C .

Une bibliothèque spécifique consacrée aux donneurs d'organes, tissus et cellules dans le cadre de la qualification virologique des dons est constituée depuis 2000. Cette bibliothèque contient aujourd'hui plus de 47 000 échantillons, dont 1 727 collectés en 2025. Dans le cadre de l'hémovigilance et de la surveillance des donneurs de sang positifs pour les marqueurs VHB ou VHC, 355 échantillons ont été reçus au laboratoire en 2025 : 43 échantillons

plasmatiques dans le cadre de l'hémovigilance et 312 échantillons plasmatiques dans le cadre de la surveillance des donneurs de sang (240 dons positifs pour le VHB et 72 pour le VHC])

La collection "donneurs de sang" débutée en 2005 pour le VHB et 2008 pour le VHC contient plusieurs centaines d'échantillons plasmatiques et est régulièrement alimentée par des échantillons informatifs (précoces de l'infection, différents génotypes, porteurs chroniques) centralisés sous des volumes pouvant aller jusqu'à 250 mL, correspondant à du plasma de donneurs de sang infectés par le VHB ou VHC. Sont disponibles 2 536 échantillons ADN VHB positif, génotypes divers, 170 échantillons ADN VHB positifs avec des souches ayant une ou plusieurs mutations du gène S, 56 échantillons positifs pour le VHD (anticorps et/ou ARN VHD) et 716 échantillons ARN VHC positifs, génotypes divers. Des panels de la Société Française de Transfusion Sanguine (SFTS) sont également disponibles (40 échantillons plasmatiques de 0,5 mL sérologiquement et moléculairement caractérisés représentant diverses situations clinico-biologiques) et 59 échantillons anti-HBc sous un volume de 1 mL.

La collection des souches VHD du laboratoire associé delta a débuté à la fin des années 1990. Elle a pour objectif de recenser de manière exhaustive la diversité génétique des souches de VHD circulant chez l'homme. Toute nouvelle souche positive pour l'ARN VHD est référencée et conservée à -80°C avec un volume minimum de 500 µL (sérum ou plasma). Les extraits d'acides nucléiques (ARN et/ou ADN) sont également stockés. L'ensemble des échantillons fait l'objet d'un génotypage, au minimum par séquençage partiel (région *R0*). Pour 595 prélèvements, le génotype VHB est également disponible. Des données associées sont recueillies, notamment le pays de naissance, l'âge et le sexe.

Les prélèvements de la collection proviennent de deux sources principales :

- Activité de routine du laboratoire d'Avicenne et de ses partenaires : un aliquote de sérum ou de plasma est conservé pour tout nouveau patient diagnostiqué VHD avec infection active.

Depuis 2024, une charte de collaboration a été mise en place avec les laboratoires de virologie français réalisant la quantification de l'ARN du VHD en routine. Cette charte définit les modalités d'envoi des échantillons au laboratoire associé, le retour des résultats du génotypage, ainsi que les conditions d'utilisation des données par les laboratoires partenaires. Les envois sont organisés et pris en charge par le laboratoire associé.

- Projets de recherche avec constitution de biothèque : ces souches proviennent de collaborations nationales et internationales, établies dans le cadre de multiples projets de recherche menés depuis plus de 20 ans.

Au 31 décembre 2025, la collection VHD comprenait 4 890 souches uniques. Au cours de l'année 2025, 310 nouvelles souches et séquences ont été ajoutées. Parmi les prélèvements, 3 202 ont été réalisés sur le territoire français (souches appelées « dFr »), et 1 688 à l'étranger. Une grande partie de ces derniers provient de collaborations avec des laboratoires privés, notamment Cerba (n=987) et Biomnis (n=145), via leurs filiales à l'étranger, dans le cadre d'un partenariat dédié à la surveillance épidémiologique des souches circulantes. Par ailleurs, 523 souches issues de projets de recherche, ont été intégrées dans la collection du CNR delta. À ce jour, 280 séquences sont accessibles dans la base de données NCBI. Les origines détaillées des prélèvements sont présentées dans la **Figure 14**.

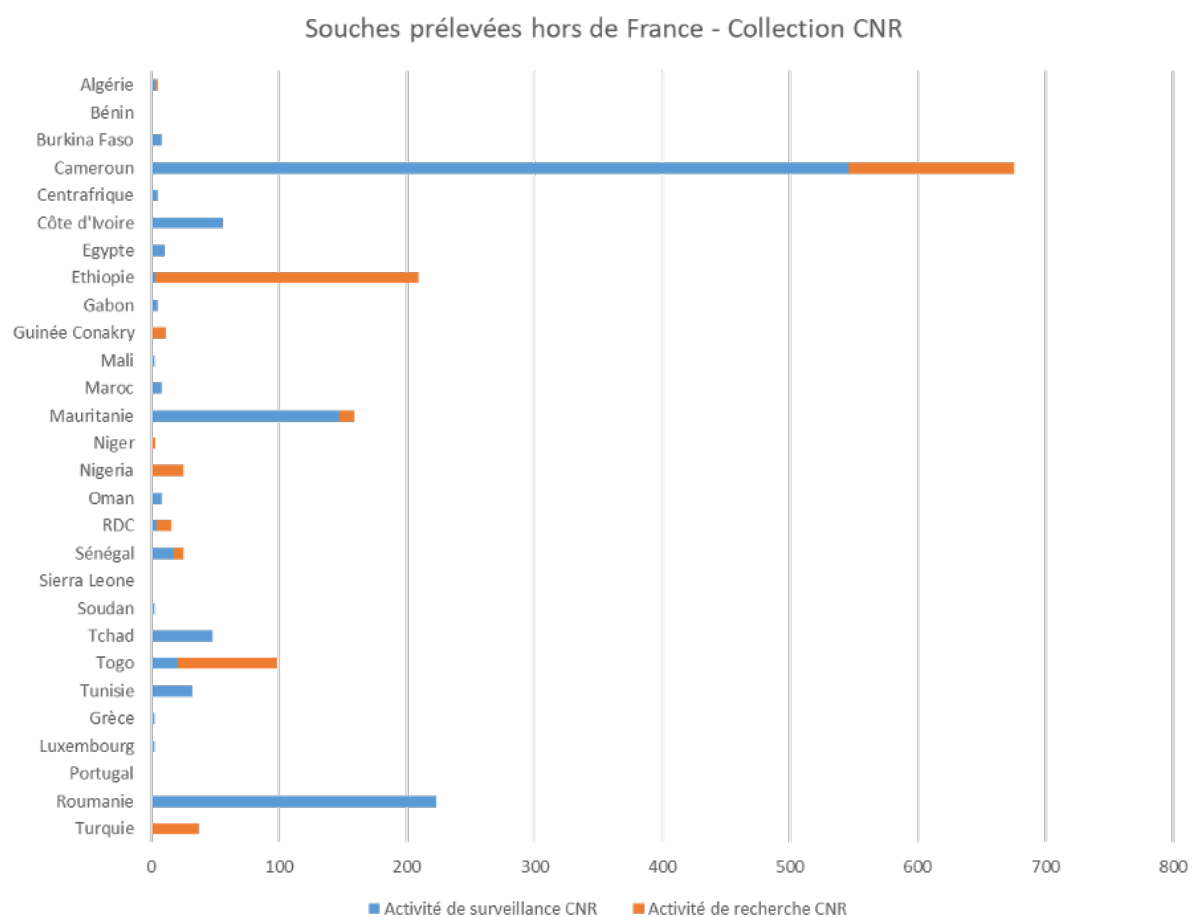


Figure 14 : Lieu d'origine des prélèvements de la collection CNR delta (hors-France).

2.5 Activités d'expertises

Au total, le nombre d'échantillons biologiques envoyés au CNR coordonnateur au cours de l'année 2025 était de 935, correspondant à 1 534 analyses réalisées, en augmentation de 30,8% par rapport à 2024 (**Tableau 3**). Ces échantillons provenaient essentiellement de centres hospitaliers publics ou de laboratoires de biologie privés (Cerba), ainsi que de structures médico-sociales d'addictologie (CSAPA, CAARUD, UCSA). Dix-sept structures prenant en charge des individus ayant une problématique addictive ont conventionné avec le CNR coordonnateur (**Tableau 6**).

Au total, le nombre d'échantillons biologiques envoyés au laboratoire associé delta au cours de l'année 2025 était de 44, correspondant 44 analyses biologiques réalisées (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Analyses virologiques réalisées aux CNR, coordonnateur et associé, en 2025.

Type d'échantillons	Analyses virologiques	N	Structures demandeuses
Spot de sang séché (DBS)	Détection AgHBs	138	CSAPA/CAARUD/UCSA (n=17)
	Détection ADN VHB	54	
	Détection anticorps HBs	85	
	Détection anticorps HBc	1	
	Sérologie VHD	1	
	Sérologie VHC	110	
	Détection ARN VHC	71	
	Génotypage VHC	11	
	Sérologie VIH	124	
Sérum/plasma	Génotypage VHB	18	CHU/CHG (n=11) Laboratoires privés (n=1)
	Détermination du profil de résistance VHB aux analogues nucléos(t)idiques	52	CHU/CHG (n=18) Laboratoires privés (n=1)
	Quantification de l'AgHBs	2	CHU/CHG (n=1) Laboratoires privés (n=1)
	Quantification de l'AgHBcr	743	CHU/CHG (n=7)
	Génotypage VHC	30	CHU/CHG (n=1)
	Détermination du profil de résistance VHC aux AAD	94	CHU/CHG (n=26)
	TOTAL	1 534	
Sérum/plasma	Détection ARN VHD	14	CHU/CHG (n=14)
	Détection anticorps delta	7	CHU/CHG (n=7)
	Génotypage VHD	23	CHU/CHG (n=23)
	TOTAL	44	

Le laboratoire associé a organisé un **Contrôle National de Qualité (CNQ)** portant sur le diagnostic moléculaire de l'infection par le VHD. L'objectif principal était d'évaluer les performances des laboratoires français pour la quantification de l'ARN du VHD. Ce contrôle de qualité reposait sur l'analyse de quatre échantillons cliniques (plasma). En amont, ces échantillons ont été testés en triplicate à l'aide de la trousse de RT-PCR en temps réel utilisée en routine au sein du laboratoire.

La principale nouveauté en 2025 a été l'introduction d'un échantillon faiblement positif. Celui-ci a été testé à 5 reprises au laboratoire, avec 5 résultats positifs, pour une charge virale moyenne de 33 UI/mL. Cet échantillon constituait un véritable défi pour les laboratoires participants, les seuils de détection et de quantification des techniques actuelles se situant généralement entre 10 et 100 UI/mL. Dans le contexte des stratégies thérapeutiques actuelles, le suivi de la charge virale VHD est un enjeu majeur, et la détection d'une répllication faible (même au-dessous du seuil de quantification) peut avoir un impact significatif sur la prise en charge des patients.

Les caractéristiques du panel sont présentées dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Caractéristiques du CNQ 2025.

Échantillon	Génotype	Résultat qualitatif	Charge Virale (UI/mL)	Charge Virale (log ₁₀ UI/mL)	CV (%)
1 : CNQ2025-ARNVHD1	8	Positif	1 673	3,22	2,37
2 : CNQ2025-ARNVHD2	1	Positif ou DNQ	33	1,51	36,86
3 : CNQ2025-ARNVHD3	NA	Indéetectable	<20	<1,3	NA
4 : CNQ2025-ARNVHD4	5	Positif	7 431	3,87	0,30

DNQ : détectable non quantifiable

Parmi les laboratoires participants, quatorze laboratoires ont rendu les résultats dans les délais (deux d'entre eux ont rendu deux séries de résultats). Les résultats sont présentés dans le **Tableau 5** et la **Figure 15**.

Tableau 5 : Résultats du CNQ 2025.

Échantillon	Génotype	Min-Max (log ₁₀ UI/mL)	Min-Max (log ₁₀ UI/mL)	Moyenne (log ₁₀ UI/mL)	CV (%)
1 : CNQ2025-ARNVHD1	8	2,18-4,50	2,85-3,85	3,30	9,35
2 : CNQ2025-ARNVHD2	1	Indéetect-2,55	1,08-1,70	1,47	15,04
3 : CNQ2025-ARNVHD3	NA	-	-	<seuil	-
4 : CNQ2025-ARNVHD4	5	2,60-4,70	3,54-4,30	3,88	6,37

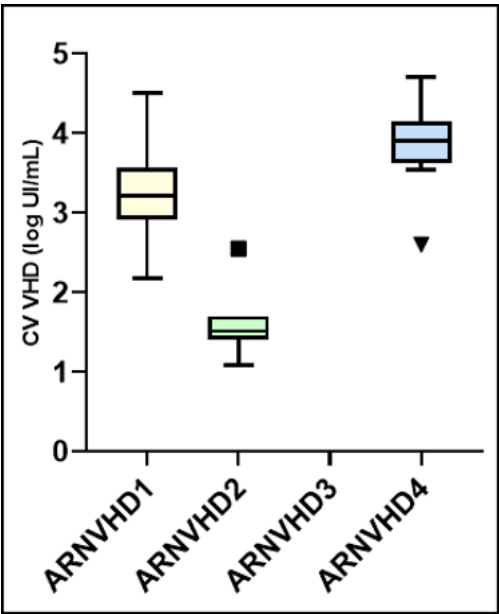


Figure 15 : Résultats de quantification des échantillons du CNQ2025. Boite à moustache (diagramme de Tukey) de l'ensemble des valeurs rendues pour cette évaluation.

Les pipelines utilisés par les laboratoires participants ont peu évolué par rapport à 2024 : huit systèmes d'extraction différents ont été recensés, avec des volumes de prises d'essai variant de 200 à 1000 µL. Deux laboratoires utilisent une RT-PCR quantitative "maison", deux utilisent la trousse AltoStar® HDV RNA kit 1.5 (Altona Diagnostics), et les autres la trousse Eurobioplex® HDV kit EBX-071 (Eurobio). Les analyses ont été réalisées sur sept thermocycleurs différents. L'ensemble des centres a correctement classé l'échantillon indéetectable ainsi que les deux échantillons présentant des charges virales intermédiaires (CNQ2025-ARNVHD1 et CNQ2025-ARNVHD4). En revanche, l'échantillon faiblement positif (CNQ2025-ARNVHD2) n'a été détecté que par 9 centres. Une dispersion des valeurs de charge virale a été observée, allant de 2,1 et 2,3 log₁₀ UI/mL (en incluant toutes les valeurs), supérieure à celle observée les années précédentes. Après exclusion des valeurs extrêmes, la dispersion se situait entre 0,8 et 1,0 log₁₀ UI/mL, ce qui reste satisfaisant. Aucune technique ni aucun automate en particulier n'a été clairement mis en défaut pour la détection de l'échantillon faiblement positif. En revanche, l'ensemble des paramètres analytiques (notamment les conditions d'extraction et de quantification) peut influencer les résultats. En particulier, le ratio entre le volume d'échantillon initial et le volume d'élution de l'ARN joue un rôle déterminant

dans la sensibilité analytique. Un compte rendu détaillé a été adressé à l'ensemble des laboratoires participants, les invitant à vérifier et, si nécessaire, à optimiser leurs paramètres analytiques.

Dans le cadre des enquêtes d'hémovigilance relative au VHB, (investigation sur échantillons des dons archivés en cas de séroconversion ou comportement à risque chez les donneurs de sang), le CNR a reçu en 2025, 26 échantillons plasmatiques et a réalisé une recherche du génome viral et/ou des analyses sérologiques (dépistage, confirmation, génotypage). Le détail des échantillons est mentionné ci-après :

Six dons positifs ou suspects :

- . 1 don était positif en AgHBs, avec une charge virale de 8,5 UI/mL, et correspondait à une primo-infection VHB,
- . 1 don a été contrôlé positif en anticorps HBc,
- . 1 don a été trouvé négatif en ADN VHB, et correspondait à une hépatite B occulte avec une charge virale extrêmement faible (positive lors de la qualification du don),
- . 2 dons ont été considérés comme des faux positifs lors du dépistage en QBD.

Dix dons N-1,

Cinq dons suite à une information post-don (IPD),

Trois contrôles de donneur.

Dans le cadre des enquêtes d'hémovigilance relative au VHC, le CNR a reçu 19 échantillons plasmatiques. Le détail des échantillons est mentionné ci-après :

Quinze dons IPD,

Un don N-1,

Trois contrôles de donneur.

2.6 Activités de séquençage

Séquençage utilisé par le CNR Coordonnateur

Le CNR a accès à la plateforme de séquençage GenoBioMICS (voir section Capacité de séquençage).

Approche WETLAB (manipulation laboratoire hors bioanalyse)

Le CNR mène des analyses à partir de différentes approches wetlab :

- **Approche amplicon** : à partir des produits de PCR de régions d'intérêt courtes (NS3, NS5A, NS5B par exemple) pour des analyses courantes comme le génotypage ou le génotypage de résistance de virus ne présentant habituellement pas de difficultés
- **Approche Capture** : à partir de sondes designer pour cibler de larges régions d'intérêt, éventuellement concernant plusieurs virus (protocole VSP, XTBS2...), ce qui permet d'obtenir du génome complet sur des virus variables. Cela est particulièrement utile pour du génotypage de virus de génotypes rares, recombinants ou pour lesquels des mutations inhabituelles sont suspectées.
- **Approche Shotgun** : à partir de bibliothèques réalisées sans a priori par approche de métagénomique. Cela est utilisée particulièrement dans les hépatites d'origine indéterminée.

Les extractions d'acides nucléiques et les banques de séquençage peuvent être réalisées manuellement ou de façon automatisée.

La plateforme dispose de :

- 3 Chemagic Prime 8 (extraction haut débit), un EMAG et un QIASymphony, pour l'extraction des acides nucléiques,
- 3 DreamPrep 780, capables de réaliser la préparation des banques de façon totalement automatisée.

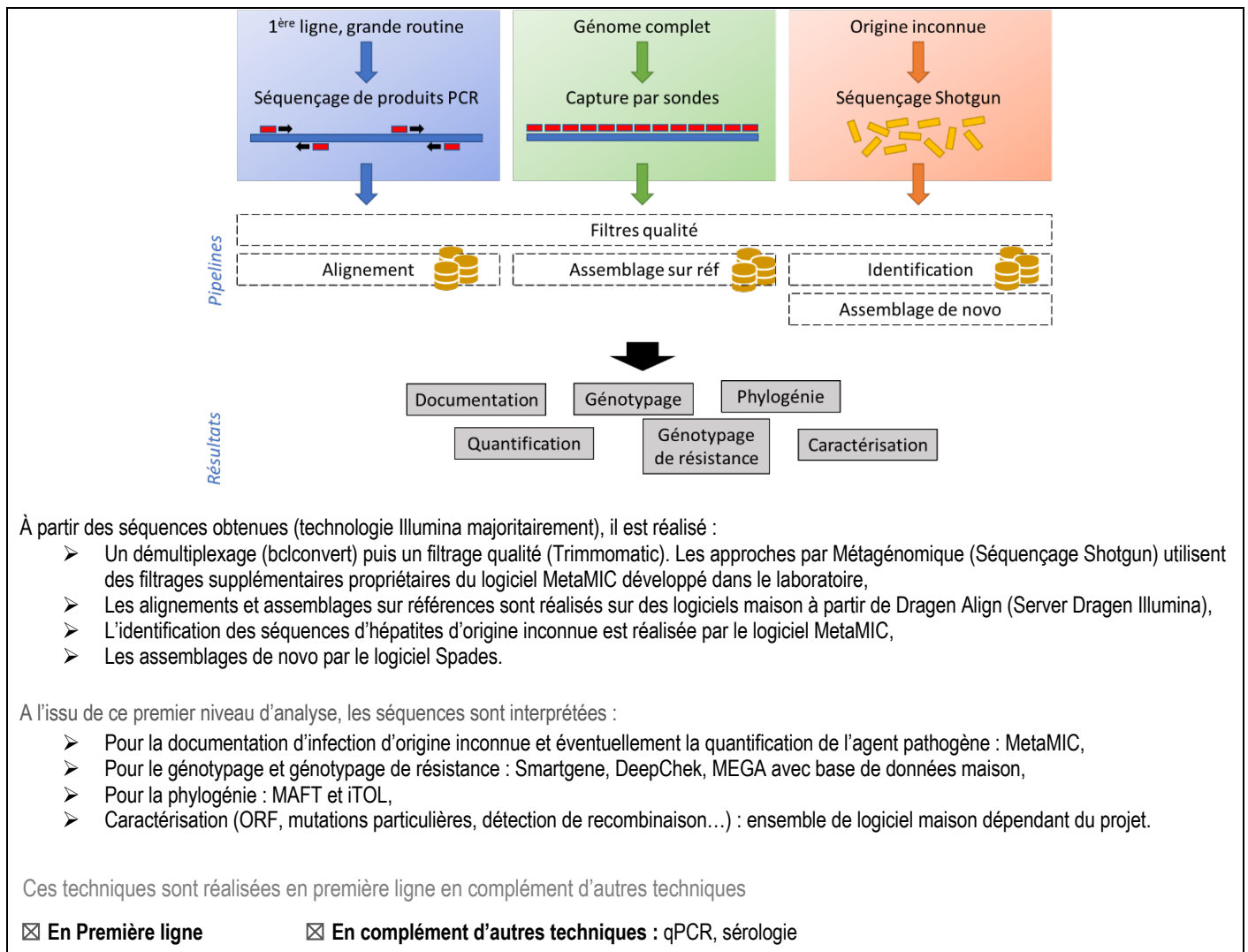
En outre, elle dispose de plusieurs options de séquençage :

- Séquençage short reads (Parc Illumina) : MiSeq x2, NextSeq 500 x2, NextSeq 2000 x1, NovaSeq 6000 x1 (en cours d'achat NovaSeq X x2)
- Séquençage long reads (Oxford Nanopore) : GridION et P2 Solo

Analyses bio-informatiques conduites :

cgMLST, wgMLST, serogroupe / serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, ...

Les approches cgMLST, wgMLST ne concernent pas les virus



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

Nom du pathogène : Virus hépatite B

Nombre de souches séquencées par an : 3 (génom complet)

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 : **Circovirus**

Nombre de souches séquencées par an : **10**

Modalités de sélection des souches pour séquençage :

- ☐ Aucune sélection
- ☐ Études épidémiologiques transversales répétées à une fréquence donnée
- ☐ Échantillonnage : Préciser le type et, le cas échéant, le pourcentage des souches séquencées
- ☒ Autre : **Fonction de la valeur du Ct de la qPCR**

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**
- ☐ **OUI** au sein du CNR

☒ **OUI** au sein de l'établissement qui héberge le CNR *mais le CNR n'est pas prioritaire pour l'utilisation de ces capacités*

Le CNR est en lien direct avec la plateforme GenoBioMICs à laquelle il accède au même titre que d'autres acteurs CNR et d'autres spécialités biologiques locales (oncologie, génétique, microbiologie notamment) ou de l'APHP. Si le contexte épidémiologique le nécessite, le CNR peut bénéficier de mécanismes de priorisation mis en place sur la plateforme GenoBioMICs

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*)

La plateforme GenoBioMICs réalise 4 000 séquençages à visée épidémiologique par mois, ressources à partager entre les CNR sans besoin de renfort supplémentaire

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*) ?

En cas de crise ponctuelle, la plateforme GenoBioMICs peut réaliser 8 000 séquençages/mois à visée épidémiologique par réorganisation de son personnel. La plateforme a réalisé par le passé jusqu'à 12 000 séquençages/mois en période de crise Covid, avec les ressources humaines et matérielles toujours disponibles sur la plateforme, mais cela nécessiterait la baisse/report de certaines activités diagnostiques et l'arrêt des autres activités à visée épidémiologiques (autres CNR), ce dispositif ne peut être déclenché qu'en cas de crise majeure.

Le CNR a-t-il accès à une ou plusieurs plateformes* transversales de séquençage ?

- ☐ **NON**
- ☒ **OUI** Plateforme GenoBioMICs (APHP, INSERM) cf. description ci-dessus

*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

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** - Les ressources bio-informatiques sont insérées au sein de l'équipe de bioanalyse du site. En pratique 2 ingénieurs (Arnaud Ly et Taylor Thompson) sont dédiés à ces tâches mais peuvent également être supportés également par une équipe de bioanalyse dédiée à la microbiologie (3 ingénieurs bioinformatiques en plus) et des ressources système (1 ingénieur système) pour les accès aux serveurs

☐ **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

Stockage des séquences brutes

Comment gérez-vous le stockage de séquences brutes (fichiers FASTQ) générées par votre CNR ? Un stockage automatique est réalisé sur une baie dédiée à la plateforme GenoBioMICs (Flash Array de PureStorage) dont la capacité est de 1Pb. L'accès des données est exclusif à chaque client de la plateforme.

☒ **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

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** sauf publication (NCBI/ENA)

☐ **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...)

Autres informations concernant les activités de séquençage : Pas d'autres informations à transmettre au Comité des CNR

Séquençage utilisé par le CNR Associé

Analyses bio-informatiques conduites :

(cgMLST, wgMLST, serogroupe / serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, ...)

Analyses phylogéniques réalisées en routine pour la surveillance épidémiologique des souches

Analyses de datation moléculaire et de phylogéographie pour étudier l'origine du VHD

Quantification de l'Editing du VHD comme marqueur d'infection

☒ En Première ligne

☐ En complément d'autres techniques : Préciser lesquelles

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

Nom du pathogène : VHD

Nombre de souches séquencées par an : 0

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 : VHD

Nombre de souches séquencées par an : 310 en 2025

Modalités de sélection des souches pour séquençage :

☒ Aucune sélection : toute souche ARN positif fait l'objet d'un séquençage sans a priori

☐ Études épidémiologiques transversales répétées à une fréquence donnée

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

☐ 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

☐ OUI au sein du CNR

☐ 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)

1 à 2 runs de 24 échantillons/mois sur Nanopore, soit 24 à 48 séquences (opérationnel courant 2026)

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) ?

4 runs de 24 échantillons/mois, soit 96 séquences (opérationnel courant 2026)

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

☐ NON

☒ OUI Plateforme du LBM de l'hôpital Avicenne, plateforme GenoBioMICs (Hôpital Henri Mondor)

*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

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

+ Collaborations avec les experts des services intra-GH ; collaboration avec les experts du CNR coordonnateur (Christophe Rodriguez) ; accès aux plateformes bio-informatiques de l'AP-HP (Moabi) ; collaborations internationales (Stéphane Hué, Epidemiology and Bioinformatics at The London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK)

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

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

Stockage sur serveur (hôpital et/ou université) : mise en place en cours

Mise à disposition des séquences dans des bases de données

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

Le résultat de séquençage est adressé au laboratoire demandeur. Le partage de la séquence nucléotidique est possible, mais doit faire l'objet d'une convention entre le laboratoire associé delta et le laboratoire demandeur.

Toutes les données publiées font l'objet d'une mise à disposition des données sur NCBI et EMBL

☐ **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 : Pas d'autres informations à transmettre au Comité des CNR.

3. Activités de surveillance

L'activité de surveillance s'est focalisée sur la surveillance des virus d'hépatites (et du VIH) dans les structures médico-sociales d'addictologie (CSAPA/CAARUD), sur la surveillance des patients nouvellement pris en charge pour leur hépatite chronique B ($\pm$ delta) à partir des Centres Experts (FPRH) et des Centres Hospitaliers Généraux (ANGH), sur l'évaluation de l'incidence de la surinfection delta chez des porteurs chroniques de l'AgHBs (cohorte Inci-D), sur la cartographie des génotypes et sous-types du VHC à partir des services hospitaliers de Virologie et d'Hépatogastroentérologie, sur la surveillance de la résistance du VHC aux AAD et du VHB aux analogues nucléos(t)idiques, et sur l'étude de la diversité génétique des souches delta circulantes. L'activité de surveillance s'est également intéressée à la surveillance virologique des donneurs de sang.

3.1 Description du réseau de partenaires

Dans le cadre de la surveillance de la circulation des virus d'hépatites au sein des structures médico-sociales d'addictologie, le réseau de partenaires est essentiellement basé sur les CSAPA (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) et CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues). Ces structures, au nombre de 17 en 2025 (**Tableau 6**) : Inter'UD77 à Melun, Joao et Réagir à Tourcoing, Sleep'In et Boris Vian à Lille, Tarmac à Valenciennes, Séraphine Louis à Wattrelos, Cèdr'Flandres à Armentières, Le Relais à Roubaix, La Rose des Flandres à Bailleul, EPICE à Créteil, Cèdr'Agir à Lomme, Aurore EGO à Paris, Intervalle à Villeneuve-Saint-Georges, SATO à Compiègne, EPSM Caen à Caen, CHRS Revivre à La Madeleine.

Dans le cadre de la surveillance de la résistance du VHC aux antiviraux à action directe (AAD), un réseau de 27 laboratoires répartis sur le territoire national nous a adressé des demandes de recherche de résistance :

Hôpitaux AP-HP : Beaujon, Saint-Antoine, Bichat, Cochin, Avicenne, Paul Brousse, Henri Mondor,

Hôpitaux hors AP-HP : Charles Nicolle (Rouen), Centre Hospitalier Eure-Seine, Foch (Suresnes), Nîmes, Clermont-Ferrand, Institut Fédératif de Biologie (Toulouse), Nice, Pau, André Mignot (Versailles), Corbeil-Essonnes, Dijon, La Source (Orléans), Poitiers, Perpignan, Côte de Nacre (Caen), Niort, Montauban, Nîmes, Agen.

Dans le cadre de la surveillance de la résistance du VHB aux analogues nucléos(t)idiques, un réseau de 19 laboratoires publics et privés répartis sur le territoire national nous a adressé des demandes de recherche de résistance, auquel il faut ajouter 1 laboratoire dans les territoires ultramarins (Guyane).

Hôpitaux AP-HP : Cochin, Necker, Saint Louis, Bichat, Henri Mondor,

Hôpitaux hors AP-HP : Armand Trousseau (La Roche-sur-Yon), Charles Nicole (Rouen), Institut Fédératif de Biologie (Toulouse), Montpellier, Bourges, Clermont-Ferrand, Bretonneau (Tours), Charles Nicolle (Rouen), La Source (Orléans), Melun, Evreux, Argenteuil, Guyane,

Laboratoire privé : Cerba.

Dans le cadre des activités d'expertise du laboratoire associé et/ou pour la surveillance de la circulation des souches delta, un réseau de plus de 50 laboratoires publics et privés répartis sur le territoire national nous adresse régulièrement des échantillons (**Figure 16**).

Activité d'expertise :

Hôpitaux AP-HP : Ambroise Paré, Beaujon, Bichat, Cochin, Corentin Celton, HEGP, Henri Mondor, Hôtel Dieu, Lariboisière, Louis Mourier, Necker, Raymond Poincaré, Robert Debré, Saint-Louis,

Hôpitaux hors AP-HP : Amiens, Angers, Auxerre, Besançon, Blois, Brest, Créteil, Clermont-Ferrand, Dax, Dijon, Grenoble, Limoges, Mâcon, Montpellier, Nancy, Narbonne, Nîmes, Nice, Orléans, Poissy-St-Germain, Poitiers, Reims, Rennes, Rouen, Strasbourg, Suresnes, Tours, Versailles,

Laboratoire privé : Eurofins-Biomnis ; quelques patients sont également prélevés dans des laboratoires privés, avec mention sur l'ordonnance d'envoyer le prélèvement à notre laboratoire.

Surveillance épidémiologique :

Hôpitaux AP-HP : Paul Brousse, Antoine Béclère, Bicêtre, Pitié, Saint-Antoine, Tenon et Trousseau,

Hôpitaux hors AP-HP : Bordeaux, Lille, Nantes, Toulouse,

Laboratoire privé : Cerba.

NB : tous les centres partenaires pour notre activité d'expertise participent *de facto* à la surveillance épidémiologique, par requalification éventuelle des prélèvements.

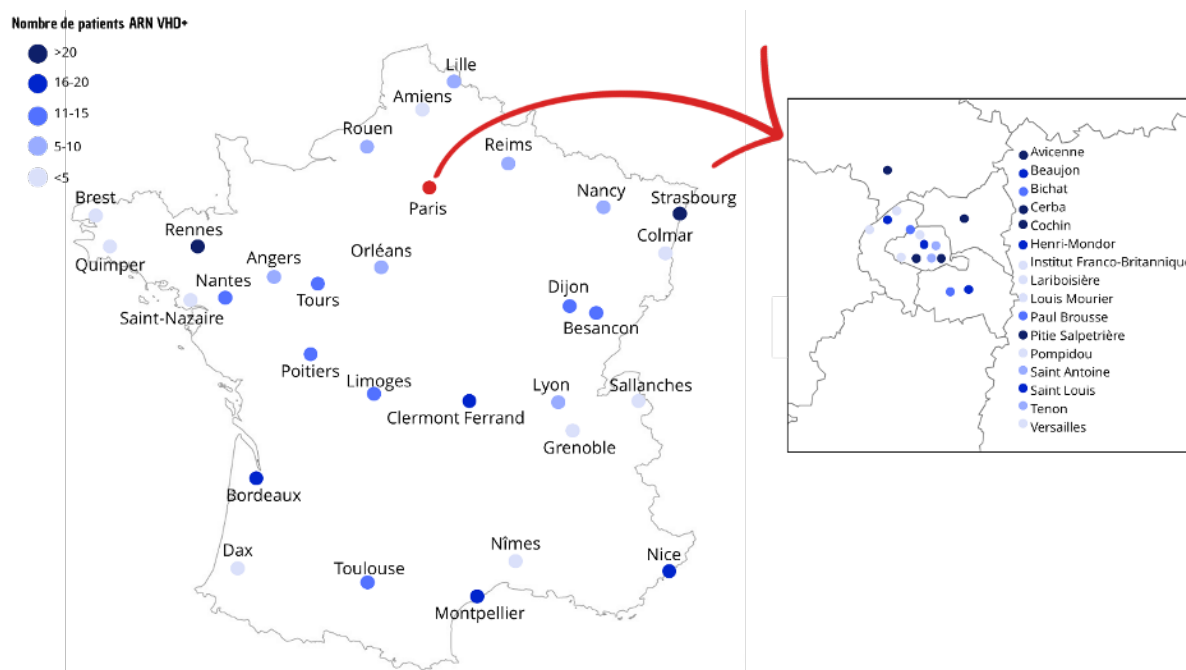


Figure 16 : Réseau de laboratoires du laboratoire associé (période 2021-2025).

Dans le cadre de la surveillance des donneurs de sang, le CNR coordonnateur collabore étroitement avec l'EFS, CTSA, SpF et l'ANSM.

3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

Dépistage des hépatites virales (et du VIH) dans les structures médico-sociales d'addictologie. Des buvards (spots de sang séché) sont mis à disposition des structures médico-sociales d'addictologie afin de faciliter le dépistage et le diagnostic des infections par les virus des hépatites B, C et delta ainsi que du VIH. Les analyses permettent la détection de marqueurs sérologiques (anticorps totaux VHC, VHD, VIH1&2, anticorps totaux HBc et HBs, AgHBs et p24) ainsi que de marqueurs moléculaires (ARN VHC, ADN VHB, ARN VHD et détermination des génotypes par analyse phylogénique).

En 2025, 147 individus, majoritairement des usagers de drogues (95,4%) ont été dépistés dans l'une des 17 structures médico-sociales d'addictologie (**Tableau 6**). Un dépistage combiné des 3 virus (VIH, VHB, VHC) a été réalisé chez 128 personnes (87,1%), tandis que 13 individus (8,8%) ont bénéficié d'un dépistage du VHC associé à celui du VIH ou du VHB, et 6 individus (4,1%) ont bénéficié uniquement d'un dépistage du VHC. La population était majoritairement masculine (74,8%), avec un âge médian de 44,5 ans (IQR : 37-52,75). Au total, 87 individus (59,2%) ont rapporté au moins un facteur de risque. La consommation de drogues était le facteur le plus souvent rapporté (95,4%). Les substances psychoactives les plus consommées étaient la cocaïne et son dérivé le crack, suivies du cannabis et de l'héroïne. Six patients recevaient un traitement de substitution aux opiacées (méthadone). L'évaluation de la fibrose hépatique par élastométrie (FibroScan) a été réalisée chez 31 individus. Près de 13% des sujets avaient une fibrose significative ($\geq F2$). Cent quarante-cinq individus ont été dépistés pour le VHC comprenant un dépistage sérologique chez 110 individus et un dépistage moléculaire chez 35 individus. Parmi les individus dépistés par recherche d'anticorps totaux, 36 (32,7%) étaient séropositifs. Parmi les sujets séropositifs, 9 (25,0%) avaient un ARN détectable. Parmi les sujets dépistés par recherche d'ARN VHC, 3 (8,6%) avaient un ARN détectable. Au total, une infection active a été identifiée chez 8,3% des personnes dépistées. Le niveau de répllication virale était en moyenne de $3,8 \pm 1,0 \log_{10}$ UI/mL. Le génotypage viral, réalisé chez 11 patients avec une charge virale supérieure à 1 b000 UI/mL, a montré une prédominance du génotype 1 (63,6%), suivi du génotype 3a (36,4%). Cent trente-huit individus ont été dépistés pour le VHB. L'antigène de surface (AgHBs) était négatif chez tous les sujets dépistés, et la recherche de l'ADN, réalisée chez 54 individus, était également négative. La

recherche des anticorps HBs a été réalisée chez 85 individus. Au total, 19 individus avaient un taux d'anticorps >100 mUI/mL. Cent vingt-quatre individus ont été dépistés pour le VIH. Un seul cas de séropositivité a été identifié, correspondant à une nouvelle découverte, soit un taux de positivité de 0,8%. Les caractéristiques des individus dépistés dans les structures étaient comparables aux années précédentes, ainsi que les taux de positivité vis-à-vis des 3 virus (**Tableau 7**).

Tableau 6 : Liste des centres participants.

Structures	Ville (département)	Nb. de sujets dépistés
Interl'UD77 (CAARUD)	Melun (77)	1
Joao (CAARUD)	Tourcoing (59)	6
Sleep'In (CAARUD)	Lille (59)	9
Tarmac (CAARUD)	Valenciennes	8
Séraphine Louis (CMP)	Wattrelos (59)	7
Cèdr'Flandres (CSAPA)	Armentière (59)	5
Le Relais (CSAPA)	Roubaix (59)	11
La Rose des Flandres (CSAPA)	Bailleuil (59)	1
Réagir (CSAPA)	Tourcoing (59)	4
EPICE (CSAPA)	Créteil (94)	16
Boris Vian (CSAPA)	Lille (59)	34
CèdrAgir (CSAPA)	Lomme (59)	3
Aurore EGO (CSAPA)	Paris 18 (75)	14
Intervalle (CSAPA)	Villeneuve-Saint-Georges (94)	1
SATO (CSAPA)	Compiègne (60)	3
EPSM Caen	Caen (14)	2
CHRS Revivre	La Madeleine (59)	1

Tableau 7 : Caractéristiques des individus ayant bénéficié d'un dépistage pour les hépatites virales et le VIH dans les CSAPA/CAARUD et taux de positivité du VHB, VHC, VHD et du VIH.

Année	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Nombre de sujets dépistés	57	49	107	154	156	150	145	147
Age (année), médiane [IQR]	45 [42-49]	44 [41-51]	47 [41-56]	45 [40-53]	47 [40-56]	44 [39-53]	44 [36-51]	44,5 [37-52,75]
Sexe masculin [n (%)]	51 (89,5)	33 (67,3)	84 (82,3)	125 (83,3)	128 (83,1)	115 (77,2)	111 (76,6)	110 (74,8)
Facteurs de risque	57	28	52	40	45	65	83	87
Consommation de drogues	57	27	49	39	45	64	81	84
Rapports sexuels non protégés	0	2	7	2	0	3	6	13
Traitement de substitutions aux opiacées	-	1	10	12	11	5	3	6
Score de fibrose (FibroScan) [n (%)]	38	7	11	41	41	28	33	31
F0-F1	22	2 (28,6)	4 (36,4)	26 (63,4)	33 (80,5)	25 (89,3)	27 (81,7)	27 (87,1)
F2	9	4 (57,1)	2 (18,2)	3 (7,3)	3 (7,3)	2 (7,2)	2 (6,1)	3 (9,7)
F3	2	1 (14,3)	1 (9,1)	9 (22,0)	3 (7,3)	1 (3,5)	2 (6,1)	1 (3,2)
F4	5	0 (0)	4 (36,4)	3 (7,3)	2 (4,9)	0 (0)	2 (6,1)	0 (0)
Taux de positivité (virus hépatites & VIH)								
<i>Virus de l'hépatite C</i>								
Nombre de sujets dépistés	58	59	107	154	156	147	145	145
Dépistage sérologique	6	19	50	83	96	93	107	110
Anti-VHC positifs	5 (83,3)	13 (68,4)	22 (44,0)	39 (47,0)	36 (37,5)	33 (33,5)	34 (31,8)	36 (32,7)
ARN VHC >0	0 (0,0)	6 (46,1)	11 (50,0)	8 (20,5)	12 (33,3)	8 (24,2)	6 (17,6)	9 (25,0)
Dépistage moléculaire	52	30	57	71	60	54	38	35
ARN VHC >0	13 (25,0)	13 (43,3)	10 (17,5)	9 (12,7)	10 (16,7)	10 (18,5)	2 (5,3)	3 (8,6)
<i>Virus de l'hépatite B</i>								
Nombre de sujets dépistés	29	35	85	108	111	128	135	130
AgHBs positif	3 (10,3)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,9)	5 (3,9)	3 (2,2)	0 (0)
ADN VHB >0	0	0	0	0	1	2	2	0
<i>Virus de l'hépatite D (delta)</i>								
Nombre de sujets dépisté	3	0	0	1	1	5	3	1
Anti-VHD positifs	0	0	0	0	0	0	1	0
ARN VHD >0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Virus de l'immunodéficience humaine</i>								
Nombre de sujets dépistés	0	15	60	108	105	121	118	124
VIH positif	-	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	1 (0,9)	3 (2,5)	1 (0,9)	1 (0,8)

Surveillance des patients nouvellement pris en charge pour leur hépatite chronique B ($\pm$ delta) à partir des Centres Experts (FPRH), des Centres Hospitaliers Généraux (ANGH) et du Réseau de virologie et pharmacologie médicale (ANRS-MIE) (HEPB-SURVEY). La France est un pays de faible endémicité vis-à-vis de l'infection par le VHB, avec une prévalence estimée en population générale en 2016 à 0,3% (Brouard *et al.*, BMC Infect Dis 2019), soit plus de 135 000 porteurs chroniques de l'AgHBs. Parmi ces porteurs chroniques, une grande majorité (>82%) ignorait son infection. Ce chiffre était en augmentation par rapport à celui de 2004 qui indiquait que plus de la moitié (55%) des sujets AgHBs-positif méconnaissaient leur statut sérologique. En ce qui concerne les données de prévalence de l'hépatite delta, celles-ci ne sont pas connues avec précision. Des données sont disponibles pour quelques centres hospitaliers métropolitains incluant Bordeaux, Toulouse, Villejuif, Rennes, Bobigny et Créteil [prévalence globale de 6,3% parmi les sujets AgHBs-positif et près de 60% avec une infection active (ARN VHD >0) (Brichler *et al.*, Liver Int 2024)], ainsi que dans la population générale Mahoraise, avec des valeurs de prévalence comprises entre 6% et 10% des porteurs chroniques de l'AgHBs (Brouard *et al.*, BEH 2022). Dans notre expérience sur la période 2018-2022, 35% des sujets nouvellement diagnostiqués AgHBs-positif n'ont pas été dépistés pour l'infection delta alors même que les recommandations préconisent un dépistage systématique de tous les sujets nouvellement dépistés pour l'AgHBs (EASL CPG on hepatitis B virus., J Hepatol 2017 ; EASL CPG on hepatitis delta virus., J Hepatol 2023). L'analyse rétrospective des données issues du système national des données de santé (SNDS) a montré que le nombre de tests de dépistage de l'hépatite delta (recherche des anticorps) a augmenté de 81% entre 2016 et 2019. Parallèlement le nombre de tests PCR (détection de l'ARN du VHD) a augmenté de 80% sur la même période, avec un pic entre 2019 et 2020 correspondants à l'autorisation conditionnelle du bulévirtide (BLV). Parmi les patients AgHBs-positifs, moins d'un quart avaient bénéficié d'un dépistage de l'hépatite delta (Loustaud-Ratti *et al.*, Hepatology 2023). Les objectifs de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) à l'horizon 2030 sont une réduction de 90% de l'incidence des hépatites chroniques, une diminution de 65% du nombre de décès annuels, et que 80% des sujets dépistés soient traités. Atteindre ces objectifs passe notamment par le renforcement du dépistage des hépatites B et delta. Les États généraux de l'hépatite B qui réunissent associations de patients, professionnels de santé et acteurs du monde médico-social préconisent à travers l'un de leurs axes prioritaires d'améliorer le parcours et la prise en charge des personnes atteintes d'hépatite B (BEH 2022 ; 3-4 : 63-65). L'objectif principal de cette étude est d'estimer la gravité de la maladie hépatique des patients nouvellement pris en charge pour une hépatite chronique B ($\pm$ D) en France. Cette étude permettra également (objectifs secondaires) : (1) Décrire les caractéristiques démographiques et virologiques des patients nouvellement pris en charge pour une hépatite chronique B ; (2) Évaluer la proportion de patients éligibles à un traitement anti-VHB ; (3) Évaluer l'apport des nouveaux marqueurs virologiques pour la classification des patients dans les différents stades évolutifs du portage chronique de l'AgHBs ; (4) Évaluer les différents seuils de la quantité d'AgHBs circulant en association à d'autres marqueurs virologiques pour différencier les infections AgHBe-négatif des hépatites chroniques AgHBe-négatif ; (5) Comparer les caractéristiques de l'infection delta chez les patients coinfectés versus monoinfectés VHB ; (6) Identifier les motifs nucléotidiques impliqués dans le sévérité de la maladie hépatique chez les patients coinfectés VHB/VHD versus monoinfectés VHB avant traitement ; (7) Comparer les données à celles de la précédente étude réalisée en 2008-2012 ; (8) Constituer une collection d'échantillons biologiques en vue d'analyses ultérieures en fonction des avancées scientifiques ; (9) Évaluer l'intérêt scientifique de l'utilisation d'un test ultra-sensible pour la détermination du titre de l'AgHBcr. Le nombre de centres participants est de 42 (**Tableau 8 ; Figure 17**). Le nombre de sujets à inclure est de 1360 sur une période de 2 ans avec une durée de suivi de 12 mois. La DRCI a émis un avis favorable le 23 février 2026. La soumission à un CPP a été réalisée par l'URC Mondor le 12 mars 2026 et sera examiné le 21 avril 2026. L'e-CRF est en cours de conception et sera prochainement mis en production sur la plateforme CleanWeb™. Les différentes étapes sont renseignées sur la **Figure 18** (rétroplanning).

Tableau 8 : Liste des Centres et Services cliniques (protocole HEPB-SURVEY).

Tableau 6 : Liste des Centres et Services cliniques (protocole N°1 B-SORVELY).			
Établissement	Adresse	Correspondant	
		HGE	Infectiologue
FPRH			
CHU Rangueil	Toulouse	Sophie Mitivier	
Hospices Civiles de Lyon	Lyon	François Villeret	
Hôpital Dupuytren	Limoges	Véronique Loutaud-Ratti	
Hôpital Haut-Lévêque	Bordeaux	Juliette Foucher	
CHU Rouen	Rouen	Ghassan Riachi	
CH Perpignan	Perpignan	André-Jean Rémy	
CHU Strasbourg	Strasbourg	Frédéric Chaffraix	
CHU Guadeloupe	DOM - Guadeloupe	Moana Gelu-Simeon	

CHU La Réunion – site Sud	La Réunion		Patrice Poubeau
CHU Martinique			André Cabie
CHU Clermont-Ferrand (site Estaing)	Clermont-Ferrand	Armand Abergel	
CHU Dijon Bourgogne - Hôpital François Mitterrand	Dijon	Anne Minello	
CHU Rennes	Rennes	Caroline Jezequel	
CHU Tours – Hôpital Trousseau	Tours	Louis D'Alteroche	
CHU Reims	Reims	Elia Gigante	
CHU Besançon	Besançon	Thierry Thevenot	
CHU Montpellier	Montpellier	Magdalena Meszaros	
CHU Nice	Nice	Rodolphe Anty	
CHU Nantes	Nantes	Jérôme Gournay	David Boutoille & Eric Billaud
Hôpital Saint Joseph	Marseille	Marc Bourlière	
CHU Lille	Lille	Philippe Mathurin	
CHU Amiens	Amiens	Eric Nguyen-Khac	
CHU Grenoble Alpes	Grenoble	Marie-Noëlle Hilleret	
CHR Orléans	Orléans	Rim Benjira & Damien Labarrière	
CHR Metz – Thionville (site Mercy)	Metz		
CHU Poitiers	Poitiers	Christine Sylvain	
Cochin (APHP)	Paris 14	Anaïs Vallet-Pichard	
Pitié-Salpêtrière (APHP)	Paris 13	Dominique Thabut	
Avicenne (APHP)	Bobigny	Véronique Grando	
Paul Brousse (APHP)	Villejuif	Audrey Coilly	
Saint Antoine (APHP)	Paris 12	Nicolas Carbonell	
Beaujon (APHP)	Clichy	Tarik Asselah	
Henri Mondor (APHP)	Créteil	Vincent Leroy	
ANGH			
CHIC	Créteil	Isabelle Rose & Camille Barrault	
CHIV	Villeneuve-Saint-Georges	Armand Garioud	
GH Bretagne Sud - Hôpital du Scorff	Lorient	Florent Ehrhard	
Hôpital de Montélimar	Montélimar	Thiago Tatagiba	
CH Polynésie Française	Polynésie Française	Bertrand Condat	
CH Annecy Genevois	Annecy	Emmanuel Maillard	Émilie Piet
Hôpital Alexandra Lepève	Dunkerque	Juliette Verlynde	
CHU Cayenne	Cayenne	Aloia D'Aboikoni	

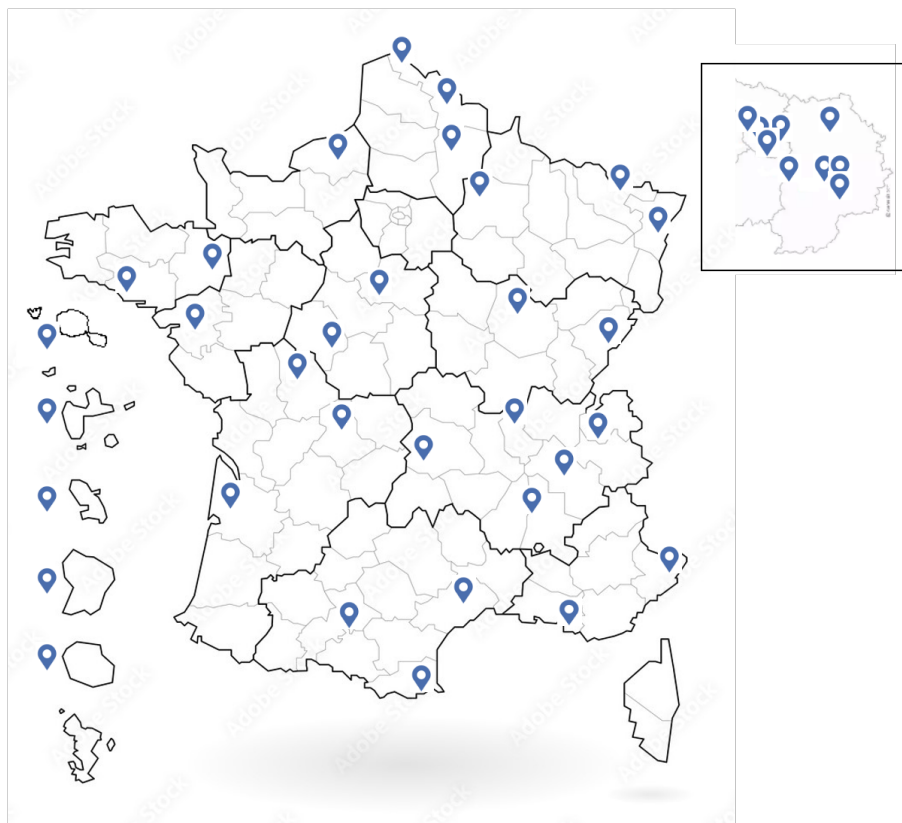


Figure 17 : Répartition géographique des centres participants (n=42) (protocole HEPB-SURVEY).

[illegible]

Figure 18 : Rétroplanning de l'étude HEPB-SURVEY.

Taux de séroconversion du virus de l'hépatite D chez les porteurs chroniques de l'AgHBs en France et en Gambie (Inci-D). La surinfection par le virus de l'hépatite delta (VHD) constitue un facteur majeur de morbi-mortalité chez les porteurs chroniques de l'AgHBs, notamment en aggravant la progression de la maladie hépatique. À l'échelle mondiale, on estime que 5 à 10% des porteurs chroniques de l'AgHBs sont coinfecteds par le VHD. Toutefois, le moment de la surinfection reste mal connu, et la répétition du dépistage du VHD n'est pas encore recommandée par les sociétés savantes internationales. L'étude Inci-D est une analyse post hoc issue de 2 cohortes prospectives, visant à évaluer le taux de surinfection par le VHD. Elle regroupe des données cliniques ainsi que des échantillons de plasma ou de sang séché (DBS) provenant de 2 cohortes : Prolifica en Gambie et une cohorte en France. Au total, 1 016 patients AgHBs-positif ont été analysés (625 de Gambie et 391 de France). La prévalence initiale du VHD était de 1,1% (7/625) en Gambie et 2,5% (10/391) en France. L'âge médian des participants était de 38 ans (IQR : 32-50), et 63% étaient des hommes. Les patients de la cohorte française étaient significativement plus âgés ($p < 0,001$), présentaient des taux d'ALAT plus élevés, étaient plus fréquemment AgHBe-positif ou séropositifs pour le VHC, et avaient une atteinte hépatique plus sévère. Au cours du suivi, de nouvelles séroconversions ont été observées. Dans la cohorte gambienne, après une médiane de suivi de 6 ans, 14 individus sont devenus positifs pour les anticorps VHD. Dans la cohorte française, après une médiane de suivi de 2,1 ans, trois individus ont présenté une séroconversion. Ces résultats suggèrent que la surinfection par le VHD est en augmentation chez les porteurs chroniques de l'AgHBs, tant en Gambie qu'en France. Ces résultats plaident en faveur d'un dépistage sérologique régulier du VHD chez les sujets AgHBs-positif (Ingiliz *et al.*, Open Forum Infect Dis 2025 ;13(1) : ofaf792).

Cartographie des génotypes et sous-types du VHC (CARTO-VHC). L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) est la deuxième cause de cancer primitif du foie dans le monde et la première aux Etats-Unis. En 2020, le nombre de décès attribuables au VHC était de 260 000 dans le monde, près de 80 000 en Europe, principalement le fait de complications tels que la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire (CHC). La prévalence de l'infection chronique est estimée à 0,7% avec de fortes disparités entre les différentes régions du monde. En France, la prévalence, évaluée à travers le volet biologique de l'étude BaroTest, était de 0,3% en 2016, représentant plus de 130 000 sujets. Le nombre de décès de patients hospitalisés pour une hépatite chronique C a diminué avec 220 décès en 2020 contre 526 en 2005. Dans la majorité des cas, l'infection virale C peut être guérie par les antiviraux à action directe (AAD). L'importante diversité génétique du VHC a conduit à l'existence de différentes lignées génétiques, classées en génotypes et sous-types. Les souches de VHC se répartissent en 8 génotypes (1 à 8) dont 6 ont une importance clinique et épidémiologique. Au sein de chaque génotype, il existe un nombre variable de sous-types. Au total, près d'une centaine de sous-types ont été identifiés. Seul un petit nombre de sous-types représente la grande majorité des patients infectés dans les pays industrialisés, notamment les sous-types 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a, et dans une moindre mesure les sous-types 5a et 6a. Cependant d'autres sous-types, considérés comme "non usuels" dans les pays industrialisés, se sont avérés prévalents dans d'autres régions du monde et chez des patients vivant dans les pays occidentaux, mais qui sont nés et ont été infectés dans ces régions avant d'émigrer. L'organisation mondiale de la Santé (OMS) et les sociétés savantes d'hépatologie recommandent une thérapie combinée ciblant au moins 2 protéines virales non structurales distinctes, permettant ainsi l'obtention d'une guérison virologique dans la majorité des cas (>95%). Cependant, environ 2 à 12% des patients sont en échec de traitement, en particulier des patients infectés par des sous-types "non usuels". En effet, des taux de réponse virologique plus faibles ont été observés chez des patients infectés par des génotypes non 1a/1b, 4r et 3b. Ces génotypes abritent des polymorphismes capables de conférer une diminution de sensibilité aux AAD. L'étude rétrospective du GEMHEP (Groupe français d'études moléculaires des hépatites) réalisée en 2015-2016 auprès de 9 laboratoires avait permis d'évaluer la distribution des génotypes en France. Près de 600 patients naïfs de traitement avec une hépatopathie peu ou pas sévère avaient été rétrospectivement inclus. Les génotypes, déterminés par analyse d'une portion du génome viral (NS3, NS5B ou core-E1), les plus prévalents étaient : génotype 1 (60,4%), génotype 3 (14,9%), génotype 4 (13,7%) et génotype 2 (8,6%). Ces données importantes ont néanmoins besoin d'être réactualisées afin de décrire les distributions et caractériser au mieux les sous-populations à risque de taux de réponse virologique plus faible. L'objectif principal de cette étude est de décrire la distribution des génotypes et sous-types du VHC circulant en France en 2023-24, incluant les sous-types usuels et non usuels, et établir des corrélations avec les paramètres cliniques et thérapeutiques. Cette étude permettra également (objectifs secondaires) : (1) Caractériser les polymorphismes de résistance naturelle du VHC chez les patients infectés par un sous-type non usuel ; (2) Évaluer la prévalence de la résistance aux AAD chez les patients en échec de traitement ; (3) Caractériser les profils de résistance aux AAD chez les patients en échec de traitement. Le nombre de centres participant est de 33 (**Tableau 9**). Le nombre de sujets est d'environ 2 200. La soumission à l'IRB de Mondor a été réalisée par l'URC Mondor le 17 octobre 2025. Un avis favorable a été rendu le 31 décembre 2025. L'e-CRF a été mis en production sur la plateforme CleanWeb™ le 26 mars 2026. La déclaration à clinical Trial a été réalisée et a reçu le NCT number suivant NCT07503288.

Les différentes étapes sont renseignées sur la **Figure 19** (rétroplanning).

Tableau 9 : Réseau de laboratoires de Virologie (protocole CARTO-VHC).

Établissement	Adresse	Correspondant	
		Laboratoire	HGE
Henri Mondor (APHP)	1 rue Gustave Eiffel – Créteil	Stéphane Chevaliez	Vincent Leroy
Avicenne (APHP)	125 rue de Stalingrad - Bobigny	Ségolène Brichler	Véronique Grando
Bichat (APHP)	46 rue Huchard – Paris18	Vincent Mackiewicz	Anne Gervais
Saint-Louis (APHP)	1 av Claude Vellefaux – Paris 10	Sarah Maylin	
Saint-Antoine (APHP)	184 rue du Faubourg Saint-Antoine – Paris 12	Joël Gozlan	Karine Lacombe
Cochin (APHP)	27 rue du Faubourg Saint Jacques – Paris 14	Arielle Rosenberg	Philippe Sogni
Pitié-Salpêtrière (APHP)	47-83 bd de l'Hôpital – Paris 13	Sepideh Akhavan	Dominique Tabut
Paul Brousse (APHP)	12 av Paul Vaillant Couturier – Villejuif	Anne Marie Roque	Rodolphe Sobesky
CHU Amiens	1 rond-point du Pr Cabrol – Amiens	Sandrine Castelain	Eric Nguyen-Khac
CHU Angers	4 rue Larrey – Angers	Alexandra Ducancelle	Isabelle Fouchard
CHU Besançon	32 bd Flemming – Besançon	Solène Marty	
CHU Bordeaux	Place Amélie Raba-Léon – Bordeaux	Sonia Burrel	Juliette Foucher
CHU Brest	Bd Tanguy Prigent – Brest	Sophie Vallet	Florence Tanne
CHU Caen	Ave de la Côte de Nacre – Caen	Cécile Schanen	Isabelle Ollivier
CHU Clermont	1 rue Lucie et Raymond Aubrac – Clermont-Ferrand	Audrey Mirand	Armand Abergel
CHU Dijon	2 rue Angélique – Dijon	Ali Si-Mohammed	Anne Minello
CHU Grenoble	CS 10217 – Grenoble	Sylvie Larrat	Marie Noelle Hilleret
CHRU Lille	Bd Jean Leclercq – Lille	Aurélien Girard	Philippe Mathurin
CHU Marseille (APHM)	19-21 bd Jean Moulin – Marseille	Philippe Colson	René Gérolami
CHU Montpellier	191 av Doyen Gaston Giraud – Montpellier	Edouard Tuaillon	Georges Philippe Pageaux
CHU Nancy	Rue Morvan – Vandœuvre les Nancy	Evelyne Schvoerer	Jean-Pierre Bronowicki
CHU Nantes	9 quai Moncousu – Nantes	Elisabeth André-Garnier	
CHU Nice	151 route Saint Antoine – Nice	Laurence Ollier	Régine Truchi
CHU Nîmes	1 Place Robert Debré – Nîmes	Agathe Boudet	Stephane Robin
CHU Orléans	14 av de l'Hôpital – Orléans	Véronique Avettand-Fenoel	Pascal Potier
CHU Poitiers	2 rue de la Milettrie – Poitiers	Magali Garcia	Sylvain Christine
CHU Reims	Ave du Général Koenig – Reims	Véronique Brodard	Brigitte Bernard-Chabert

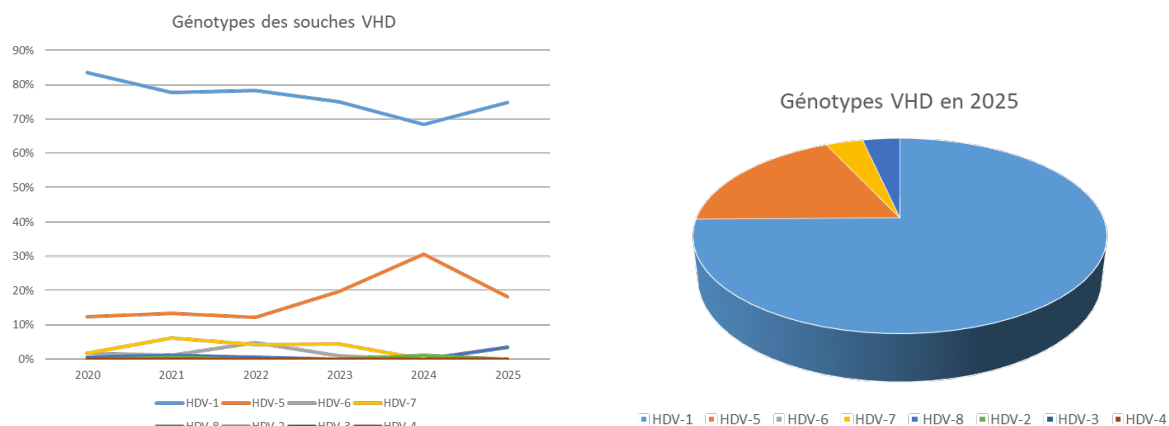


Figure 21 : Répartition des génotypes du VHD au cours du temps, et en particulier pour 2025.

Surveillance des infections à VHB chez les donneurs de sang. La surveillance du taux de dons positifs pour 10 000 dons parmi les dons de sang depuis 1993 est présentée sur la **Figure 22**. Les caractéristiques des dons positifs sont présentées sur les figures suivantes (**Figures 23, 24 et 25**).

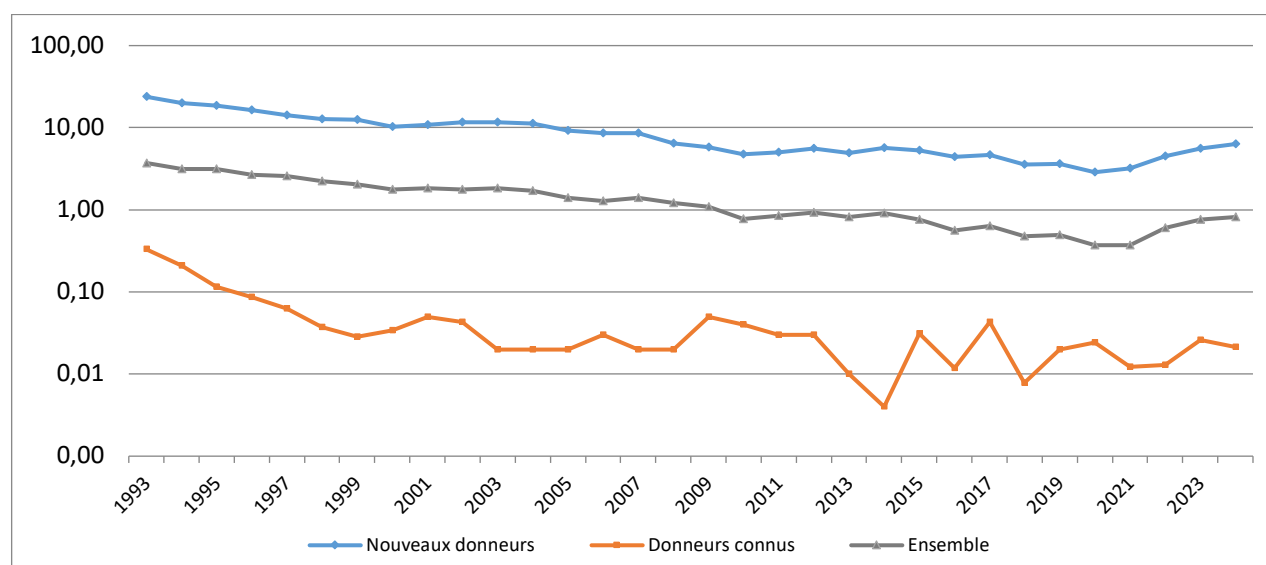


Figure 22 : Évolution du taux de dons VHB positifs observés pour 10 000 dons parmi les dons de sang collectés de 1993 à 2024 (échelle logarithmique).

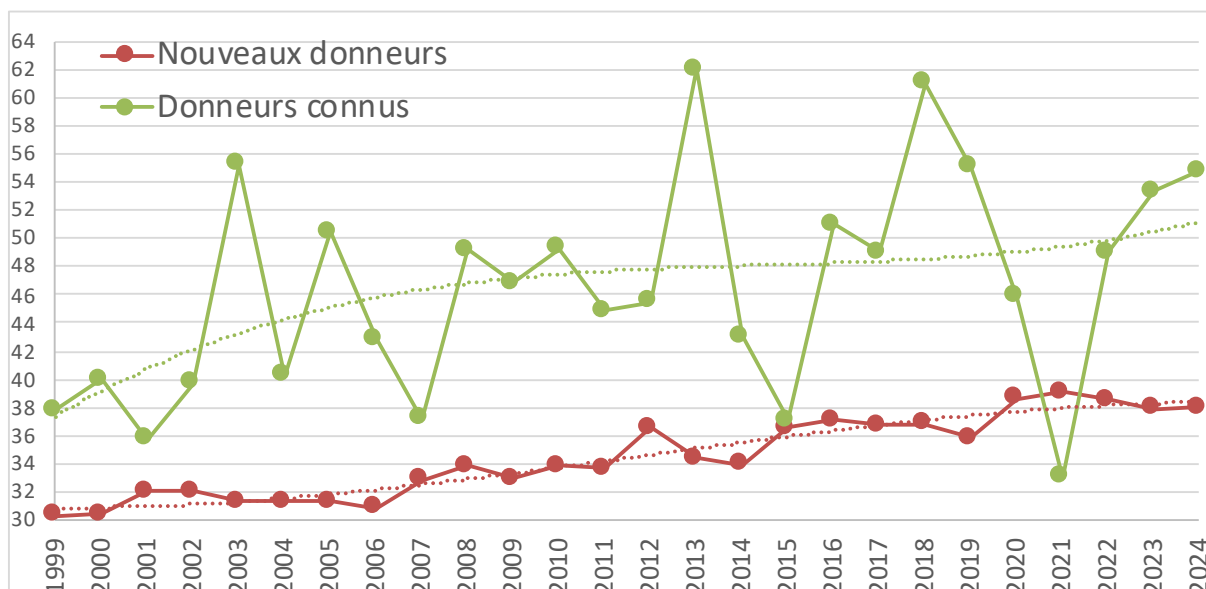


Figure 23 : Évolution de l'âge moyen des donneurs VHB positifs entre 1999 à 2024 selon leur statut.

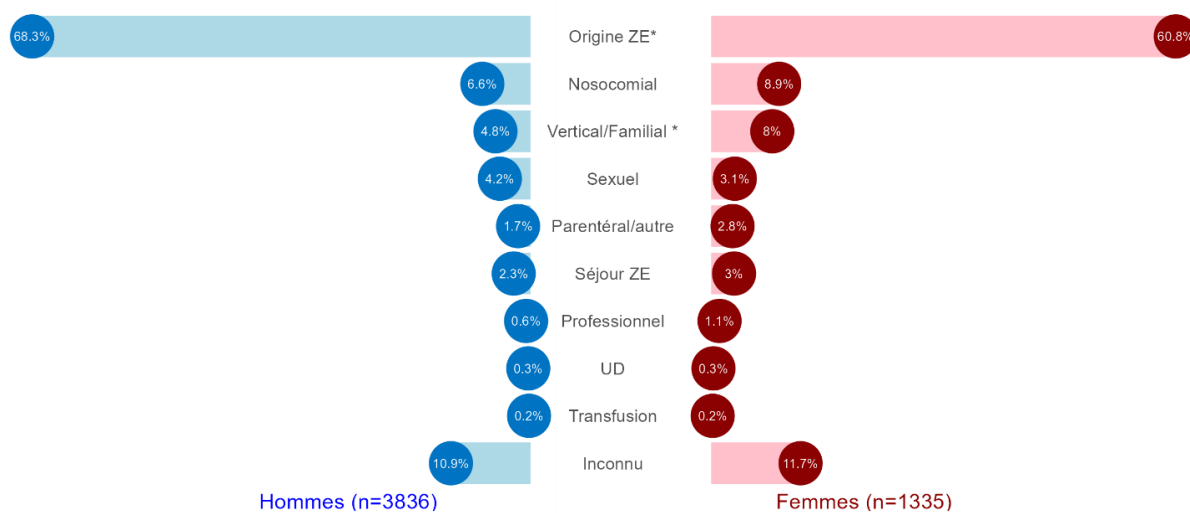


Figure 24 : Facteurs de risque hiérarchisés chez les nouveaux donneurs VHB positifs en France métropolitaine en fonction du sexe entre 1998 et 2024 (n=5 171). "autres" : tatouage, piercing, acupuncture. * différence significative entre les hommes et les femmes, après correction de Bonferoni.

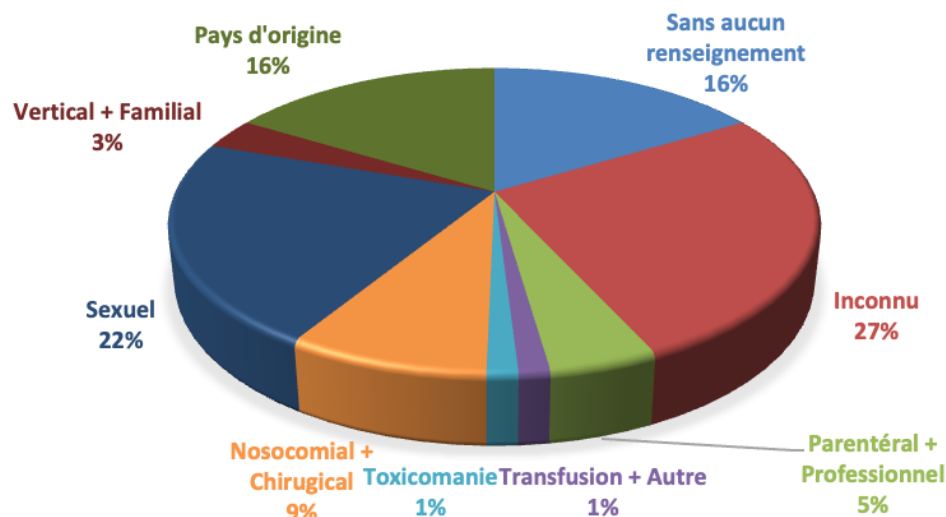


Figure 25 : Évolution de la répartition des facteurs de risque hiérarchisés chez les donneurs de sang réguliers (connus) VHB positifs (n=156) en France métropolitaine entre 1998 et 2024.

Au total, 88,7% des dons VHB positifs sont anticorps HBe positifs et AgHBe négatifs, cette proportion est stable dans le temps (5 842/7 235 dons). Sur la période 1998 à 2024, on note une diminution de la proportion de dons positifs pour l'AgHBe (12 à 3%). 3,8 % des donneurs AgHBs-positif testés pour ce marqueur ont des anticorps anti-HBs à taux faible sans lien avec le génotype ni avec l'existence de mutations du gène S.

L'analyse moléculaire comprend la détermination du génotypage et la mise en évidence de mutations dans l'enveloppe virale par séquençage de la région hydrophile majeure (MHR) de la protéine d'enveloppe S (Servant-Delmas *et al.*, Transfusion 2010), et d'une région chevauchant la polymérase du virus et la boucle antigénique de l'AgHBs (région amplifiée : nucléotides 271 à 1140 sur la séquence de référence NC_003977). Sur 4 286 dons ADN positifs collectés entre 2005 et 2024, 4 124 (96,2 %) ont pu être analysés. Parmi ces 4 124 dons, 343 (9,1%) n'étaient pas génotypables (**Figure 26**).

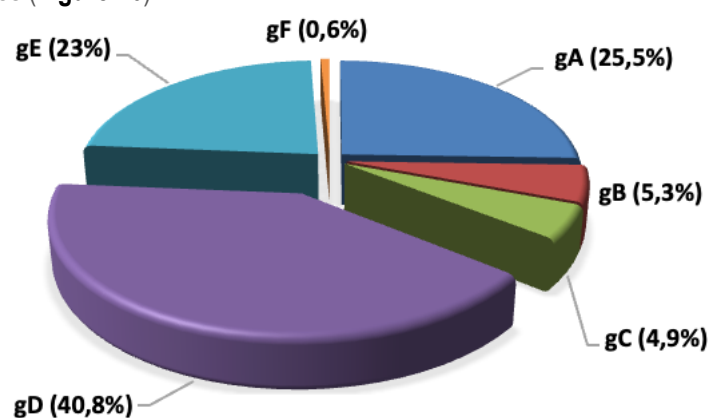


Figure 26 : Distribution globale des génotypes VHB chez les donneurs de sang (2005-2024).

Le génotype D est le génotype le plus fréquent (40,7% avec des extrêmes de 27% en 2023 et 53% en 2015). Les génotypes B, C et F sont stables au cours du temps et occupent à eux trois, 11% des souches. On observe depuis 2016 une tendance à l'augmentation du génotype E au détriment du génotype A. Ceci peut s'expliquer par une augmentation de la proportion des donneurs d'origine Africaine parmi les donneurs infectés par le VHB avec en parallèle un possible effet de la vaccination dans la population des donneurs d'origine métropolitaine ou du bassin méditerranéen. Cette répartition est en accord avec l'origine géographique des donneurs (gA : Europe et Afrique, gB et gC : Asie, gD : bassin méditerranéen et Europe, gE : Afrique). Pour les génotypes B et C, les charges virales moyenne étaient significativement plus élevées (**Figure 27**).

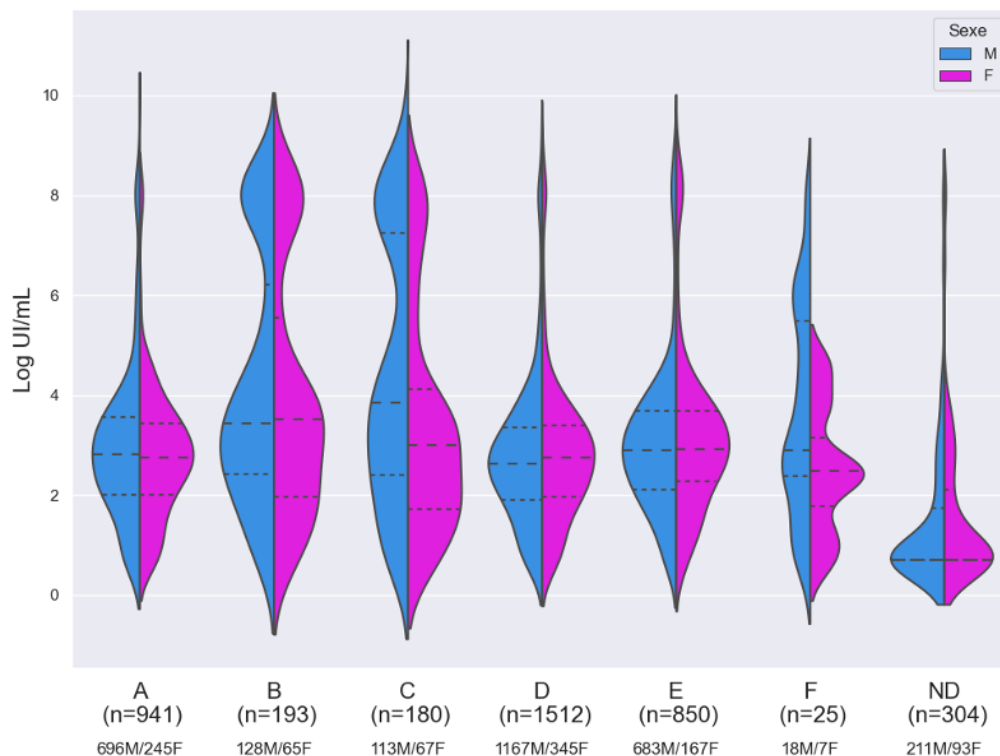


Figure 27 : Répartition des charges virales ($\log_{10}$ UI/mL) en fonction du génotype du VHB chez 3 849 donneurs de sang entre 2005 et 2024 (ND : génotype non déterminé ; traits en pointillés serrés : quartiles, trait en pointillés : médiane).

Entre 1997 et 2024, 2,1% des dons VHB positifs étaient positifs pour les anticorps VHD. La quantification de l'ARN du VHD, réalisée sur 90 échantillons a identifié 24 souches (26,7%) avec une charge virale détectable (10^2 - 10^9 copies/mL). Vingt souches étaient de génotype 1, une de génotype 6, une de génotype 7, une de génotype 8 et une en cours de génotypage. Cinq souches VHD-1 ont été isolées chez des donneurs européens, 2 chez des donneurs originaires du bassin méditerranéen, 10 chez des donneurs originaires d'Afrique Sub-Saharienne, 1 chez un donneur originaire des DOM et 2 sans renseignement sur l'origine géographique. La charge virale VHB des 24 donneurs ARN VHD positif était plus basse (médiane : 34 UI/mL) que celle des dons ARN VHD négatif (médiane : 754 UI/mL). La surveillance prospective de la séroprévalence des anticorps VHD chez les donneurs AgHBs positifs montrait des fluctuations autour de 2% (**Figure 28**).

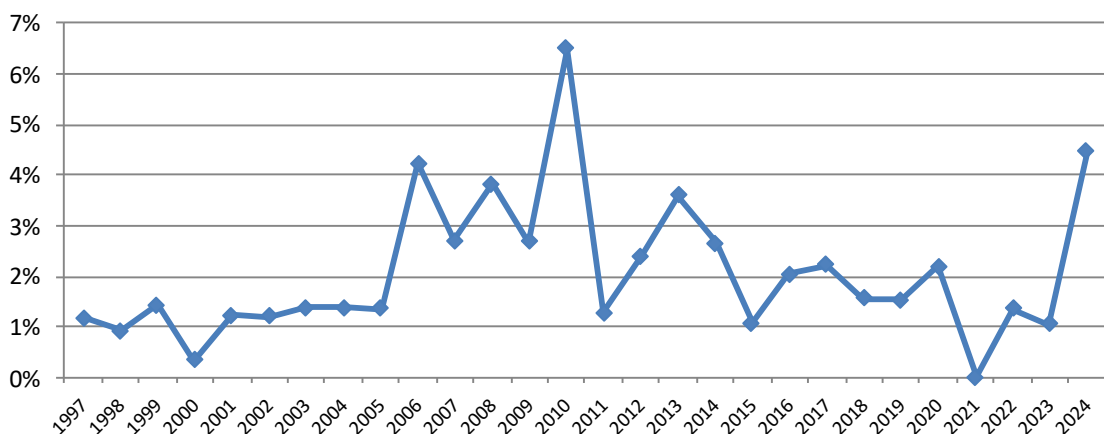


Figure 28 : Évolution de la séroprévalence du virus Delta chez les donneurs de sang de 1997 à 2024.

Surveillance des infections à VHC chez les donneurs de sang. La surveillance du taux de dons positifs pour 10 000 dons parmi les dons de sang depuis 1993 est présentée sur la **Figure 29**. Les caractéristiques des dons positifs sont présentées sur les figures suivantes (**Figures 30, 31 et 32**).

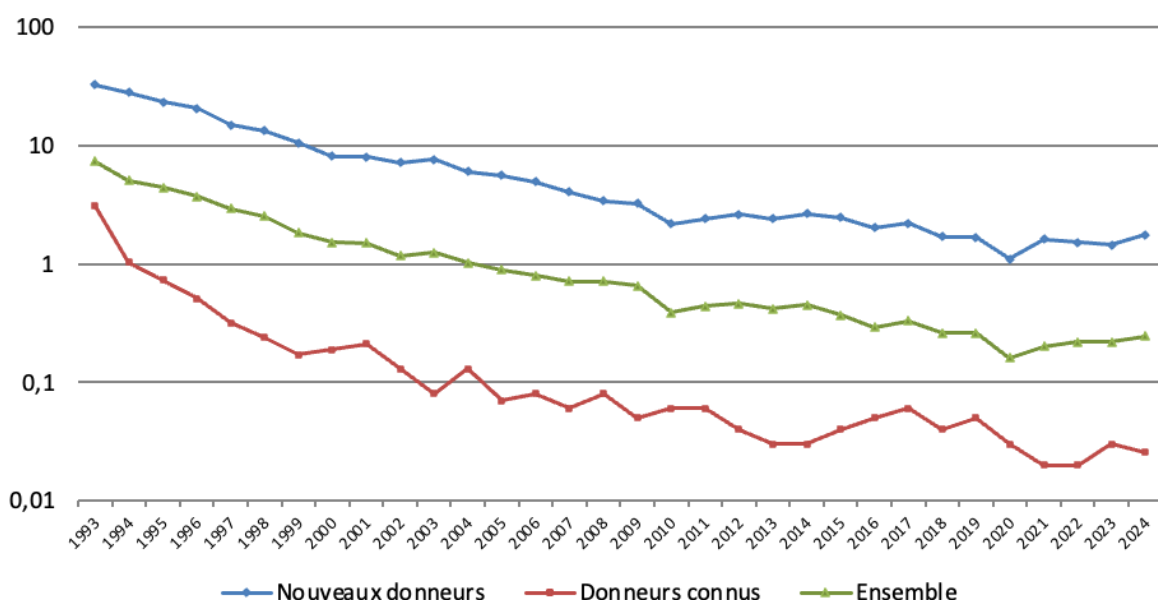


Figure 29 : Évolution du taux de dons VHC positifs observés pour 10 000 dons parmi les dons de sang collectés de 1993 à 2024 (échelle logarithmique).

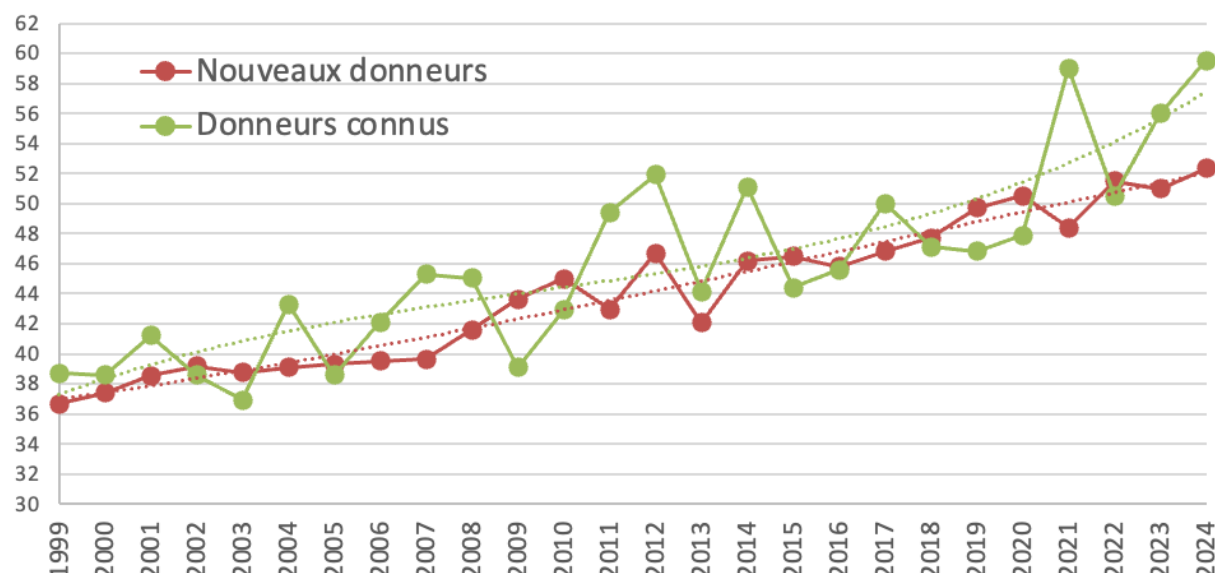


Figure 30 : Évolution de l'âge moyen des donneurs VHC positifs entre 1999 à 2024 selon leur statut.

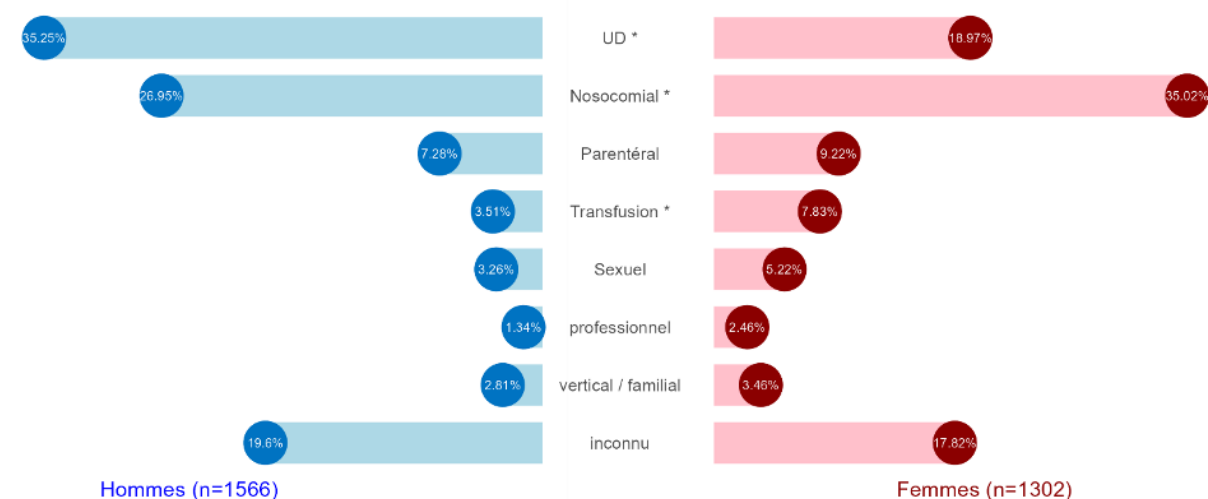


Figure 31 : Répartition des facteurs de risque hiérarchisés retrouvés chez les nouveaux donneurs VHC-positif interrogés lors de l'entretien post don (1998-2024 ; n=2 868) ; UD : Usage de drogue ; * Différence significative entre donneurs masculins et féminins, après correction de Bonferoni.

Globalement, pour les donneurs ayant été interrogés sur leur(s) facteur(s) de risque, le facteur de risque principal chez les nouveaux donneurs de sang de sexe masculin est l'usage de drogue alors que chez les donneurs sang de sexe féminin il s'agit d'un risque nosocomial (**Figure 31**). Toutefois, on observe une diminution du risque toxicomanie chez les hommes durant la dernière décennie (39% entre 1998 et 2010 et 26% entre 2011 et 2024) au profit du risque nosocomial (25% avant 2011 et 32% entre 2011 et 2024). A noter que pour 19% des donneurs, le facteur de risque n'est pas identifié. Chez les donneurs connus, l'usage de drogue est également le risque majeur chez les donneurs masculins, alors que les donneurs féminins, le risque nosocomial et le risque sexuel sont tous deux majoritaires (**Figure 32**).

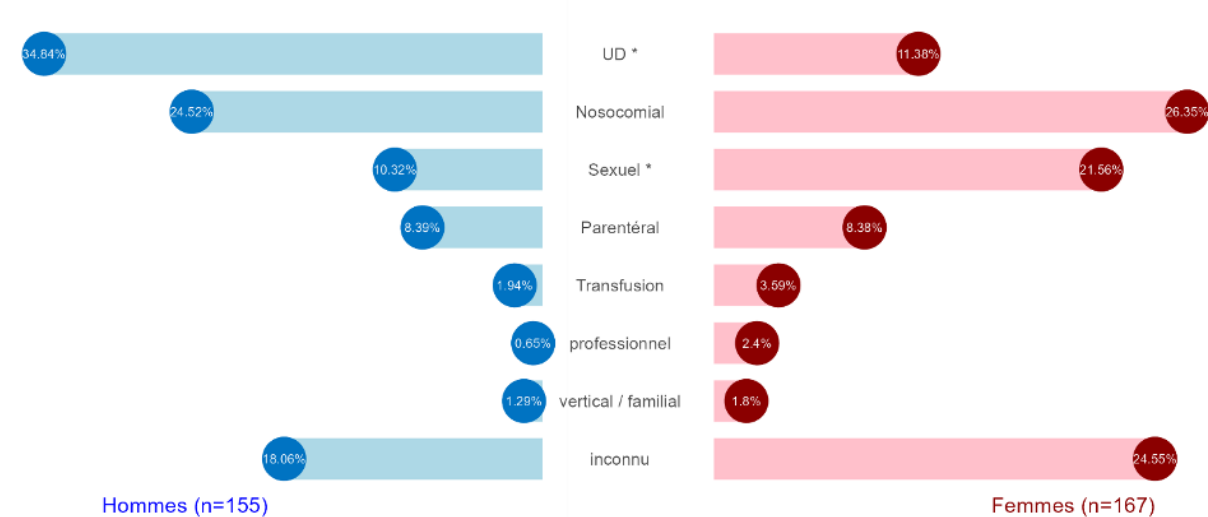


Figure 32 : Répartition des facteurs de risque hiérarchisés retrouvés chez les donneurs réguliers (connus) VHC-positif interrogés lors de l'entretien post don (1998-2024 ; n=322) ; UD : Usage de drogue ; * Différence significative entre donneurs masculins et féminins, après correction de Bonferoni.

Sur la période 2000-2023, le laboratoire a reçu 3 283 échantillons de donneurs VHC positifs. On note une chute progressive de la proportion des donneurs virémiques avec une réduction de plus moitié entre 2001-2003 et 2022-2023 (**Figure 33**). Sur la période 2001-2024, seuls huit échantillons ont fourni des résultats discordants entre DGV et PCR alternative.

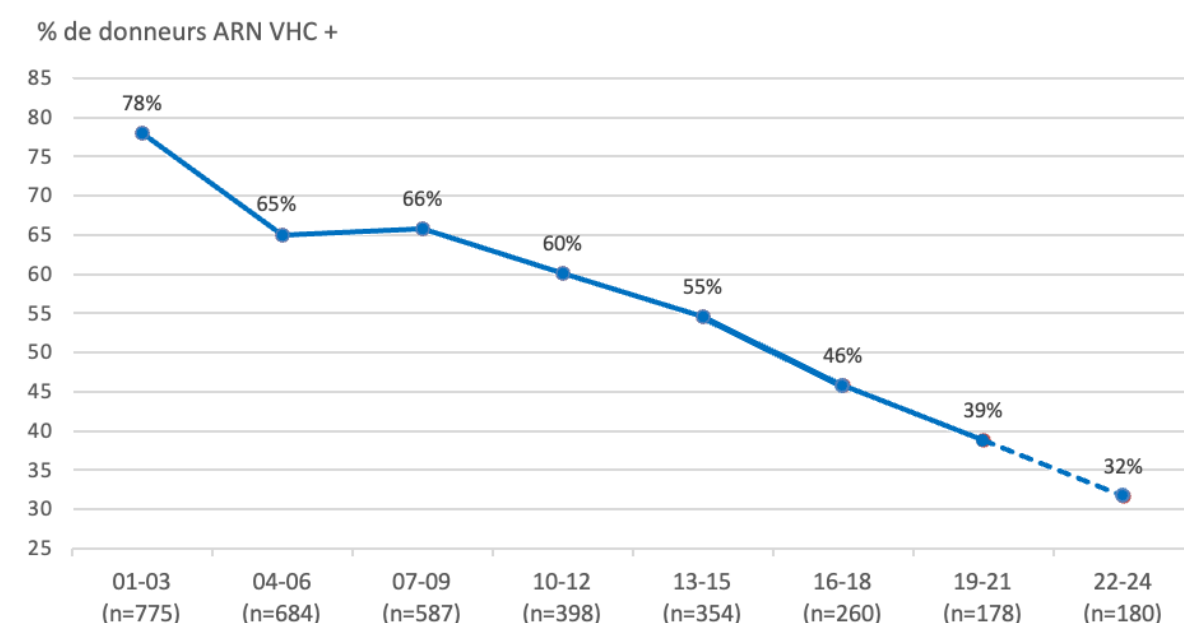


Figure 33 : Évolution de la proportion de donneurs virémiques (sur la base du DGV) parmi des donneurs VHC positifs (mi 2001-2024).

Jusqu'en 2020, la détermination du génotype a été réalisée sur chaque échantillon virémique par hybridation inverse en première intention (VERSANT HCV GENOTYPING ASSAY LiPA 2.0, Siemens) et en cas de résultat non concluant, par séquençage d'un fragment d'environ 340 paires de bases d'une portion de la région NS5B. Depuis 2021, le séquençage des échantillons VHC positif est réalisé par métagénomique, permettant un séquençage sans a priori, avec obtention des génomes complets pour la plupart des échantillons (charges virales élevées). En cas d'échec, le séquençage d'une portion de la région NS3 est réalisé. La répartition des génotypes est stable dans le temps (**Figure 34**), et il existe une différence significative dans la répartition des facteurs de risques en fonction des génotypes : les génotypes 1b et 2 sont plus souvent retrouvés dans un contexte nosocomial alors que les génotypes 1a, 3a et 4 dans un contexte d'usage de drogues par voie intraveineuse ($p < 10^{-3}$) (**Figure 35**).

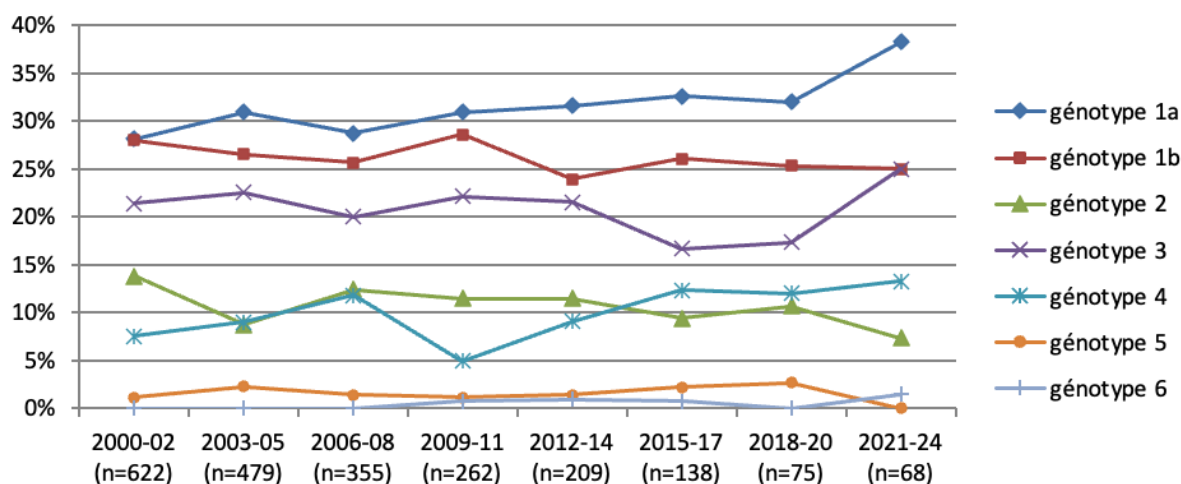


Figure 34 : Évolution des proportions relatives des génotypes du VHC chez les donneurs de sang virémiques pour la période 2000-2024 (n=2 244 soit 93,3% des 2 405 ARN positifs).

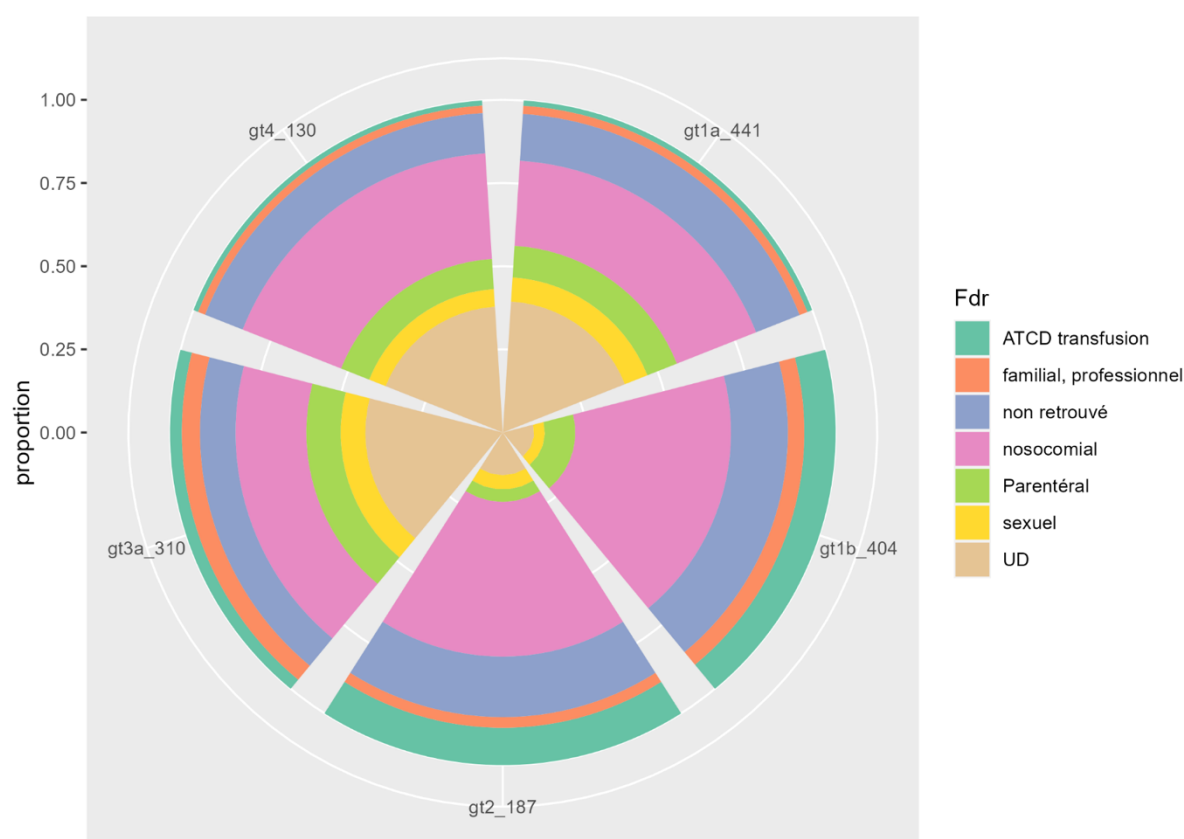


Figure 35 : Répartition des facteurs de risque du VHC (hiérarchisés) chez les donneurs de sang en fonction du génotype sur la période 2000-2024 (nombre de dons comptabilisés pour l'analyse indiqués après chaque

génotype). Seuls les génotypes 1a, 1b, 2, 3a et 4 ont été pris en compte, les autres génotypes étant trop peu représentés.

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

Surveillance de la résistance du VHC aux antiviraux à action directe (AAD). Depuis 2016, trois combinaisons pangénotypiques sont disponibles pour le traitement de l'infection par le VHC [SOF/VEL (SOF, sofosbuvir ; VEL, velpatasvir), SOF/VEL/VOX (VOX, voxilaprévir) et G/P (G, glécaprévir ; P, pibrentasvir]. Les antiviraux à action directe (AAD) permettent une guérison virologique dans plus de 95% des cas. Les échecs virologiques (principalement des rechutes) sont rares (2-12%) (Inzaule *et al.*, Clin Infect Dis 2024), à l'exception des patients infectés par un génotype "non usuel", en raison de la présence fréquente de substitutions amino acidiques (RAS, *resistance associated substitution*) en particulier au niveau du gène NS5A. Par conséquent, une détermination du profil de résistance est indiquée chez les patients infectés par un sous-type "non usuel" avant la mise sous traitement par AAD.

Vingt-six laboratoires répartis sur le territoire national nous ont fait parvenir des échantillons collectés chez des patients naïfs de traitement originaires d'Afrique ou d'Asie ou en échec de traitement pour la détermination des profils de résistance à l'aide de la trousse Sentosa SQ HCV Genotyping Assay version 2.0 (Vela Diagnostics GmbH). Au total, 89 patients (âge moyen 54,2±14,2 ans, 77% d'hommes) ont été analysés en 2025 incluant 34 patients naïfs de traitement et 55 en échec d'un ou plusieurs traitements. La charge virale moyenne était de 5,7±1,0 log₁₀ UI/mL. La distribution des génotypes était la suivante : 38,2% de génotype 1 (n=34), 38,2% de génotype 3 (n=34), 18% de génotype 4 (n=16), 4,5% de génotype 2 (n=4), et 1,1% de génotype 6 (n=1). Les traitements antiviraux chez les patients en échec, disponibles pour 51 patients, étaient G/P±SOF (n=15), SOF/VEL (n=29) ou pegIFN plus ribavirine (n=7).

Par séquençage haut débit, 76,4% (68/89) des patients avaient une ou plusieurs substitutions amino acidiques dans 1 (n=47 patients), 2 (n=18 patients) ou 3 (n=1 patient) régions ciblées par les AAD. Près de la moitié des patients (50%) avaient une ou plusieurs RAS dans le gène NS5A. Les positions les plus fréquemment mutées étaient les positions 30 et 93 de la protéine NS5A (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Profil de résistance des patients naïfs et en échec de traitement aux AAD.

	Sentosa SQ HCV Genotyping Assay 2.0		
	NS3	NS5A	NS5B
Proportion of Pts with RAS, [% (n)]	34,9% (30)	45,3% (39)	6,4% (5)
RAS (n)			
Single mutant	22	20	5
Double mutants	5	11	0
Triple mutants	2	7	0
Quadruple mutants	1	1	0
Most frequent RAS (position, n)	36 (V36L/M; n=16) 170 (I170V; n=6)	30 (Q/L/A/R30K/R/L/S/V; n=19) 31 (L/M31M/V/I; n=16) 62 (E/S62L/K/T/A/I/Q/P; n=17) 93 (Y93H/N; n=22)	159(L159F; n=2) 316 (C316H/N; n=3)

Surveillance de la résistance du VHB aux analogues nucléos(t)idiques. En ce qui concerne la surveillance de la résistance du VHB aux analogues nucléos(t)idiques [entécavir (ETV), ténofovir disoproxil (TDF) ou ténofovir alafénamide (TAF)], 19 laboratoires répartis sur le territoire national et les DROM (Guyane) nous ont fait parvenir des échantillons collectés chez des patients en échec de traitement et chez un patient naïf de traitement dans un contexte de PrEP. La détermination des profils de résistance a été réalisée après amplification d'une portion des gènes partiellement chevauchants P/S, cibles des analogues nucléos(t)idiques. Au total, 46 patients (âge moyen 51±15,7 ans, 65% d'hommes) ont été analysés. La charge virale (ADN VHB) moyenne était de 4,7±1,6 log₁₀ UI/mL. La répartition des génotypes était la suivante : 41,3% de génotype E (n=19), 32,6% de génotype D (n=15), 19,6% de génotype A (n=9), 2,2% de génotype C (n=1) et 4,3% de génotype F (n=2). Les traitements antiviraux, disponibles pour 39 patients en échec de traitement, étaient l'ETV (n=14), le TDF (n=10), le TDF en association avec l'ETV (n=1), le ténofovir disoproxil en association avec l'emtricitabine (TDF/FTC ; n=1), le TAF en association à des antirétroviraux (TAF/FTC plus BIC ; n=9).

Par séquençage direct, 34,8% (16/46) des patients avaient une ou plusieurs substitutions amino acidiques (RAS, *resistance associated substitution*) associées ou non à des mutations compensatoires sous forme de simple (n=8 patients), double (n=3 patients), triple (n=24 patients) ou quadruple (n=3 patients) mutants. Les positions les plus fréquemment mutées étaient les positions 204 (rtM204V/I/M, n=9 patients), 180 (rtL180M, n=8 patients) et 163 (rtI163V, n=3 patients) (**Tableau 11**).

Tableau 11 : Profil de résistance des patients en échec de traitement par analogues nucléos(t)idiques.

	“Population sequencing” (in-house method)
Proportion of Pts with RAS, [% (n)]	34,8% (16)
RAS (n)	
Single mutant	8
Double mutants	3
Triple mutants	2
Quadruple mutants	3
Most frequent RAS (position, n)	204 (M204V/I/M; 9 patients) 180 (L180M; 8 patients) 163 (I163V; 3 patients)

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

L'intégralité de la surveillance épidémiologique des donneurs de sang et l'analyse des donneurs positifs pour les infections à VHB et VHC, sont générées à partir des données fournies par les opérateurs (EFS, CTSA). Le CNR coordonnateur contribue également aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens et internationaux : *European Blood Alliance* (EBA) ou *International Society of Blood Transfusion* (ISBT).

Le laboratoire associé delta participe aux activités du réseau international *Hepatitis delta International Network* (HDIN) coordonné par le Professeur Heiner Wedemeyer (Hannover Medical School, Germany). Ce réseau international se réunit régulièrement en marge des congrès annuels d'Hépatologie que sont l'EASL Congress organisé par l'EASL (*European Association for the Study of the Liver*) et The Liver Meeting organisé par l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*), ou plus spécifiquement sur la "thématique delta" le Delta Cure Meeting organisé depuis 2022. Des réunions en visioconférence ont également lieu à une fréquence de 2 par an. Le Dr Ségolène Brichler est membre du Comité de Pilotage de l'observatoire ANRS HD EP01 HEPDELTA, et le Pr Dominique Roulot est membre de son conseil de surveillance. Le CNR associé fournit régulièrement le résultat de génotypage VHD des patients aux centres participants, afin de consolider la base de données de l'observatoire. Il est également sollicité, si besoin, pour une expertise des données rentrées dans les eCRF (notamment en cas de cinétique de charge virale VHD inhabituelle ou complexe).

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

Dépistage des hépatites virales par TROD. Une journée de dépistage des hépatites virales a été réalisée le jeudi 4 décembre 2025 dans le hall de l'hôpital Henri Mondor à l'initiative du Service d'Hépatologie en partenariat avec le CNR Virus des Hépatites B, C et delta. Un test de diagnostic rapide pour l'AgHBs (DETERMINE HBsAg 2, Abbott) et les anticorps VHC (OraQuick HCV Rapid Antibody Test, OraSure) étaient proposés à tout individu (personnel, consultant, accompagnant, patients hospitalisés ou étudiant) souhaitant se faire dépister. En parallèle, des brochures relatives aux hépatites virales étaient mises à disposition, ainsi qu'une évaluation de l'élasticité du foie à l'aide d'un FibroScan® pour les sujets qui le souhaitaient. Au total, 241 individus (107 patients hospitalisés ou consultants, 27 accompagnants, 14 visiteurs, 6 étudiants et 84 personnels) ont été dépistés (âge médian 53 ans, 34,8% d'hommes). Deux individus ont été dépistés positifs incluant 1 patient AgHBs positif et un autre séropositif pour les anticorps VHC. Parmi les 54 sujets ayant bénéficié d'une élastométrie (valeurs de FibroScan comprises entre 3,3 et 6,9 kPa), 10 avaient une stéatose [accumulation de graisses avec une CAP (*Controlled Attenuation Parameter*) comprise entre 280 et 369].

JOURNÉE CONTRE LES HÉPATITES VIRALES C, B ET D

JEUDI 4 DÉCEMBRE 2025 9H30 À 15H30

HALL PRINCIPAL (RDC HAUT) Porte 1
Hôpital universitaire Henri-Mondor
1 rue Gustave Eiffel
94 000 Créteil

Stands d'information et de sensibilisation sur les hépatites virales et la MASH (stéatohépatite non alcoolique) avec élastométrie
animés par l'équipe du service d'Hépatologie du Pr Leroy et Mélanie Simoes, infirmière coordinatrice référente des hépatites virales.

Dépistage gratuit, sur place et sans rdv
De la fibrose hépatique avec élastométrie (fibroscan).

TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique) réalisé par l'équipe du laboratoire de Virologie (une seule goutte de sang suffit).

Animations

- Pédalez, mixez et dégustez grâce au vélo smoothie proposé par la Mutuelle complémentaire et repartez avec un souvenir.
- Découvrez la Maison de Nora, espace d'écoute et de bien-être à Créteil.
- Venez à la rencontre d'APA de Créteil, maison Sport et Santé à Créteil.
- Venez déguster un bon café un allié pour une foie en forme.

AP-HP Hôpitaux universitaires Henri-Mondor APA NORA H. Mutoelle ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Dépistage des hépatites virales et du VIH. Des journées de sensibilisation et de dépistage du VIH et des hépatites B et C sont organisées de façon régulière (4 à 6 fois/an), en lien avec l'unité PASS de l'hôpital Avicenne, des associations locales, et le service de Maladies Infectieuses et Tropicales du GH. Ces journées bénéficient de l'appui institutionnel de la direction du groupe HUPSSD.



**SENSIBILISATION
& DÉPISTAGE
VIH, hépatites B & C**

**MARDI
10 MARS 2026
10H - 16H**

Hôpital Avicenne
Espace Soins & Vie Martine Midy

**Se faire dépister, c'est se protéger
et prendre soin de son avenir**

Avec l'équipe de l'unité PASS
de l'hôpital Avicenne & l'association
Afrique Avenir

Prochaines dates 2026

- Mardi 12 mai 2026
- Jeudi 4 juin 2026
(dans le cadre de la journée santé sexuelle)
- Mardi 8 septembre 2026

chu93.aphp.fr

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS

Dépistage des hépatites B, C et du VIH aux Urgences de l'hôpital Avicenne. Après Paris, la Seine Saint Denis est le deuxième département français de l'Hexagone où la prévalence du VIH et des hépatites virales est la plus élevée. Le SAU d'Avicenne accueille et voit passer un nombre significatif de personnes potentiellement concernées par le VIH, le VHB et le VHC. Il apparaît donc pertinent de mettre en place une campagne d'information et de promotion du dépistage du VIH et des hépatites au sein du SAU afin d'avoir une réelle visibilité sur leur prévalence. Avicenne avait participé il y a plusieurs années à l'étude URDEP, qui a évalué l'intérêt de la proposition systématique du dépistage du VIH par test rapide à tout patient fréquentant le SAU de l'hôpital. Pendant la durée de l'étude (décembre 2009 - décembre 2010), 2 343 patients avaient été dépistés par TROD, et 12 d'entre eux étaient positifs (1 seul d'entre eux était connu). En 2022, l'hôpital Bichat a initié le projet URDEP TRIO, dans le but d'élargir ce dépistage aux virus des hépatites B et C en parallèle du VIH. Le dépistage est réalisé au laboratoire de Virologie, et est proposé à tous les patients se rendant aux Urgences et dont l'état nécessite une prise de sang. Au vu des résultats intéressants, l'hôpital Avicenne a décidé en 2025 de mettre en place ce dispositif au sein de son SAU, en partenariat avec les services de Virologie, de Maladies Infectieuses, et d'Hépatologie du GH. Des analyses avant/après seront réalisées pour évaluer la prévalence de ces infections dans la population de Seine-Saint-Denis, et le taux de prise en soins des patients nouvellement diagnostiqués.

4. Alertes

Au cours de l'exercice 2024, aucun signal d'alerte n'a été détecté, à l'exception d'une suspicion de transmission du VHB. Toutefois, les génotypes des souches VHB étant différent (**Figure 36**), l'hypothèse d'une transmission dans le cadre des soins a été écartée.

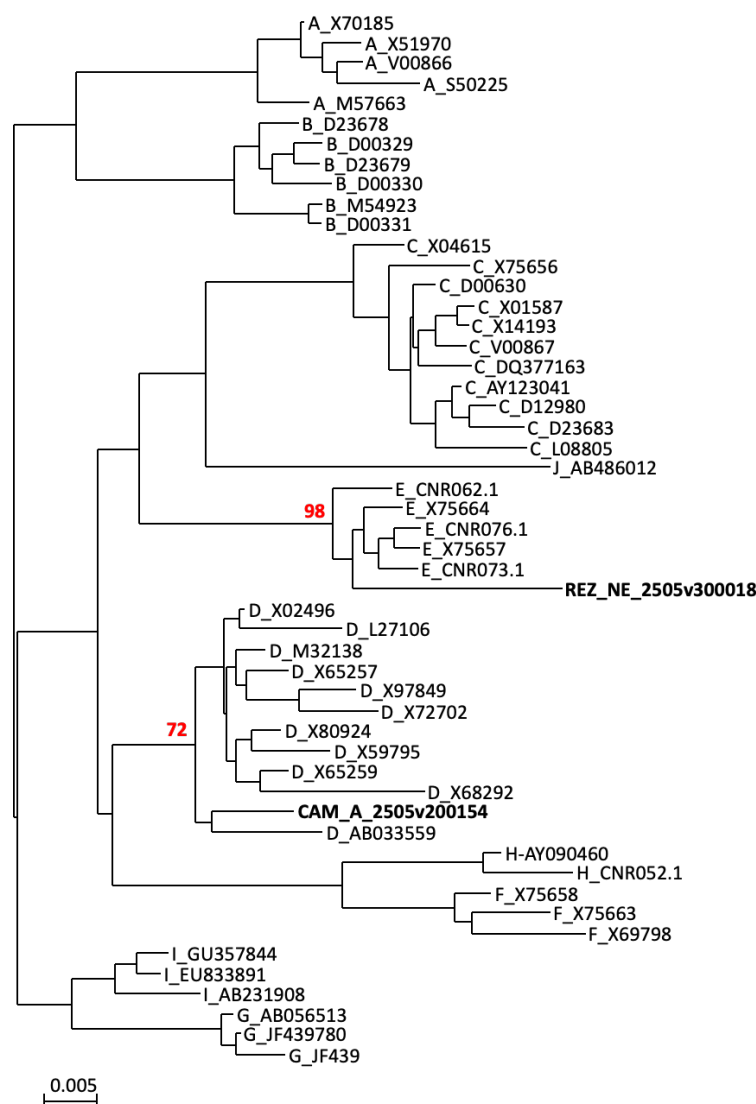


Figure 36 : Détermination du génotype par phylogénie d'une portion du gène *P* du VHB (394 nucléotides). Analyse réalisée par DNADIST (Phylip 3.65), Kimura 2-parameter, Ts/Tv 2.0. Les chiffres au niveau des nœuds correspondent aux pourcentages de 1 000 re-échantillonnages.

Identification d'un nouveau virus appartenant à la famille des *Circoviridae* et au genre *Circovirus*. Les hépatites d'étiologie indéterminée peuvent être causées par une grande diversité de micro-organismes. Dans ce contexte, la métagénomique shotgun constitue un outil particulièrement adapté à la surveillance de l'émergence virale. Un nouveau virus, nommé HCirV-1, appartenant à la famille des *Circoviridae* et au genre *Circovirus*, a récemment été identifié chez une patiente doublement transplantée (cœur-poumons), où il était potentiellement impliqué dans une hépatite aiguë sévère (Rodriguez *et al.*, Emerg infect Dis 2023). Des études rétrospectives, principalement menées en Asie, ont par la suite montré la présence de ce pathogène chez des sujets pour la plupart immunodéprimés atteints d'hépatites indéterminées (Wu *et al.*, Emerg Inf Dis 2024 ; Hamelin *et al.*, Emerg Inf Dis 2024 ; Jiang *et al.*, Diagn Microbiol Infect Dis 2025). En 2025, HCirV-1 a été détecté chez deux patients immunodéprimés. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le **Tableau 12**.

Tableau 12 : Caractéristiques des patients atteints d'hépatite sévère indéterminée.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Age	62	79	72
Sex	F	M	M
Immunocompromised	Yes	Yes	Yes
Disease	Heart -lung transplant	Lymphoma	Myeloma
Peak ALT/AST (U/L)	474/177	696/337	446/396
Peak GGT (U/L)	419	410	1747
Peak bilirubin (μmol/L)	14	10	52
Duration of hepatitis	35 days	14 months	5 months
Hepatitis outcome	Favorable	Unfavorable (death)	Favorable
Coinfection			
HBsAg-positive	Negative	Positive	Negative
HCV	Negative	Positive	Negative
Comorbidities	CMV	Absence	Alcohol abuse

Le circovirus humain est un virus à ADN simple brin d'environ 2 kb, dont le génome code deux protéines : la protéine de capsid et la protéine associée à la réplication (Rep). Ce virus est phylogéniquement très proche des circovirus porcins de type 3 (PCV3) et de type 2 (PCV2). Afin d'évaluer la circulation de ce virus en France, une étude sur une population de donneurs d'organes, issue de la biothèque du laboratoire, a été réalisée. Plus de 1 000 échantillons de plasma collectés en 2023 et 2024 ont été analysés. Après extraction des acides nucléiques, la détection du génome viral a été réalisée par qPCR ciblant le gène *Rep*. En parallèle, cette région a été clonée dans un plasmide afin de générer une gamme de quantification. Le génome du circovirus a été détecté chez 23 donneurs d'organes (valeur de Ct <40), correspondant à un taux de positivité de 2,2%. Les charges virales variaient entre 2,2 à 5,3 log₁₀ cp/mL. Une seconde amplification ciblant une autre région du gène *Rep* a confirmé la présence du génome du circovirus dans la majorité des échantillons. Une portion du gène *Rep* a été séquencé (méthode Sanger), et une analyse phylogénique a été réalisée selon la méthode de maximum de vraisemblance (**Figure 37**).

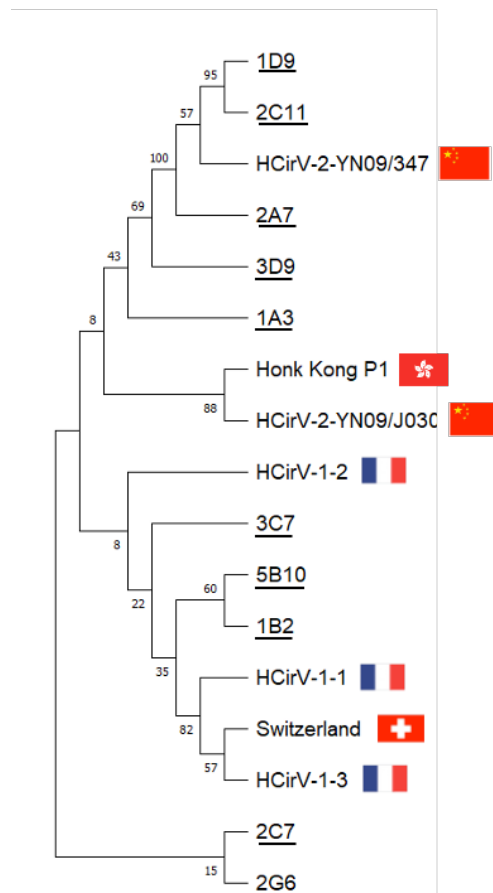


Figure 37 : Arbre phylogénique d'une portion du gène *Rep* du circovirus (418 nucléotides). Analyse réalisée selon la méthode maximum de vraisemblance. Les chiffres au niveau des nœuds correspondent aux pourcentages de 500 rééchantillonnages. Les échantillons soulignés d'un trait noir sont issus de la collection des donneurs d'organes.

Ces résultats indiquent que le circovirus humain circule à bas bruit dans la population de donneurs d'organes en France. Cette population est particulièrement critique en termes de transmission potentielle aux receveurs, en fonction de multiples critères (type d'organes transplanté, charge virale, pouvoir pathogène du micro-organisme,...). Les prochaines étapes sont d'analyser des échantillons plus anciens afin de retracer l'introduction et la circulation du virus en France, l'évaluation *in vitro* du pouvoir pathogène du circovirus, et la caractérisation du risque de transmission en contexte de transplantation.

Défaut de sensibilité des techniques de quantification de l'ARN VHD utilisées en routine en France. La quantification de l'ARN du VHD est essentielle pour évaluer l'efficacité des traitements antiviraux, tant dans les essais cliniques que dans le suivi des patients en pratique clinique. Lors des récents séminaires *Deltacure* (organisés par le réseau HDIN – *Hepatitis Delta International Network*), la question des performances analytiques, notamment de la sensibilité des différents tests de quantification de l'ARN VHD disponibles selon les pays, a été largement discutée. Un article publié fin 2024 (Anolli *et al*, J Hep Reports), a notamment remis en question la validité des analyses réalisées en France, où la trousse de la société Eurobio est majoritairement utilisée. En réponse, le CNR associé a apporté des clarifications et mené une évaluation complémentaire selon 2 axes principaux. Premièrement, il a été précisé que les critiques portaient sur la trousse EurobioPlex EBX-004, qui n'est plus distribuée depuis l'été 2023, et non la version actuellement utilisée (EBX-071). Par ailleurs, certains rapports confondaient les limites de détection (LoD) et de quantification (LLOQ). Deuxièmement, une évaluation des performances de la trousse EBX-071 a été réalisée dans des conditions de "vraie vie". Cette étude reposait sur l'analyse d'un panel de 190 échantillons issus de trois laboratoires différents, comprenant des échantillons de patients sous traitement antiviral, enrichis en échantillons avec faible charge virale et avec un suivi longitudinal (2 à 6 échantillons par patient). Les résultats obtenus avec la trousse EurobioPlex EBX-071 ont été comparés à ceux d'un autre test largement utilisé en Europe (Robogene 2.0). Les deux techniques ont montré une bonne concordance des résultats quantitatifs. Toutefois, la trousse Robogene 2.0 s'est révélée légèrement plus sensible pour un petit nombre de patients présentant de faibles niveaux de répllication virale (5–20 UI/mL). Ces observations étaient cohérentes avec les données des fabricants, qui indiquent une LoD de 6 UI/mL pour Robogene et de 20 UI/mL pour Eurobio. Cette différence de sensibilité peut entraîner, chez certains patients, un décalage dans l'obtention de l'indétectabilité de l'ARN viral sous traitement. Néanmoins, son impact clinique semble

limité. En effet, les recommandations actuelles préconisent de maintenir un traitement jusqu'à obtention d'une indétectabilité prolongée (supérieure à deux ans) avant d'envisager un arrêt du traitement antiviral (Delagarde *et al.*, J Virol Methods 2026 ;344 :115394).

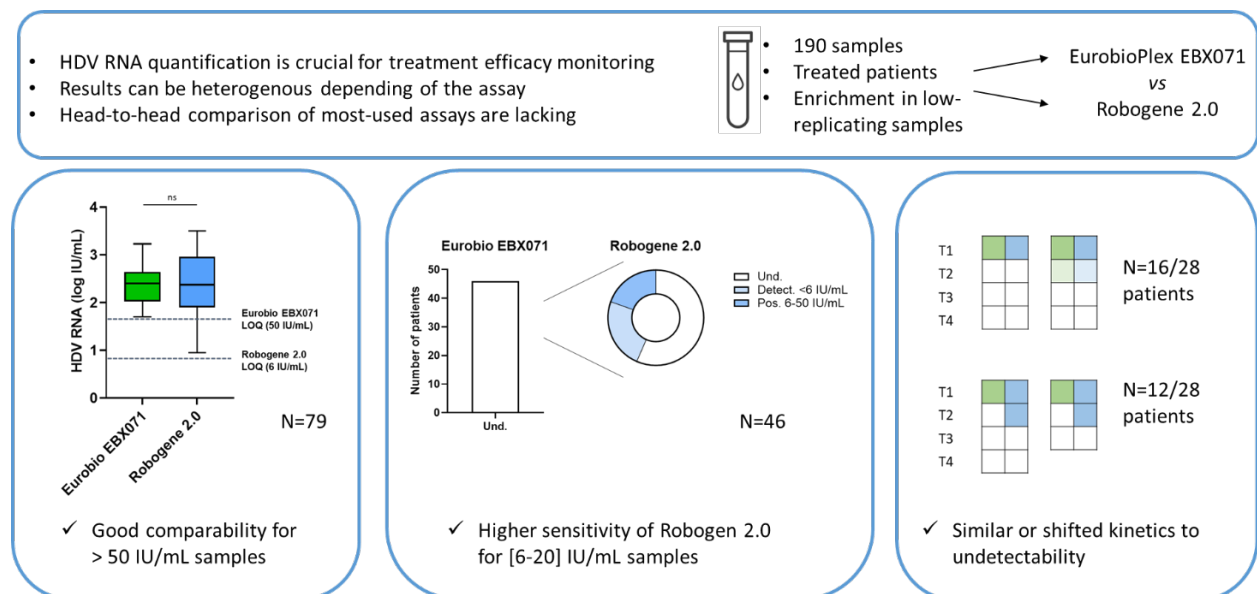


Figure 38 : Principaux résultats de l'étude de comparaison des trousses Robogene 2.0 et EurobioPlex EBX-071.

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

5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

Les formations dispensées aux professionnels de santé se répartissaient comme suit :

- **Accueil de stagiaires**

- . Rolar Matar, étudiante en Thèse d'Université à l'UPEC
- . Taylor Thompson, étudiante en Thèse d'Université à l'UPEC
- . Tibor Bonhomme, étudiant en Thèse d'Université à l'UPEC
- . François Navaratnam, étudiant en Licence professionnelle Microbiologie Industrielle et Biotechnologies (proMIB) à L'Université Paris Cité
- . Marie Guet, étudiante à SupBiotech (Villejuif)
- . Kolveasna Kim, étudiant en Thèse d'Université à Université Sorbonne Paris Nord
- . Nadou Tagodoe, étudiante en Bachelor Universitaire de Technologie Génie Biologique (IUT de Créteil)

- **Webinaires**

- . "Integrated hepatitis testing: what's new in viral hepatitis diagnosis and management?", Webinar ADLM, October 2025 (Stéphane Chevaliez)
- . "Hepatitis D Virus: Diagnostic Complexity and Public Health Challenges in 2025", Webinar GenDx, December 2025 (Frédéric Le Gal)

- **Référentiels/guides**

- . How to Test for Hepatitis D Virus infection? Evidence and rationale informing" et " WHO to test for Hepatitis D virus infection? Evidence and rationale informing" – Recommandations OMS (rédaction en 2024, parution à venir en 2026) (Frédéric Le Gal)
- . Chapitre " VHC " dans la nouvelle édition du Traité de Virologie Médicale (rédaction des textes en 2024, corrections en 2025, édition à paraître en 2026) (Stéphane Chevaliez & Jean-Michel Pawlotsky)
- . Chapitre " VHD " dans la nouvelle édition du Traité de Virologie Médicale (rédaction des textes en 2024, corrections en 2025, édition à paraître en 2026) (Ségolène Brichler)
- . Recommandations AFEF de prise en charge des patients VHB et VHD (travaux en cours 2025-2026) (Ségolène Brichler, Dominique Roulot, Stéphane Chevaliez, Jean-Michel Pawlotsky)
- . Actualisation des fiches Hépatite C et Hépatite B du guide EFICAT de l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) (Stéphane Chevaliez)

- **Site internet dédié au CNR Virus des Hépatites B, C et delta**

<https://www.vhc-henrimondor.com/centre-national-de-referencedes-hepatites-b-c-et-delta/mission-de-service-public/>

Le site internet est en cours de remise à jour par le prestataire Magnetic (<https://www.magnetic.coop/>) à l'origine de la conception du site. Un nouveau contenu a été rédigé afin de réactualiser le site web.

Le CNR (laboratoires coordonnateur et associé) est très régulièrement sollicité (messagerie électronique : cnr.hepatites-bcd@aphp.fr, téléphone) pour des conseils aux professionnels de santé (cliniciens, biologistes des laboratoires publics et privés). Le volume de cette activité est très difficilement quantifiable. Des adresses de messagerie sécurisée (cnr-hepatite-delta.avc@aphp.mssante.fr et cnr-hepatite-bcd.hmn@aphp.mssante.fr) ont été créées pour faciliter les échanges avec les professionnels de santé, dans le respect de la confidentialité des identités et des données des patients.

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

Stéphane Chevaliez assure les fonctions suivantes :

- . Coordination du groupe Hépatites Virales du Réseau de Virologie et Pharmacologie Médicale de l'ANRS-MIE (Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, les Hépatites Virales et Maladies infectieuses Émergentes) (AC43).
- . Membre expert du Viral Hepatitis Prevention Board (VHPB)
- . Membre du groupe HBV Cure de l'ANRS-MIE

Jean-Michel Pawlotsky assure les fonctions suivantes :

- . Membre du comité de coordination de la Task Force HBV Cure de l'ANRS-MIE
- . Membre du groupe Hépatites Virales du Réseau de Virologie et Pharmacologie Médicale de l'ANRS-MIE (AC43)

Slim Fourati assure les fonctions suivantes :

- . Membre élu de la Commission Scientifique Spécialisée (CSS) 5 "Immunologie, Microbiologie, Infection"
- . Membre du groupe HBV Cure de l'ANRS-MIE

Dominique Challine assure les fonctions suivantes :

- . Membre du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), groupe de travail permanent sur la Sécurité des Éléments et Produits du Corps Humain (Cesproh)
- . Membre de l'agence de Biomédecine (ABM) : groupe greffes dérogatoires

Pierre Cappy assure les fonctions suivantes :

- . Participation au groupe de travail Secproch (HCSP) relatif à la sécurité des produits originaires du corps humain (greffe – transfusion)
- . Membre du Comité de Sécurité Transfusionnelle et d'Hémovigilance central de l'APHP

Daniel Candotti assure les fonctions suivantes :

- . Coordination du Virology subgroup of the Transfusion-transmitted Infectious Diseases Working Party of the International Society of Blood Transfusion (ISBT)

Ségolène Brichler assure les fonctions suivantes :

- . Membre du groupe Hépatites Virales du Réseau de Virologie et Pharmacologie Médicale de l'ANRS-MIE (AC43)
- . Membre du groupe Traitement des hépatites B et D de l'ANRS-MIE (AC45)
- . Membre du Comité de Pilotage de l'observatoire ANRS HD EP01 HEPDELTA
- . Membre de la Commission Médicale d'Établissement (CMEL, GH Avicenne) et de la Commission Territoire de la CMEL

Frédéric Le Gal assure les fonctions suivantes :

- . Membre de l'AC45 de l'ANRS
- . Membre expert pour le VHD "WHO Guidelines on prevention, diagnosis, care and treatment of chronic hepatitis B infection"

Dominique Roulot assure les fonctions suivantes :

- . Membre de l'AC45 de l'ANRS
- . Présidente du Comité Scientifique de l'observatoire ANRS HD EP01 HEPDELTA

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

Sans objet.

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 2025, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

Les thématiques de recherche dans les domaines d'expertise des laboratoires coordonnateur et associé se répartissent en 3 axes complémentaires qui couvrent largement les champs de la virologie des hépatites virales, de l'investigation technologique à la recherche clinique et translationnelle. Ces axes sont l'expertise technologique (développement, standardisation et évaluation des performances des tests et nouvelles technologies), l'épidémiologie moléculaire (surveillance des types circulant, études interventionnelles de santé publique), et la recherche clinique et translationnelle (variabilité génétique, mécanisme de résistance aux antiviraux).

Axe 1 : Expertise technologique. Le développement, la standardisation, l'évaluation des performances intrinsèques et des indications des tests virologiques ont donné lieu à des publications en 2025, et ce dans des journaux à fort facteur d'impact (*Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, *Journal of Antimicrobial Therapy*, ...) (Cf. Liste de publications).

Axe 2 : Épidémiologie moléculaire. Les laboratoires hospitaliers sont le "partenaire privilégié" de l'agence nationale de santé publique (SpF) à travers les enquêtes permettant l'évaluation des données de prévalence et d'incidence des hépatites virales dans la population générale ou dans certaines populations particulières à l'aide d'outils virologiques tels que les buvards (spots de sang séché) ou des tests rapides immunologiques ou moléculaires (biologie délocalisée). Un accent tout particulier est mis sur le développement de projets de micro-élimination des hépatites virales. La surveillance des patients nouvellement pris en charge pour leur hépatite chronique B en partenariat avec les centres experts (FPRH) et les services d'Hépatologie des Hôpitaux Généraux (ANGH), ainsi que la cartographie des génotypes et sous-types du VHC à travers un réseau de laboratoires de virologie et de services d'hépatogastroentérologie ont été initiées. En ce qui concerne le VHD, l'identification de hotspots en Éthiopie ou l'évaluation de la prévalence au Mexique sont en cours.

Axe 3 : Recherche clinique et translationnelle. L'échec thérapeutique et la résistance du VHB, du VHC et du VHD aux antiviraux constituent l'une des principales thématiques du laboratoire et de l'équipe INSERM, qui accueille les membres du CNR coordonnateur et associé, à la fois dans ses aspects cliniques et plus fondamentaux, avec un intérêt tout particulier pour les mécanismes sous-tendant l'efficacité et l'échec thérapeutique et le rôle de la résistance antivirale dans l'échec thérapeutique. Sur le plan plus fondamental, le laboratoire s'intéresse également au développement de nouvelles approches thérapeutiques à large spectre et aux mécanismes des lésions hépatiques, à l'aide de différents modèles murins et transgénique et de modèles cellulaires. On peut également souligner un axe de recherche à propos des infections VHB occultes. Les thématiques de recherche dans les domaines d'expertise du laboratoire associé delta se focalisent essentiellement sur des enquêtes visant à évaluer la prévalence de l'hépatite delta et de l'hépatite B, de caractériser les souches virales sur le plan moléculaire d'une part, et de préciser l'origine du VHD (horloge moléculaire) d'autre part. Un axe également important est le rôle du VHD dans la progression de la maladie hépatique.

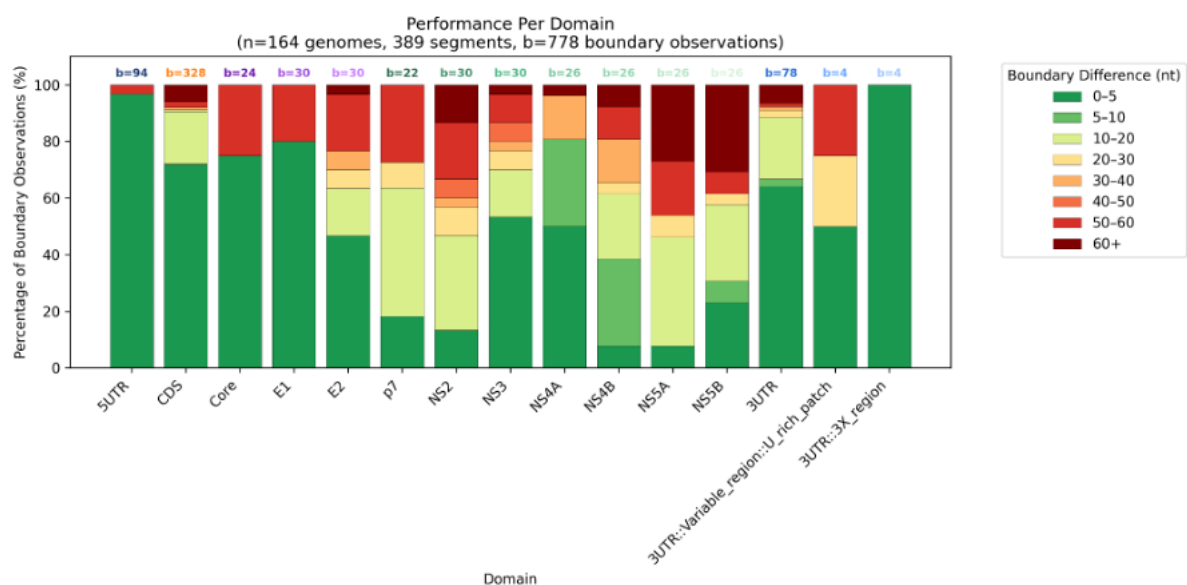
Caractérisation génomique et phénotypique du VHD chez des patients traités par bulévirtide. L'hépatite chronique D constitue la forme la plus sévère des hépatites virales. Le bulévirtide (BLV) est actuellement le seul traitement approuvé pour l'infection chronique delta chez des patients présentant une maladie hépatique compensée. L'administration de BLV permet d'obtenir une réponse virologique chez plus de 50% des patients, définie par un ARN VHD indétectable ou une diminution supérieure à 2 log par rapport à la valeur pré-thérapeutique. L'objectif de cette étude était d'identifier les déterminants virologiques associés aux différentes réponses virologiques au traitement par BLV. L'analyse s'est concentrée sur différentes régions virales, notamment les gènes codant la région preS1, l'antigène delta, ainsi que le cotransporteur d'acides biliaires NTCP, cible du BLV. Dans un second temps, les motifs d'intérêt identifiés ont été introduits dans des plasmides par mutagenèse dirigée et transfectés dans des cellules humaines d'hépatomes afin de produire des particules delta. La sensibilité de ces variants au bulévirtide a été évaluée par la détermination des EC50, ainsi que la mesure de leur capacité répliquative, en comparaison avec des souches sauvages.

Par ailleurs, afin d'évaluer l'observance thérapeutique, facteur clé de l'efficacité du BLV, la concentration plasmatique du médicament a été mesurée par HPLC couplée à la spectrométrie de masse. Des patients issus du programme d'accès compassionnel (n=33), ainsi que des patients suivis dans le service d'Hépatologie de l'hôpital Henri Mondor (n=6) ont été inclus dans cette étude. Les patients ont été stratifiés en trois groupes selon leur réponse virologique évaluée à la semaine 24 après l'initiation du traitement par BLV : 16 patients présentaient une réponse virologique complète (ARN VHD indétectable), 14 patients avaient une réponse significative (diminution d'au moins 2 log₁₀), et 9 patients présentaient une réponse partielle (diminution comprise entre 1 et 2 log₁₀). L'étude de la diversité virale n'a pas mis en évidence de substitution amino acide dans la région preS1. Les résultats du dosage plasmatique du BLV sont en cours d'interprétation.

Évaluation de l'activité antivirale des inhibiteurs de cyclophilines vis-à-vis du VHD. Les cyclophilines sont une famille de protéines ayant une activité de peptidyl-propyl *cis-trans* isomérase (PPlase). Certaines d'entre elles sont utilisées par les virus dans leur cycle de multiplication, représentant ainsi une cible intéressante pour une approche antivirale à large spectre. Le laboratoire a découvert il y a plusieurs années une nouvelle famille de petites molécules ayant une activité inhibitrice puissantes vis-à-vis des cyclophilines sans activité immunosuppressive contrairement à la ciclosporine A (Ahmed-Belkacem *et al.*, Nat Commun 2016). Cette étude a pour objectif d'évaluer *in vitro* l'activité antivirale de l'alisporivir (ALV), ainsi que d'un composé expérimental, le F832, vis-à-vis de l'infection par le VHD dans des cellules humaines d'hépatome (Huh106). Les cellules de foie ont été infectées par le VHD et traitées par des concentrations croissantes d'ALV ou de F832. L'activité antivirale (CI₅₀) et la cytotoxicité (CC₅₀) ont été évaluées en mesurant les niveaux intracellulaires de l'antigène delta (AgD) par colorimétrie, western-blot et immunofluorescence, ainsi que les niveaux d'ARN VHD par RT-qPCR. L'alisporivir inhibe l'expression de l'AgD de manière dose-dépendante, avec une CI₅₀ de 0,25±0,03 µM, sans cytotoxicité notable (CC₅₀ >10 µM). L'AgD devient indétectable à une concentration de 2,5 µM. Le composé F832 réduit également l'expression de l'AgD, mais avec une efficacité moindre (CI₅₀=0,56±0,16 µM). Les analyses quantitatives par western-blot et immunofluorescence ont confirmé une diminution significative de l'expression de l'AgD pour les deux composés. Par ailleurs, à partir d'une concentration de 5 µM, l'ALV et le F832 réduisaient de manière significative les niveaux intracellulaires d'ARN VHD. Ces résultats suggèrent que l'ALV possède une activité antivirale notable contre le VHD, tandis que le composé F832 apparaît également prometteur. La prochaine étape consistera à caractériser plus précisément le mécanisme d'action antiviral de ces inhibiteurs de cyclophilines.

BioSymbolicAI-HCV ; un système expert d'IA biosymbolique pour l'annotation du génome du virus de l'hépatite C. L'annotation précise des génomes viraux constitue un prérequis essentiel pour la génomique comparative, l'analyse évolutive et l'interprétation clinique. Dans le cas du virus de l'hépatite C (VHC), l'organisation du génome est relativement conservée au niveau des protéines (core, E1, E2, NS3, etc.), mais une variabilité significative existe dans la définition des frontières entre les bases de données publiques et les pipelines computationnels. Ces divergences peuvent provenir de variations biologiques, d'incohérences d'annotation ou de limitations algorithmiques. Les avancées récentes en biologie computationnelle ont introduit des approches hybrides combinant raisonnement symbolique et inférence statistique, souvent désignées sous le terme de méthodes biosymboliques. Ces approches offrent un cadre prometteur pour intégrer des connaissances biologiques tout en conservant la flexibilité nécessaire pour capturer la variabilité des données réelles. Ce projet vise à développer et évaluer un cadre de segmentation biosymbolique des génomes du VHC, avec un accent particulier sur la robustesse et la cohérence biologique des frontières de domaines prédites. Un objectif central est de quantifier systématiquement la concordance des frontières entre les résultats de segmentation automatisée et un jeu de données de référence (gold standard) soigneusement curé. Un jeu de données curé de 164 génomes VHC issus du projet de génotypage NCBI a été constitué comme référence (gold standard). Ces génomes ont été sélectionnés sur la base de la qualité et de la complétude de leurs annotations, garantissant des définitions fiables des frontières de domaines pour toutes les régions majeures de la polyprotéine virale. En parallèle, un jeu de données plus large comprenant 5 001 génomes provenant de GenBank a été utilisé pour des analyses exploratoires, bien que seule la référence ait servi à la validation quantitative. Nous avons développé un pipeline de segmentation biosymbolique modulaire intégrant : (i) des règles biologiques spécifiques aux domaines (ordre attendu, structure) ; (ii) des algorithmes de détection floue des frontières ; (iii) une annotation hiérarchique à plusieurs niveaux de granularité (profondeur 1 : domaines ; profondeur ≥2 : sous-domaines). L'implémentation repose sur un ensemble de scripts Python, permettant une grande flexibilité et une évaluation modulaire. La sortie inclut des annotations primaires ainsi que des annotations hiérarchiques raffinées. La validation a été réalisée en comparant les frontières prédites aux annotations du gold standard à l'aide d'un cadre de concordance. Pour chaque génome et chaque domaine, les différences de positions des frontières (début et fin) ont été calculées en nucléotides (nt), puis les déviations absolues ont été agrégées. Chaque génome a ensuite été classé en catégories : variation biologique (différences plausibles), artefact possible (écarts modérés), décalage d'annotation

(désalignement systématique), non évaluable (données insuffisantes). Les génomes classés comme décalages d'annotation ou non évaluables ont été exclus des analyses ultérieures. Sur 164 génomes, 389 domaines (soit 778 frontières) ont été analysés. La majorité des frontières présentaient une forte concordance (≤ 5 nt). L'analyse des performances a révélé une hiérarchie claire entre les domaines : les régions non traduites 5' et 3' présentaient une concordance quasi parfaite (≈ 97 -100 % avec un écart de 0 à 5 nt), les protéines structurales (core, E1, E2) affichaient des performances intermédiaires, tandis que certaines protéines non structurales montraient une variabilité accrue (**Figure 39**). Ces différences ont été observées de manière constante à travers plusieurs mesures et approches de visualisation. Les tests de Mann-Whitney globaux ont confirmé que plusieurs domaines s'écartaient significativement de la distribution globale (valeurs p ajustées $< 10^{-5}$ dans de nombreux cas). Les comparaisons par paires ont en outre révélé des différences structurées entre groupes de domaines. Les analyses du chi carré sur les distributions classées par classes ont corroboré ces résultats et ont permis d'établir un classement basé sur la divergence. Les domaines présentant les scores de divergence les plus élevés correspondaient à ceux dont les distributions aux limites étaient les plus larges et hétérogènes. La cohérence entre les analyses des données brutes et les approches statistiques par classes indiquaient que les différences ne résultaient ni d'un regroupement en classes ni d'un déséquilibre dans l'échantillonnage. Le recours à des stratégies de regroupement à la fois fines et grossières a en outre garanti la robustesse des résultats en présence de données clairsemées. Cette étude démontre que la segmentation biosymbolique constitue un cadre robuste et biologiquement pertinent pour l'annotation automatisée des génomes du VHC. L'intégration de contraintes biologiques à des algorithmes de segmentation flexibles permet d'obtenir une forte concordance avec les annotations de référence, tout en conservant la sensibilité aux variations biologiques réelles. Les performances de segmentation ne sont toutefois pas uniformes d'un domaine à l'autre. Elles reflètent des propriétés biologiques intrinsèques telles que les contraintes structurelles, la variabilité des séquences et les ambiguïtés d'annotation. Cette variabilité a des implications directes pour l'analyse phylogénétique, l'annotation fonctionnelle et l'interprétation clinique. Une contribution majeure de ce travail est la mise en place d'un cadre d'évaluation quantitatif, résolu par domaine. En combinant analyses distributionnelles et test statistiques, ce cadre permet de comparer les performances entre les domaines et d'identifier des différences systématiques. Certaines limites doivent être soulignées : validation restreinte à un sous-ensemble de génomes, absence de gold standard pour les niveaux hiérarchiques profonds (≥ 3), et nécessité d'un traitement statistique adapté pour les données clairsemées. Ce travail ouvre la voie à des améliorations ciblées de l'algorithme. Le cadre d'évaluation permet d'identifier les régions sous-performantes et de guider l'optimisation des règles de segmentation. Il sera étendu à l'ensemble des génotypes et sous-types du VHC afin de développer une segmentation dépendante du génotype. À terme, le cadre sera appliqué à des jeux de données à grande échelle, avec un focus sur l'extraction de la région NS5B (222 nt), une région clé pour le génotypage. Cette approche s'inscrit dans le projet « Rethinking Hepatitis C Genotyping », visant une classification à l'échelle du génome entier via des méthodes basées sur le NLP. En générant des annotations structurées, cohérentes et biologiquement fondées, ce travail contribue également à la création de jeux de données de haute qualité, essentiels pour le développement d'approches d'intelligence artificielle en génomique virale.



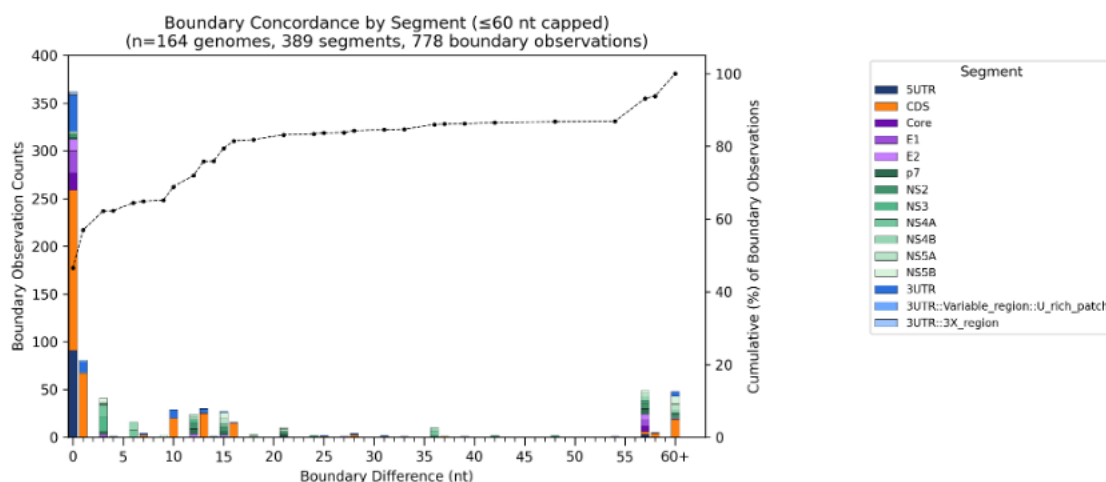


Figure 39 : Performances par domaines.

Étude de la protection sous-optimale contre l'infection par le virus de l'hépatite B chez les personnes vaccinées : analyse moléculaire et fonctionnelle des variants viraux et des anticorps neutralisants. La vaccination universelle contre l'hépatite B à la naissance, lorsqu'elle est correctement mise en œuvre, a démontré une grande efficacité pour réduire la prévalence de l'hépatite chronique B. Cependant, des infections par le VHB, souvent asymptomatiques, ont été observées chez des individus vaccinés présentant des niveaux détectables d'anticorps dirigés contre l'antigène de surface (anti-HBs). Ces infections peuvent évoluer vers une infection occulte, caractérisée par la persistance d'un ADNccc viral fonctionnel dans le foie. La prévalence, la physiopathologie, l'évolution à long terme, ainsi que les facteurs viraux et liés à l'hôte associés à ces infections post-vaccinal restent encore mal compris. Néanmoins, ces échecs de l'immunoprophylaxie semblent fréquemment associés à des souches de VHB appartenant à des génotypes ou sérotypes différents de celui utilisé dans le vaccin. Cela suggère que les anticorps induits par la vaccination pourraient présenter une capacité de neutralisation réduite face à certaines variations antigéniques spécifiques. Dans ce contexte, une étude collaborative internationale a été mise en place afin d'identifier les déterminants viraux et immunologiques des infections à VHB chez des donneurs de sang vaccinés. Ces derniers constituent une population sentinelle, systématiquement testée pour le VHB en dehors du cadre clinique. L'étude implique plusieurs laboratoires en Europe et en Chine, permettant l'analyse d'un large éventail de génotypesb et de sérotypes dans différents contextes épidémiologiques. Les objectifs spécifiques de l'étude sont les suivants : **(i)** Estimer la prévalence de l'infection par le VHB chez des sujets vaccinés dans divers contextes épidémiologiques, en utilisant les donneurs de sang comme population sentinelle ; **(ii)** Identifier et caractériser les infections aiguës ainsi que les infections occultes (OBI) chez des donneurs vaccinés porteurs d'anticorps HBs ; **(iii)** Collecter des échantillons de plasma (volume : 2 à ≥10 mL) provenant d'individus infectés par des souches de génotypes A-F ; **(iv)** Séquencer le gène S afin d'analyser la variabilité antigénique des protéines de surface virales et la distribution des quasi-espèces ; et **(v)** Évaluer *in vitro* l'activité neutralisante des anticorps HBs vis-à-vis de variants viraux autologues et hétérologues, ainsi que l'activité de neutralisation croisée entre génotypes. Un questionnaire a été diffusé via le réseau du groupe de virologie du Transfusion-transmitted Infectious Diseases Working Party (TTID-WP) de l'International Society of Blood Transfusion (ISBT), afin d'estimer les taux d'infection chez les donneurs de sang vaccinés selon les stratégies de dépistage mises en place dans les banques de sang. Les données collectées, portant sur 2 003 dons VHB positifs, ont été centralisées et analysées (**Tableau 13**). Treize banques de sang ou instituts issus de dix pays ont contribué à cette analyse (Brésil, Chine, France, Hong Kong, Écosse, Afrique du Sud, Suisse, Ouganda et États-Unis).

Tableau 13 : Taux d'infection des donneurs de sang vaccinés dans les banques de sang de 10 pays.

HBV markers			Nb. anti-HBs/Nb. tested (%)	Infection status
HBsAg	Anti-HBc	HBV DNA		
+	+	+	60/804 (7.5)	Breakthrough/early recovery?
-	+	+	445/814 (54.7)	OBI
+	-	+	2/30 (6.7)	Post-HBsAg WP?
-	-	+	132/355 (37.2)	Acute?

Vingt-deux échantillons de plasma provenant de donneurs vaccinés, anti-HBs positifs, infectés (12 infections aiguës et 10 infections occultes), ont été sélectionnés. Dix-huit échantillons contrôles anti-HBs négatifs ont été également inclus (6 infections aiguës, 5 infections occultes, et 7 infections chroniques AgHBs-positif). Les séquences du gène S ont été obtenues puis clonées dans un vecteur plasmidique d'expression (pT7HB2.7.2). Les anticorps HBs ont été purifiés à partir de plasmas de sujets vaccinés infectés et de témoins non infectés. L'activité neutralisante de ces anticorps est évaluée *in vitro* à l'aide d'un modèle basé sur le virus de l'hépatite D (VHD), exprimant à sa surface des mutants d'intérêt de la protéine S du VHB. Ces particules virales recombinantes sont produites dans des lignées cellulaires hépatocytaires. À ce jour, 36 VHD recombinants ont été générés et sont en cours d'analyse. L'estimation de la prévalence des infections par le VHB chez les individus vaccinés, en particulier via l'étude des donneurs de sang comme population sentinelle, fournira des informations essentielles sur l'efficacité à long terme des programmes de vaccination. Par ailleurs, la caractérisation génétique et fonctionnelle des variants d'échappement permettra d'améliorer la conception des vaccins contre le VHB, d'optimiser les stratégies d'immunisation et de guider le développement de nouvelles approches immunothérapeutiques.

Suivi de l'évolution de l'infection B chronique et occulte chez les donneurs de sang infectés par des souches VHB de génotypes B et C. L'infection occulte par le VHB (OBI) représente un risque transfusionnel en raison d'une virémie très faible, souvent indétectable par les méthodes standards, mais néanmoins potentiellement infectieuse. Le suivi longitudinal de 98 donneurs présentant une OBI, comparés à 15 témoins porteurs de l'AgHBs, a mis en évidence plusieurs caractéristiques. Chez les donneurs OBI, l'AgHBs reste indétectable, les ALAT sont normales, et la charge virale demeure très faible (<200 UI/mL). Cette dernière est détectée de manière intermittente, ou uniquement après des étapes de concentration des échantillons. Les anticorps HBs présentent des fluctuations au cours du temps, reflétant un équilibre dynamique entre la réplication virale résiduelle et la réponse immunitaire (**Figures 40 et 41**). Sur le plan génétique, la variabilité du VHB observée chez les donneurs OBI reste faible et comparable à celle des témoins AgHBs-positif, sans conséquence clinique apparente. Des particules contenant de l'ADN du VHB persistent dans le sang à des niveaux très faible, tout en conservant un potentiel infectieux. Ces résultats soulignent le risque résiduel de transmission transfusionnel et plaident en faveur d'une exclusion définitive des donneurs porteurs d'une infection occulte par le VHB.

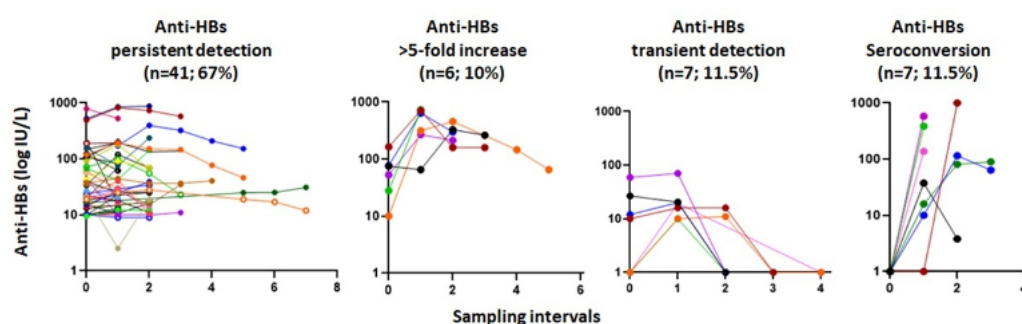


Figure 40 : Variations des titres d'anticorps HBs au cours du temps chez les donneurs de sang avec infection occulte.

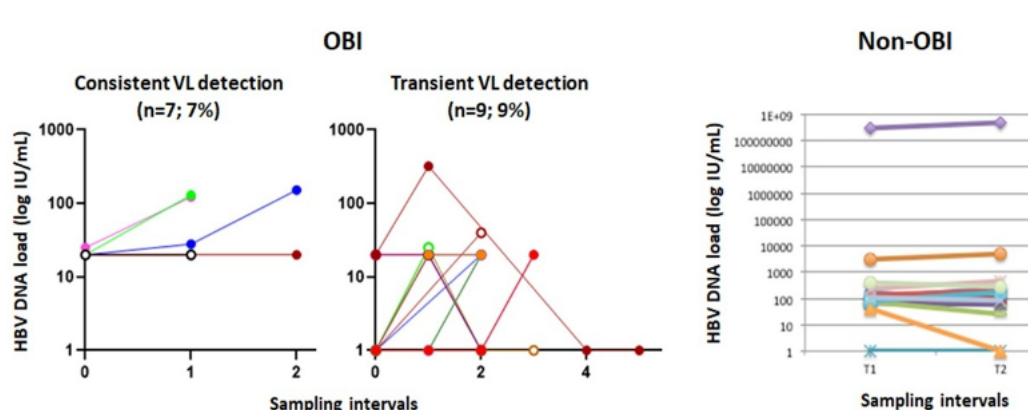


Figure 41 : Variation des niveaux de réplication virale (ADN VHB) au cours du temps.

Étude d'un variant complexe de la protéine de surface du VHB associé à une détection sérologique faussement négative. Un variant VHB de génotype A2 présente un profil inhabituel de mutations situées à la fois à l'intérieur et à l'extérieur de la région immunodominante de la protéine de surface S (**Figure 42**). Ce variant a été associée à un échec de détection de l'AgHBs par certains tests, notamment le test rapide Détermine HBsAg et la trousse Alinity s CMIA (Abbott), alors qu'il reste détectable par d'autres tests immunoenzymatiques (**Tableau 14**). Ces observations suggèrent une altération de la reconnaissance antigénique par certains tests, conduisant à une réactivité faussement négative selon le test utilisé. Afin d'identifier la ou les mutations responsables, une analyse fonctionnelle est en cours. Elle repose sur une approche de mutagenèse dirigée, suivie de l'expression des variants mutés de l'AgHBs dans des lignées hépatocytaires transfectées (**Figure 43**). Les résultats préliminaires indiquent que l'analyse de la seule séquence avait une valeur prédictive limitée pour anticiper la détection sérologique. En effet, les performances des tests dépendent fortement de la capacité des anticorps utilisés (monoclonaux et polyclonaux) à reconnaître des épitopes potentiellement altérés. Ces données suggèrent que la sensibilité des tests de détection de l'AgHBs vis-à-vis de variants viraux repose en grande partie sur la diversité et la polyvalence des anticorps utilisés dans les tests commerciaux. En conséquence, ces résultats soutiennent l'utilisation combinée de plusieurs tests sérologiques dans les algorithmes de dépistage et de confirmation, en particulier dans les cas présentant des discordances entre les résultats de détection de l'AgHBs et de l'ADN du VHB.

Tableau 14 : Résultats virologiques du donneur de sang (année du don 2017, premier don, homme âgé de 56 ans, caucasien, statut vaccinal inconnu).

Markers	Results
HBsAg	
PRISM HBsAg	Negative
Architect HBsAg QT	Negative
murex HBsAg v3	Negative
Anti-HBc Total	Positive
Anti-HBc IgM	Negative
Anti-HBs	Negative
HBeAg/anti-HBe	Negative
HBV DNA (IU/mL)	Positive (16 IU/mL)
HBV genotype	A2

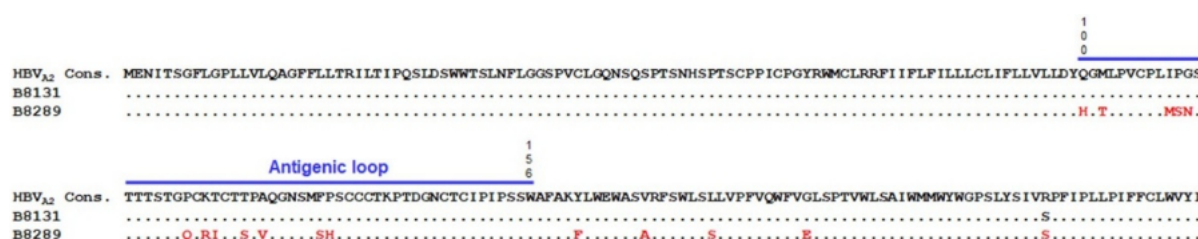


Figure 42 : Séquence du gène S.

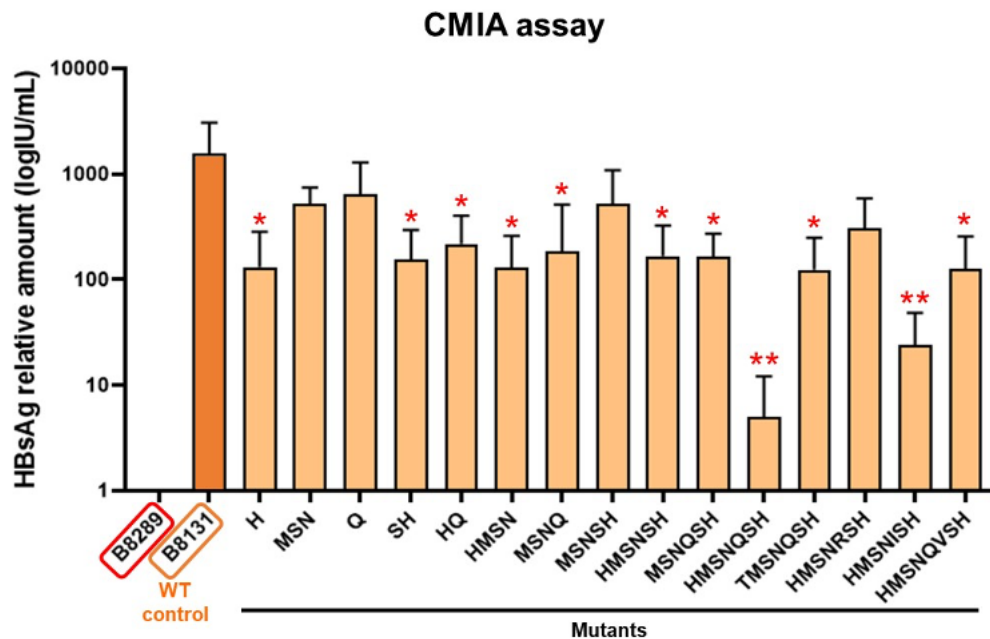


Figure 43 : Quantité d'AgHBs en fonction des mutations du gène S.

Caractérisation fonctionnelle de la boucle cytosolique 1 de la protéine S du VHB : rôles dans la morphogénèse et la sécrétion des particules subvirales. Les traitements actuels de l'infection par le VHB permettent de contrôler la réplication virale sans parvenir à une éradication. Dans ce contexte, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont explorées, notamment celles visant à réduire la sécrétion de l'AgHBs. Toutefois, une telle approche doit impérativement éviter une accumulation intracellulaire de l'AgHBs, potentiellement associée à un risque oncogène. Ce projet vise à caractériser le rôle de la boucle cytosolique 1 (CYL-1, **Figure 44**) de la protéine de surface S (SHBs) dans plusieurs processus clés : l'oligomérisation, le trafic intracellulaire et la sécrétion des pseudo-particules virales. Pour cela, des mutations spécifiques de la région CYL-1 seront étudiées *in vitro* dans des lignées hépatocytaires (cellules Huh7, HepG2). Leurs effets seront analysés sur : la sécrétion de l'AgHBs, la localisation intracellulaire des protéines, leur capacité d'oligomérisation, ainsi que sur l'induction du stress du réticulum endoplasmique et l'activation de la réponse UPR (*unfolded protein response*). L'hypothèse est que ces mutants perturbent les voies de dégradation cellulaire, notamment les mécanismes ERAD (*Endoplasmic Reticulum-Associated Degradation*) et l'autophagie, leur permettant ainsi d'échapper à la dégradation. L'impact de ces altérations sera évalué *in vivo* dans un modèle murin d'infection par le VHB utilisant des vecteurs AAV2/8, afin d'analyser l'inflammation et la fibrose hépatique. L'objectif global est d'identifier des déterminants critiques de CYL-1 impliqués dans la sécrétion de l'AgHBs, et ainsi de contribuer au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes et sûres. Les résultats préliminaires ont permis d'identifier, chez des individus infectés avec un profil d'AgHBs négatifs mais ADN VHB positif, plusieurs mutations localisées dans la CYL-1. Ces mutations affectent significativement la production et la sécrétion de l'AgHBs *in vitro* (**Figure 45**). Ces mutations se concentrent principalement dans des domaines de CYL-1 suspectés d'être impliqués dans les étapes précoces de la morphogénèse de l'AgHBs, notamment le motif W₃₅W₃₆, ainsi que les résidus C48, H60, C65 et C69, impliqués dans la formation d'un doigt de zinc contribuant à la stabilisation de la protéine S.

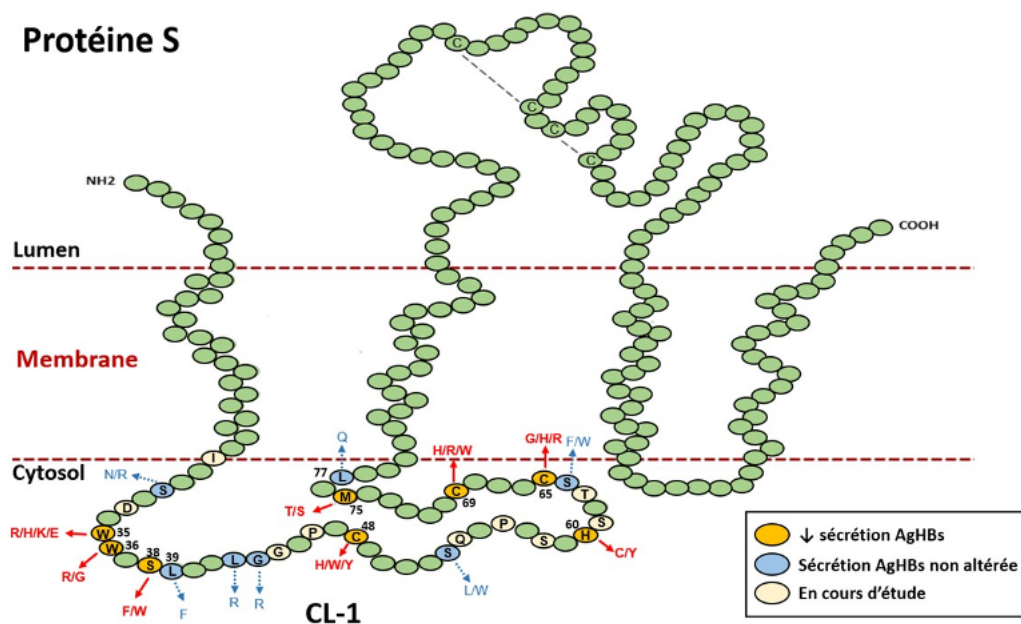


Figure 44 : Topologie de l'AgHBs du VHB avec les différents mutants de la région hydrophile majeure (MHR).

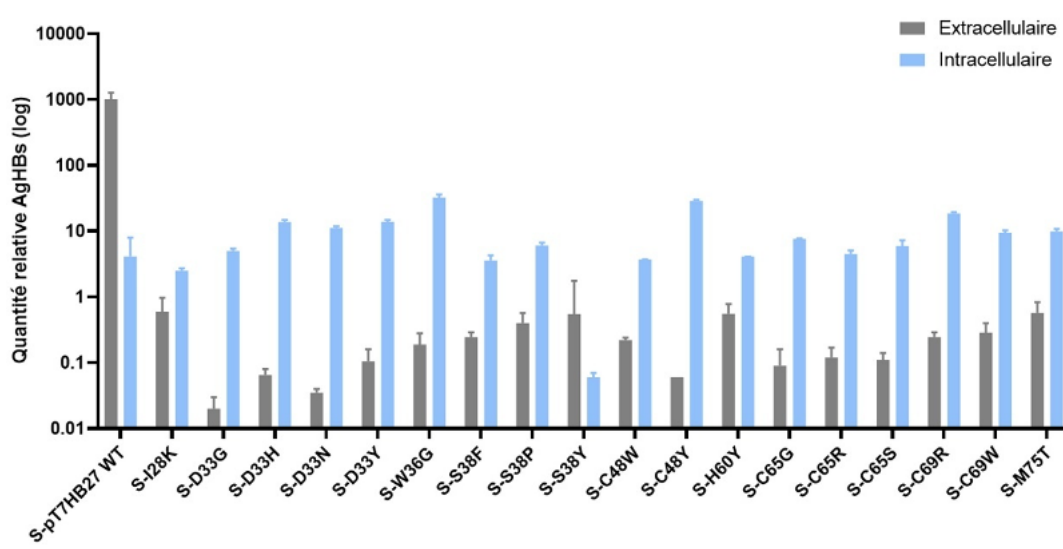


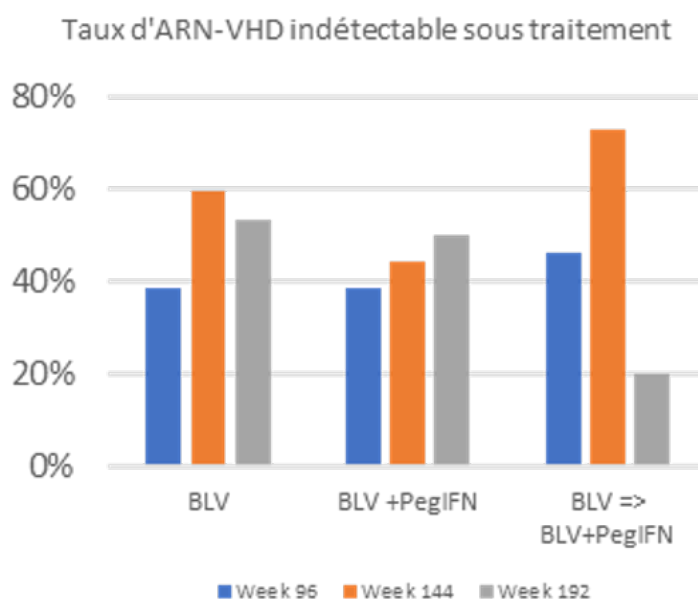
Figure 45 : Quantité d'AgHBs intracellulaire (en bleu) et extracellulaire (en gris) en fonction des mutations de la région CYL-1.

Observatoire ANRS HD EP01 HEPDELTA. L'observatoire ANRS HD EP01 BuleDelta initialement consacré à l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du buléviride (BLV) chez les patients atteints d'infection chronique par les virus des hépatites B et D, a été élargi en 2024. Il inclut désormais l'ensemble des patients infectés par le VHB et le VHD, indépendamment de leur stade clinique ou de la stratégie thérapeutique. Il a été renommé HEPDELTA constituant une cohorte nationale dédiée au suivi de ces patients. En cinq ans, plus de 500 patients ont été inclus dans 40 centres. Les données de la cohorte ARNS Hepather devraient prochainement y être intégrées. Les résultats issus de HEPDELTA font par ailleurs l'objet de présentations régulières lors de congrès nationaux et internationaux. Une analyse menée chez un sous-groupe de patients infectés par le VIH (n=38) a montré que la réponse au traitement antiviral, qu'il s'agisse d'une monothérapie par BLV ou d'une bithérapie associant BLV et pegIFN, était comparable à celle observée chez les patients non infectés par le VIH (De Ledinghen *et al.*, J Hep Reports 2024). Fin 2025, le Conseil Scientifique a souhaité évaluer le taux de réponse virologique soutenue après l'arrêt du traitement en fonction de la stratégie thérapeutique initiale : BLV en monothérapie (n=161), bithérapie d'emblée par BLV et pegIFN (n=154), ou introduction secondaire du pegIFN après au moins 24 semaines de BLV seul (n=29). Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les 3 groupes (**Tableau 15**).

Tableau 15 : Caractéristiques des patients de la cohorte HEPDELTA, en fonction de la stratégie thérapeutique.

	BLV alone (n=161)	BLV plus pegIFN (n= 154)	BLV followed by BLV plus pegIFN (n= 29)
Age (mean±SD)	43.3±11.3	41.5±11.6	41.9±0.0
Male sex, n (%)	110 (68.3%)	102 (66.2%)	18 (62.1%)
Sub Saharian African origin, n (%)	64 (39.8%)	64 (41.6%)	12 (41.4%)
Cirrhosis, n (%)	116 (72.0%)	109 (70.8%)	21 (72.4%)
Liver stiffness (kPa, mean±SD)	16.07±11.23	13.45±9.14	14.17±7.71
HDV RNA (log ₁₀ IU/mL, mean±SD)	5.64±1.36	6.10±1.42	6.43±1.05
HDV genotype 1, n (%)	87 (82.9%)	86 (84.3%)	20 (83.3%)
HDV genotype 5, n (%)	13 (12.4%)	15 (14.7%)	3 (12.5%)
HIV coinfection, n (%)	26 (19.3%)	15 (11.2%)	3 (11.1%)

Les réponses virologiques sous traitement sont présentées sur la **Figure 46**. Les résultats montrent que les rechutes virologiques étaient fréquentes, avec des taux compris entre 20 et 40%, quel que soit le schéma thérapeutique. Toutefois, ce risque était nettement diminué lorsque la durée d'indéteçtabilité avant l'arrêt du traitement atteignait au moins 96 semaines. Ces résultats confirment les recommandations issues des essais cliniques, notamment celles rapportées par Fontaine *et al.*, lors du congrès de l'EASL 2026.

**Figure 46** : Réponses virologiques sous traitement, en fonction de la stratégie thérapeutique.

Performances des tests diagnostiques du VHD à partir de prélèvements sur papier buvard (DBS). Le développement de méthodes alternatives au prélèvement veineux pour le dépistage, le diagnostic et le suivi des hépatites virales est en plein essor. Les spots de sang séché sur papier buvard (DBS) permettent la détection de marqueurs sérologiques et moléculaires. Les premières étapes du projet ont consisté à évaluer les performances des tests sérologiques et de biologie moléculaire à partir de sérum, de plasma, et de sang total, prélevés au pli du coude, puis déposés sur DBS au laboratoire. (Brichler *et al*, Deltacure Meeting, 2023 ; Delagarde *et al*, AFRAVIH, avril 2024 ; Matar *et al.*, RICAI, décembre 2025). Le dernier volet de l'étude, correspondant au projet SACADE, vise à évaluer de manière prospective le diagnostic de l'infection VHD à partir de sang capillaire déposé sur papier buvard (**Figure 47**). L'objectif est de réaliser, lors de la consultation, un prélèvement de sang capillaire sur une carte DBS, effectué par une infirmière spécifiquement formée. Les résultats des analyses sérologiques et moléculaires obtenus à partir de cette matrice seront comparés à ceux obtenus à partir d'un prélèvement sanguin sur tube EDTA. Des seuils spécifiques

seront définis pour l'interprétation de la sérologie et de la charge virale VHD. L'étude, promue par l'IMEA est menée dans neuf services d'hépatologie et de maladies infectieuses de l'AP-HP. Elle prévoit l'inclusion de 120 patients infectés par le VHD, avec une majorité de patients répliquant le virus (ARN VHD>0). En 2024, l'ensemble des étapes préliminaires a été finalisé : rédaction du protocole, étude de faisabilité auprès de neuf centres, identification des interlocuteurs (cliniciens, TEC, biologistes), obtention de l'avis favorable du CPP Sud-Est VI le 2 octobre 2024, puis mise en place opérationnelle dans tous les centres avec formation des infirmières au prélèvement de sang capillaire et au dépôt sur DBS entre fin 2024 et début 2025. La convention AP-HP a été signée en mars 2025, permettant le début des inclusions au 1^{er} avril 2025. La durée des inclusions est prévue sur une période de 1 an, suivie de 6 mois d'analyse, pour des résultats attendus en octobre 2026.

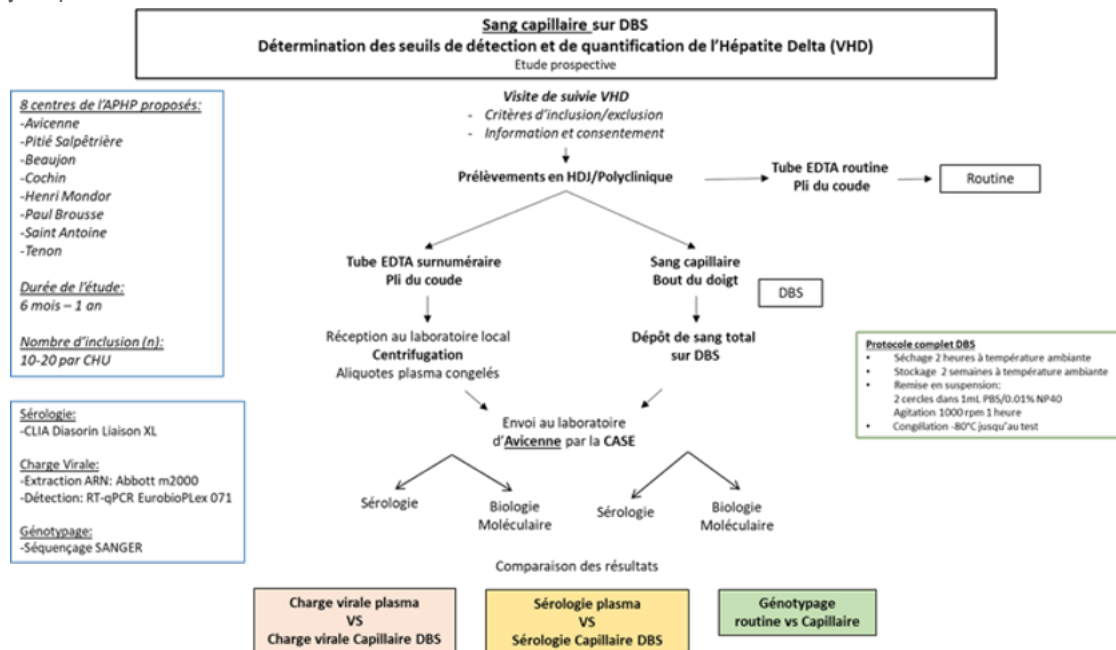


Figure 47 : Présentation de l'étude SACADE IMEA 071.

Au 18 mars 2026, huit centres étaient ouverts et avaient inclus au moins 1 patient. Au total, quarante-sept patients ont été inclus (**Figure 47**). Les centres participants sont informés régulièrement de l'avancement de l'étude *via* une newsletter. Une demande de prolongation de la période d'inclusion a été déposée auprès du CPP.

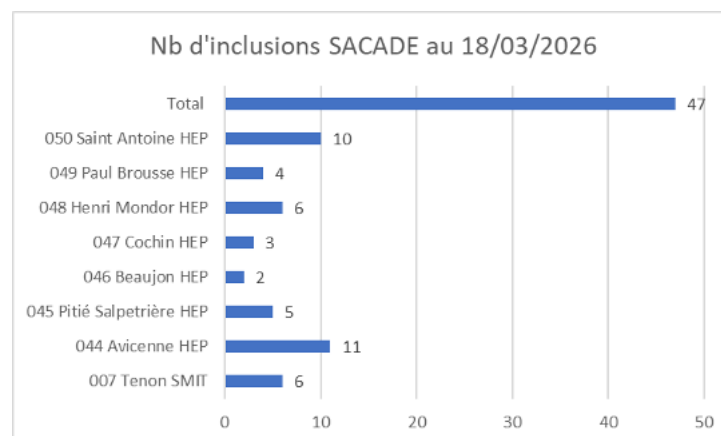


Figure 47 : Répartition des inclusions par centre.

Évaluation de la prévalence de l'hépatite delta et des facteurs associés à l'hôpital Calmette de Phnom Penh au Cambodge (projet HDVtest4Cambodia). Les données relatives à la prévalence de la coinfection VHB-VHD en Asie du Sud-Est restent limitées et marquées par une forte hétérogénéité géographique. Au Cambodge, le carcinome hépatocellulaire (CHC) constitue la première cause de cancer. Dans ce contexte, le gouvernement s'est fixé pour objectif d'éliminer les hépatites B et C d'ici 2030, en accord avec les recommandations de l'OMS. Toutefois, le plan stratégique national actuellement en vigueur ne comporte pas de volet dédié au diagnostic ni à la prise en charge du VHD. Afin de combler ce manque, le CNR associé a initié en 2023 une collaboration avec l'hôpital Calmette à Phnom

Penh. Ce projet vise à évaluer prospectivement la prévalence de l'hépatite delta chez les patients AgHBs-positif, à identifier les génotypes circulants par séquençage et à analyser les facteurs sociodémographiques et cliniques associés à l'infection par le VHD. Il comprend également un volet de renforcement de compétences en diagnostic sérologique et moléculaire, ainsi que l'évaluation d'un TROD VHD sur un échantillon de 500 participants. Plusieurs étapes clés ont été réalisées : recrutement local d'un jeune hépatologue, le Dr Kolveasna Kim ; financement de sa formation (Master 2 et thèse d'université en cotutelle France-Cambodge) grâce à une bourse d'excellence cambodgienne et un soutien de l'ANRS-MIE ; formation aux techniques de sérologie VHD et aux principes de la quantification de l'ARN du VHD lors d'un stage en France ; élaboration du protocole de recherche, validation par les autorités locales et formation des équipes impliquées ; enfin, mise en place de la technique de sérologie VHD au laboratoire Calmette et fourniture des TROD. Les premières inclusions ont débuté en mars 2025. À ce jour, 302 patients ont été recrutés. Les caractéristiques des patients inclus sont présentées sur la **Figure 48**. Les échantillons ont été testés à la fois par ELISA et par TROD. Sur les 279 échantillons, une prévalence très faible de l'infection par le VHD a été observée (1/279 soit 0,4%), dans cette première phase de l'étude. Parallèlement, un projet d'extension visant à dépister 2 500 patients AgHBs-positif dans huit provinces du pays est en cours de finalisation, avec l'accord des autorités sanitaires cambodgiennes.

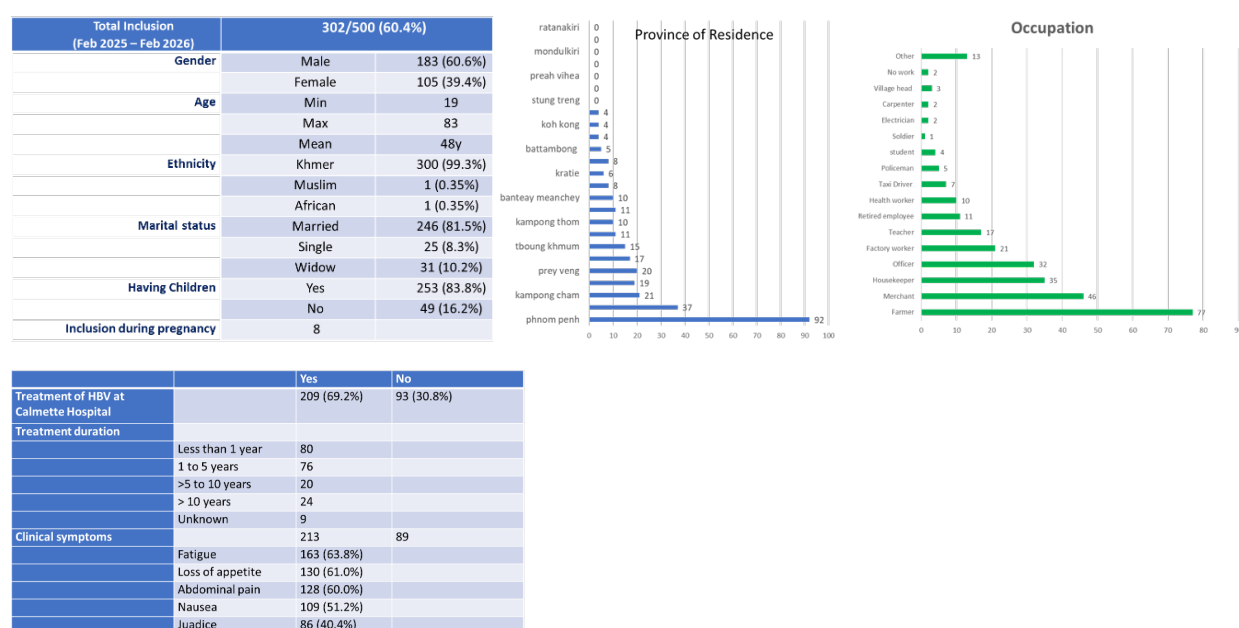


Figure 48 : Caractéristiques des patients AgHBs-positif inclus dans l'étude.

Identification de hotspots pour le VHD en Éthiopie. L'Éthiopie est un pays endémique pour le VHB, mais les données concernant la prévalence du VHD restent limitées. Une étude précédente (Tassachew *et al*, Annals of Hepatology, 2023), menée sur 323 patients AgHBs-positif (patients atteints d'hépatite chronique ou donneurs de sang), avait révélé une prévalence moyenne des anticorps VHD de 7,7% (25/323), avec 5 patients positifs pour l'ARN VHD. La prévalence semblait plus élevée dans la région d'Amhara (Nord du pays, 4/11=36%), bien que le nombre de patients en dehors de la capitale restait très limité. L'objectif de cette nouvelle étude était d'évaluer de manière plus précise le poids de l'infection par le VHD dans différentes régions d'Éthiopie, à partir d'un échantillon beaucoup plus important. Ce projet a été mené en collaboration avec le Dr Asgeir Johannessen (Centre for Global Health, Oslo, Norvège). Entre mai 2022 et avril 2024, 5 976 patients adultes (>18 ans) atteints d'une infection chronique par le VHB ont été inclus. Les participants provenaient de quatre nouveaux centres de traitement situés à Adama et Jimma (région d'Oromia), Dubti (région d'Afar) et Jigjiga (région du Somali). Un total de 3 713 échantillons sériques a été reçu pour analyse. La sérologie VHD a été réalisée avec la trousse DiaPro® HDV Ab, et les résultats douteux confirmés avec la trousse Diasorin® sur Liaison XL. Au total, 262 sérologies VHD positives ont été identifiées, soit une prévalence moyenne de 7%. La prévalence variait selon les régions, de 2% dans la région du Somali à 19% dans la région d'Afar, confirmant l'existence d'un **hotspot** dans le Nord du pays (**Figure 49**). Une PCR qualitative a été réalisée sur tous les échantillons anticorps VHD positifs, avec 197 résultats positifs, soit un taux de répllication de 75%. Ces échantillons ont fait l'objet d'une quantification et d'un génotypage. Toutes les souches séquencées appartiennent au génotype 1.

Région	Total d'échantillons	Sérologie VHD+	Prévalence %
Afar	845	160	18.9
Jimma	453	27	6
Adama	1 799	64	3.6
Somali	616	11	1.8

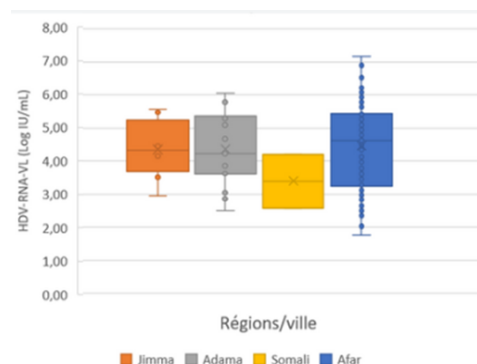


Figure 49 : Prévalence de l'infection par le VHD et de la charge virale VHD, en fonction des régions.

L'analyse des caractéristiques démographiques et cliniques selon leur statut VHD a montré que les patients VHD-positif présentaient significativement une maladie hépatique plus sévère (**Figure 49**). Ces résultats ont été présentés au congrès international de l'EASL en 2025 et sont soumis pour publication dans *JHep Reports*.

Étude de prévalence du VHD au Mexique. Une collaboration exploratoire a été initiée en 2025 avec l'Unité de recherche biomédicale de l'Hôpital des maladies infectieuses du Centre médical national "La Raza" et l'Unité de recherche médicale sur les maladies infectieuses et parasitaires du Centre médical national Siglo XXI à Mexico, afin d'évaluer la prévalence de l'infection par le VHD. Un total de 110 patients positifs pour l'AgHBs a été analysé. Parmi ces échantillons, 2 cas se sont révélés positifs pour les anticorps VHD, sans détection concomitante de l'ARN du VHD, suggérant l'absence de réplication virale. À la fin de l'année 2025, une analyse de génotypage du VHB a été initiée à partir de 41 échantillons positifs pour l'ADN VHB. La poursuite de cette collaboration est envisagée en 2026, à la demande de l'équipe mexicaine, avec pour objectif d'élargir l'étude de la prévalence du VHD à un plus grand nombre d'échantillons AgHBs-positif, provenant de différentes régions du Mexique. Cette approche permettra d'obtenir une vision plus représentative de la circulation du VHD à l'échelle nationale.

Évaluation des techniques de NGS pour le séquençage complet du VHD. Le génome du virus de l'hépatite D présente des caractéristiques uniques, structure pseudo-double brin, fort taux d'appariement intramoléculaire et grande diversité génétique, qui rendent difficile l'obtention de séquences complètes fiables. Les défis sont à la fois techniques (amplification, couverture) et bio-informatiques (assemblage, détection de variants). Jusqu'à récemment la caractérisation du génome complet du VHD reposait principalement sur des approches de séquençage de type Sanger. L'émergence des technologies de séquençage à haut débit (NGS) ouvre désormais la voie à des stratégies plus performantes, permettant notamment l'exploration des quasi-espèces virales et la détection de mutations minoritaires au sein d'un même échantillon. Ce projet vise à comparer différentes technologies de séquençage du VHD à partir d'échantillons issus de la collection du laboratoire associé delta, afin d'identifier la méthode la plus adaptée à l'analyse de la variabilité génétique (**Figure 50**). L'étude repose sur un panel pangénotypique d'échantillons ARN VHD-positif. Les technologies sont évaluées selon plusieurs critères :

- . Sensibilité en fonction de la charge virale,
- . Qualité des séquences obtenues,
- . Taux de couverture du génome,
- . Sensibilité de détection des mutations (profondeur d'analyse),
- . Facilité de mise en œuvre,
- . Coût.

L'objectif est d'identifier une stratégie de séquençage optimale et de fournir à l'ensemble de la communauté scientifique une méthode robuste, permettant d'obtenir des données complètes et informatives sur le génome du VHD. Une telle approche facilitera les études portant sur le polymorphisme, les génotypes et sous génotypes, les mutations de résistance, ainsi que l'évolution génétique du virus.

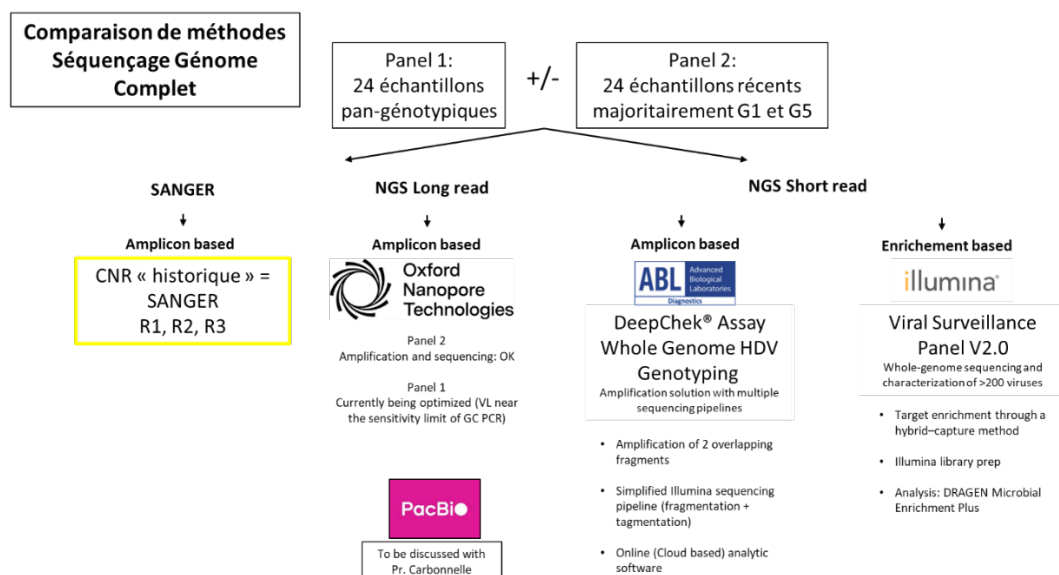


Figure 50 : présentation des technologies évaluées dans le cadre du projet.

État d'avancement du projet :

- La caractérisation du génome complet de l'ensemble des souches du panel pangénotypique par séquençage Sanger a été finalisée en 2025,
- Une approche long-read basée sur la technologie Nanopore, après RT-PCR du génome complet, a été optimisée en 2025. Son évaluation complète sera finalisée en 2026 (résultats partiels présentés dans le chapitre « Évaluation des techniques »),
- Le kit VSP2 (Viral Surveillance Panel V2, Illumina) basé sur une approche de capture ciblée permettant le séquençage de plus de 200 virus humains, dont le VHD, a été testé début 2026. L'analyse des données est en cours,
- Le kit ABL/DeepChek sera évalué au cours de l'année 2026,
- L'évaluation de la technologie PacBio fera l'objet d'une collaboration avec l'équipe du Pr Carbonnelle (Orléans).

Origine du VHD. Depuis plus de 20 ans, nos travaux sur la variabilité génétique du VHD ont permis d'établir une classification robuste du genre *Deltavirus* en 8 clades (génotypes), fondée sur des seuils de divergence génétique (>20% entre génotypes et >10% pour les sous-clades). Ces travaux ont contribué à la reconnaissance officielle du VHD par le Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV), qui l'a classé en 2019 dans le règne Ribozviria, famille *Kolmioviridae* et genre *Deltavirus*. Entre 2022 et 2023, nous avons mené une étude visant à retracer l'origine du virus VHD humain et à reconstruire sa dynamique de propagation à l'échelle mondiale. Ce projet, financé par l'ANRS (projet ECTZ161740), reposait sur une approche d'inférence phylodynamique. Dans ce cadre, nous avons séquencé le génome complet de plus de 280 nouvelles souches de différents génotypes, à partir d'échantillons issus de la collection du laboratoire et de collaborations internationales, notamment avec Taiwan et l'Australie. Ces échantillons couvrent une large distribution géographique et une période de 38 ans (1983 à 2021). Pour les analyses finales, un jeu de données de 484 séquences a été constitué, incluant les séquences obtenues précédemment par le laboratoire, des données historiques ainsi que des séquences issues de bases de données publiques. Des analyses spécifiques ont été réalisées pour chaque génotype afin de reconstruire l'histoire évolutive du virus et d'évaluer la structure temporelle des phylogénies, en utilisant des approches de maximum de vraisemblance estimée avec TimeTree. A la suite de critique (reviews de journaux scientifiques), le jeu de données a été enrichi (612 séquences) et des analyses bio-informatiques complémentaires ont été intégrées afin de renforcer la robustesse des conclusions. Les résultats suggèrent que le VHD aurait été introduit chez *Homo sapiens* au cours du XIIIe siècle en Afrique centrale, avant de diffuser à l'échelle mondiale selon des dynamiques distinctes selon les génotypes. L'ensemble de ces travaux fera l'objet d'une re-soumission en 2026 dans la revue *Hepatology*.

Recherche de l'ancêtre non-humain le plus récent du virus de l'hépatite delta par investigation génomique.

Nos travaux antérieurs, basés sur des analyses phylogéniques, d'horloge moléculaire et de phylogéographie réalisées sur un panel de plus de 480 souches, ont montré que le VHD était devenu un virus humain en Afrique centrale. Toutefois, son origine avant le passage à l'Homme reste inconnue à ce jour. Ce projet s'inscrit dans la continuité de ces travaux et vise à identifier un ancêtre non humain du VHD en recherchant des séquences dites "HDV-like" dans la faune sauvage des forêts équatoriales d'Afrique centrale (**Figure 51**). L'hypothèse principale repose sur l'existence de virus apparentés au VHD circulant chez des espèces animales susceptibles d'être coinfectées par un *Hepadnavirus*.

jouant le rôle de virus “helper”, comme le virus de l’hépatite B (VHB) chez l’Homme. L’identification de séquences *HDV-like* proches du VHD humain chez des animaux sauvages permettrait de consolider les hypothèses sur l’origine zoonotique du virus. Par ailleurs, ce projet permettra d’évaluer la prévalence des infections par les *Hepadnavirus* au sein d’une très large diversité d’espèces animales, afin de mieux comprendre les mécanismes de transmission inter-espèces, la coévolution des virus VHB/VHD et les conditions d’émergence chez l’homme. Ces résultats contribueront à une meilleure compréhension de l’épidémiologie actuelle du VHD et pourraient orienter les stratégies de surveillance vers des zones encore peu explorées. Ce projet a été financé par l’ANRS dans le cadre du 1^{er} appel à projets 2025, pour un montant de 192 000 euros sur 36 mois.

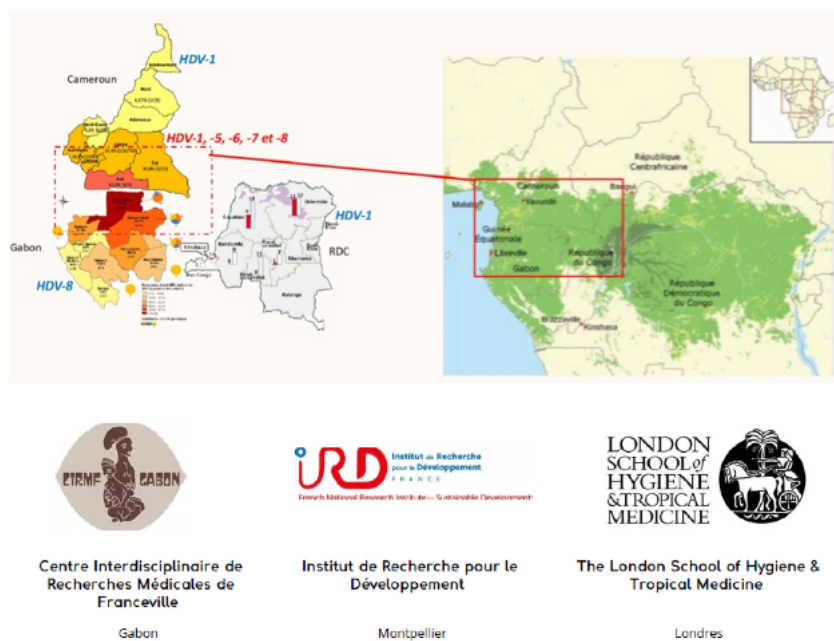


Figure 51 : Zone d’Afrique centrale où se dérouleront les recherches, ainsi que les partenaires du projet.

Volet *in silico*

Une collaboration a été initiée en 2025 avec Gabriel Da Rocha Fernandes (Institut René Rachou, Brésil) afin de réévaluer les analyses bio-informatiques et les pipelines utilisés dans les études antérieures sur les séquences HDV-like (notamment Bergner *et al*, PNAS 2021). Les analyses préliminaires suggèrent que de nombreuses séquences partielles HDV-like pourraient correspondre à des artéfacts. Des analyses complémentaires sont en cours. La seconde phase consistera à exploiter les bases de données génétiques internationales afin de collecter des transcriptomes d’animaux provenant d’Afrique centrale et de rechercher systématiquement des séquences HDV-like à l’aide de pipelines optimisés.

Volet *in vitro*

Un protocole PCR spécifique dit “HDV-like” a été développé en 2024, basé sur deux couples d’amorces (R0-like et R4-like), permettant la détection des souches humaines de VHD, ainsi que les séquences HDV-like décrites chez différentes espèces animales. L’objectif est de cribler environ 8 000 échantillons issus de collections existantes auprès de nos partenaires, et de prélèvements réalisés spécifiquement dans le cadre du projet. À ce jour, 99 échantillons provenant de République Démocratique du Congo (62 chauves-souris et 37 rongeurs) ont été rapatriés au laboratoire d’Avicenne, et ont été extraits. Les premiers tests de détection du VHB et VHD seront réalisés. Quatre cents échantillons supplémentaires de chauves-souris issus de la collection EBOSURSY (IRD, Montpellier) seront prochainement intégrés à l’étude.

6.2 Liste des publications et communications de l'année 2025, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

(i) Publications nationales

1. Chevaliez S. Dépistage des hépatites : les bons réflexes du biologiste. Journal de Biologie Médicale 2025.
2. Chevaliez S. Virus de l'hépatite C. EMC - Biologie Médicale 2026 ; 21(1) : 1-12.

(i) Publications internationales

1. Ortonne V, Bouvier-Alias M, Vo-Quang E, Cappy P, Ingiliz P, Leroy V, Pawlotsky JM, Chevaliez S. Performance evaluation of a fully automated deep sequencing platform for hepatitis B genotyping and resistance testing. J Antimicrob Chemother 2025; 80(4):919-926.
2. Vo-Quang E, Rosse D, Ortonne V, Garrigou V, Ingiliz P, Leroy V, Pawlotsky JM, Chevaliez S. Performance of the cobas 5800 System for hepatitis B virus DNA and hepatitis C virus RNA quantification. Diagn Microbiol Infect Dis 2025; 112(2):116753.
3. Vincent JP, Ségéral O, Kania D, Borand L, Adoukara JP, Pivert A, Koné A, Tiendrebeogo ASE, Tall H, Schaeffer L, Vray M, Sanou AM, Njoum R, Cloherty G, Hashimoto N, Miura T, Sugiura W, Sovann S, Yang JS, Delvallez G, Lunel-Fabiani F, Tanaka Y, Shimakawa Y, HBcrAg-RDT Study Group. Lancet Gastroenterol Hepatol 2025;10(5):452-461.
4. Todesco E, Valantin MA, Akhavan S, Wirden M, Passe-Coutrin P, Sanaa S, Cocherie T, Tubiana R, Faycal A, Stitou H, Vergely O, Chevaliez S, Amiot X, Palich R, Calvez V, Pourcher V, Marcelin AG, Seang S. Acute hepatitis B infections among patients living with HIV treated with 2-drug regimen: Can we trust the vaccination status? AIDS 2025;39(12):1845-1847.
5. Oaufi M, Réguère A, Chevaliez S, Faure E, Guigon A, Bouvier-Alias M, Canva V, Hober D, Bocket L, Alidjinou EK. Longstanding, undiagnosed, highly replicative hepatitis B virus reactivation in the presence of high levels of anti-HBs antibodies. Lab Med 2025;56(5):577-581.
6. Vo-Quang E, Rodriguez C, Ly A, Ndow G, Soulier A, Ndebi M, Chevaliez S, Drammeh S, Chemin I, Leroy V, Lemoine M, Pawlotsky JM. Virological tools fails to properly identify "unusual" hepatitis C virus genotypes resistant to direct-acting antiviral drugs in The Gambia. J Infect Dis 2026;233(1):216-220.
7. Rosse D, Garrigou O, Ortonne V, Ingiliz P, Leroy V, Pawlotsky JM, Chevaliez S. Performance of the ELITE InGenius System for hepatitis B virus DNA quantification. Diagn Microbiol Infect Dis 2025; 114(1):117099.
8. Stern C, Loustaud-Ratti V, Yurdaydin C, Brancaccio G, Jachs M, Reiberger T, Bardou-Jacquet E, Metivier S, Alric L, Colombain L, Meszaros M, Mathurin P, Yardeni D, Etzion O, Neumann-Haefelin C, Douglas M, Poulin S, Bazinet M, Metin RO, Vitale A, Gaeta GB, Schwarz M, Ben-Ali S, Bedoya JU, Testoni B, Zoulim F, Plissonnier ML, Levrero M, Paradis V, Francois S, de Freitas C, Kaysin F, Lecomte L, Morvan C, Schramko J, Bondezi K, Baril ME, Brichler S, Gerber A, Gordien E, Machiewicz V, Dahari H, Svicher V, Chevaliez S, Vaillant A, Bourliere M. Safety and efficacy of REP 2139-Mg in patients with HDV-related advanced liver disease in an international compassionate access program. J Hepatol 2025; S0168-8278(25)02612-1.
9. Van Damme P, Hendrickx G, Jindal S, Valckx S, Vorsters A, Bino S, Bonanni P, Buti M, Chevaliez S, Dudareva S, Domínguez A, Dragojević I, Hutchinson S, Jilg W, Kane M, Kojouharova M, Lavanchy D, FitzSimons D, Mandal S, Marinho RT, Matičič M, Papaevangelou V, Reič T, Roudot-Thoraval F, Shouval D, Vanwolleghem T, Ward JW. The Viral hepatitis Prevention Board (VHPB) supports the continued recommendation for universal hepatitis B vaccination of all newborns within 24 hours of birth. Hum Vaccin Immunother 2025;21(1):2600657.
10. Ingiliz P, Vo-Quang E, Ndow G, Lemoine M, Ceesay A, Drammeh S, Hilleret MN, Bordy L, Deceans T, Mazialivoua L, Shimakawa Y, Touray AB, Pawlotsky JM, Chemin I, Chevaliez S, Leroy V. Hepatitis D virus seroconversion rate among people with chronic hepatitis B virus infection in France and The Gambia (Inci-D). Open Forum Infect Dis 2026;13(1):ofaf792.
11. Giuffrè M, Pugliese N, Krešević S, Ajčević M, Negro F, Puoti M, Fornis X, Pawlotsky JM, Shung DL, Aghemo A. From guidelines to real-time conversation: expert-validated retrieval-augmented and fine-tuned GPT-4 for hepatitis C management. Liver Int 2025 ; 45 : e70349.
12. Surgers L, Lafont C, Lamoureux C, Demontant V, N'Debi M, Cheval J, Boizeau L, Trawinski E, Pawlotsky JM, Woerther PL, Rodriguez C; Clinical Metagenomics Study Group. Shotgun metagenomics for the diagnosis of infections: A prospective study. J Infect 2025; 91: 106619
13. Bosselut M, Carrier P, Brichler S, Alain S, Debette-Gratien M, Scholtès C, Roque-Afonso AM, Burrel S, Trimoulet P, Guigon A, Coste-Burel M, Billaud E, Izopet J, Saune K, Chevaliez S, Visseaux B, Soares A, Bronowicki JP, Boursier J, Remy AJ, Quentin V, Fassler I, Castan B, Lina G, Brouard C, Peoc'h K, Fontaine H, Bourlière M, Roulot D, Diédhiou DA, Rigaud C, François S, Loustaud-Ratti V,* and Delta Describe Study Group. Delta describe, the French collaborative project: the profile and management of hepatitis delta patients in metropolitan France. Viruses 2026;18:424.
14. Wedemeyer H, Leus M, Battersby TR, Glenn J, Gordien E, Kamili S, Kapoor H, Kessler HH, Lenz O, Lütgehetmann M, Mixson-Hayden T, Simon CO, Thomson M, Westman G, Miller V, Terrault N, Lampertico P; HDV RNA Assays Writing Group at the HBV Forum. HDV RNA assays: Performance characteristics, clinical utility, and challenges. Hepatology 2025;81(2):637-650.
15. Wembulua BS, Le Gal F, Ndiaye O, Pandi MS, Akotia MK, Badiane AS, Hamouda P, Tine J, Ndiaye K, Béguelin C, Ngom

- NF, Wandeler G, Seydi M, Mena AR, SEN-B. Hepatitis Delta and Liver Disease Among People Living With Hepatitis B With or Without HIV Co-Infection in Senegal. *Liver Int* 2025;45(3):e70026.
16. Lampertico, P; Anolli, MP; Roulot, D; Wedemeyer, H. Antiviral therapy for chronic hepatitis delta: new insights from clinical trials and real-life studies. *Gut* 2025;74(5):853-862.
 17. Ramier C, Protopopescu C, Di Beo V, Parlati L, Marcellin F, Carrat F, Asselah T, Bourlière M, Carrieri P; ANRS/AFEF CO22 HEPATHER Study Group. Behaviour-Based Predictive Scores of Hepatocellular Carcinoma in People With Chronic Hepatitis B (ANRS CO22 HEPATHER). *Liver Int* 2025;45(4):e70065.
 18. Lopes, TB; Coelho, FF; Roca, TP; Oliveira, JKA; Delagarde, V; Brichler, S; Mendoza, DPG; Salcedo, JMV; Vieira, DS; Le Gal, F; Gazzinelli, RT; Fernandes, AP. A universal point-of-care immunochromatographic test for the serodiagnosis of hepatitis D. *J Clin Microbiol* 2025;63(5):e0199924.
 19. Roulot, D; Brichler, S; Layese, R; D'alteroche, L; Ganne-Carrie, N; Stern, C; Saviano, A; Leroy, V; Roudot-Thoraval, F; De Ledinghen, V; DELTAVIR Study Grp. High Diagnostic Value of Transient Elastography for Advanced Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis Delta. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025;23(6):978-986.e4.
 20. Degasperis, E; Anolli, MP; Jachs, M; Reiberger, T; De Ledinghen, V; Metivier, S; D'Offizi, G; di Maria, F; Schramm, C; Schmidt, H; Zöllner, C; Tacke, F; Dietz-Fricke, C; Wedemeyer, H; Papatheodoridis, M; Papatheodoridis, G; Carey, I; Agarwal, K; Van Bömmel, F; Brunetto, MR; Cardoso, M; Verucchi, G; Ciancio, A; Zoulim, F; Aleman, S; Semmo, N; Mangia, A; Hilleret, MN; Merle, U; Santantonio, TA; Coppola, N; Pellicelli, A; Roche, B; Causse, X; D'Alteroche, L; Dumortier, J; Ganne, N; Heluwaert, F; Ollivier, I; Roulot, D; Viganò, M; Loglio, A; Federico, A; Pileri, F; Maracci, M; Tonnini, M; Arpurt, JP; Barange, K; Billaud, E; Pol, S; Gervais, A; Minello, A; Rosa, I; Puoti, M; Lampertico, P. Real-world effectiveness and safety of bulevirtide monotherapy for up to 96 weeks in patients with HDV-related cirrhosis. *J Hepatol* 2025;82(6):1012-1022.
 21. Ginès P, Guha IN, Fabrellas N, Allen AM, Angeli P, Serra-Burriel M; LiverScreen Consortium Investigators. Liver Health: An Emerging Concept. *Gastroenterology* 2025;169(1):4-8.e1.
 22. Lotto M, Ramier C, Carrat F, Périères L, Delaroque-Astagneau E, Nicol J, Marcellin F, Zoulim F, Di Beo V, Bertheau M, Pol S, Protopopescu C, Bourlière M, Carrieri P; ANRS/AFEF CO22 HEPATHER Study Group. Mortality risk in migrant and non-migrant individuals with chronic hepatitis B virus infection: a French hospital-based cohort study (ANRS CO22 HEPATHER). *BMC Glob Public Health* 2025;3(1):58.
 23. Telep, LE; Roulot, DM; Singer, AW; Stead, AE; Da, B; Chee, GM; Kaiser, EF; Lee, MD; Reilly, PS; Chokkalingam, AP; Jacobson, IM. Systematic Review: Incidence of Liver-Related Events in People Living With Hepatitis Delta Virus. *Aliment Pharmacol Ther* 2025;62(4):389-399.
 24. Nahon, P; Lusivika-Nzinga, C; Merle, P; Zoulim, F; Decaens, T; Ganne-Carrié, N; Pageaux, GP; Leroy, V; Alric, L; Bronowicki, JP; Bourlière, M; Gournay, J; Tran, A; Pol, S; Mathurin, P; Loustaud-Ratti, V; Métivier, S; De Ledinghen, V; Abergel, A; Thabut, D; D'Alteroche, L; Bouattour, M; Asselah, T; Ouzan, D; Cales, P; Chazouillères, O; Gelu-Simeon, M; Roulot, D; Boursier, J; Cagnot, C; Tamazirt, S; Pascale, A; Nilusmas, S; Lewin, M; Ziol, M; Carrat, F; Duclos-Vallée, JC. ANRS CO12 CirVir CO22 Hepather & LICAVIR Grp. Value of non-invasive test dynamics in guiding HCC surveillance decisions after HCV cure in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2025;83(3):701-711.
 25. Roulot, D; Layese, R; Brichler, S; Ganne, N; Asselah, T; Zoulim, F; Gordien, E; Nahon, P; Roudot-Thoraval, F ; DeltaVir & CirVir Study Grp. Hepatitis D Virus Infection Markedly Increases the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Viral B Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025;23(11):1943-1953.e2.
 26. Mfonkou JDT, Foupouapouognigni Y, Gerber A, Brichler S, Le Gal E, Modiyinji AF, Lissock F, Ngono L, Onana B, Gordien E, Njoum R. Update on the HDV seroprevalence and genotype distribution among patients positive for HBsAg referred to a National Reference Laboratory in Cameroon between January 2019 and December 2020. *IJID Reg.* 2025;18:100834.
 27. Tayou Tagny C, Loic B, Ndemanou M, Diderot F, Maugard C, Candotti D, Nguéfack-Tsague G, Laperche S. Performance and acceptability of pre-donation screening and post-donation testing for hepatitis B infection in a resource-limited blood service. *Vox Sang* 2025;120:812-819.
 28. Drews SJ, Wendel S, Custer B, Busch MP, Ramirez-Arcos S, McDonald C, Candotti D, Faddy HM, Rader B, Jacobs JW, Lieshout-Krikke R, Spencer BR, Renaud C, Lewin A, O'Brien SF, Bloch EM; ISBT Transfusion-Transmitted Infectious Diseases Working Party. Emerging Pathogens and Parasitology Subgroup. A congress report of the new Emerging Pathogens and Parasitology Subgroup within the ISBT Working Party on Transfusion-Transmitted Infectious Diseases. *Vox Sang* 2026;121:390-398.
 29. Deng X, Zang L, Liu X, Sun P, Wang Y, Candotti D, Zhou J. Re-entry Strategy of Nucleic Acid Testing Reactive Blood Donors Based on HBV Infection Confirmation. *J Clin Transfus Lab Med* 2024;26:1671-2587.

(iii) Communications nationales

1. Matar R, Roudot-Thoraval F, Ortonne V, Garrigou O, Soulier A, Cappy P, Candotti D, Ingiliz P, Pawlotsky JM, Leroy V, Chevaliez S. Spot de sang séché : un outil permettant un large accès au dépistage, diagnostic et suivi du traitement de l'infection par le virus de l'hépatite D (VHD). 45^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI), 15-16 décembre 2025, Paris.

(iv) Communications internationales

1. Stern, C; Bourliere, M; Loustaud-Ratti, V; Yurdaydin, C; Brancaccio, G; Jachs, M; Reiberger, T; Bardou-Jacquet, E; Metivier, S; Alric, L; Colombain, L; Meszaros, M; Mathurin, P; Yardeni, D; Etzion, O; Neumann-Haefelin, C; Douglas, M; Poulin, S; Brichtler, S; Gordien, E; Chevaliez, S; Bazinet, M; Metin, O; Geata, G; Vitale, A; Svicher, V; Cillo, U; Schwarz, M; Ben Ali, S; Bedoya, JU; Francois, S; Kaysin, F; De Freitas, C; Lecomte, L; Levacher, A; Camou, O; Lemoine, K; Morvan, C; Gerber, A; Mackiewicz, V; Schramko, J; Bondezi, K; Baril, ME; Osiowy, C; Vaillant, A. Safety and efficacy of REP-2139-Mg in Hepatitis D patients: Reporting of extended follow-up data from the international compassionate use program. Global Hepatitis Summit, 18-21 March 2025, Los Angeles, USA.
2. Degasper, E; Anolli, MP; Monico, S; Jachs, M; Reiberger, T; Schramm, C; Schmidt, H; Zöllner, C; Tacke, F; Dietz-Fricke, C; Wedemeyer, H; Papatheodoridi, M; Papatheodoridis, G; Merle, U; Roulot, D; Lampertico, P. Virological outcomes in patients with HDV-related compensated cirrhosis treated with Bulevirtide monotherapy for 144 weeks: a subanalysis of the retrospective multicenter european study (Save-D). EASL Meeting, 7-10 Mai 2025, Amsterdam, Pays-Bas.
3. Graupera, I; Thiele, M; Castera, L; Pera, G; Piano, S; Soria, A; Fabrellas, N; Toran, P; Chacon, C; Bech, K; Schnefeld, H; Tonon, M; Incicco, S; Moussy, J; Levy, V; Madir, A; Kukic, S; Havaj, DJ; Selcanova, SA; Pustjens, J; Kleef, LAV; Jimenez-Massip, A; Pages, L; Zoncape, M; Weber, SN; Galle, PR; Harris, R; Ibanez-Samaniego, L; Diaz, A; Detlefsen, S; Burriel, MS; Arslanow, A; Andersen, P; Pich, J; Bonfill, E; Korenjak, M; Fournier-Poizat, C; Llorca, A; Gourmelon, MC; de Koning, HJ; Falco, JL; Juanola, A; Pose, E; Arteaga, I; Castillo, LM; Villesen, IF; Hansen, JK; Calvino, V; Gagliardi, R; Boutouria, B; Pastovic, F; Kujundzic, PD; Zilincanova, D; Sulejova, K; Rojo, D; Knekt, RJD; Melo, MD; Torrejon, A; Hernandez, R; Hoyo, J; Lopez-Martos, R; Garcia-Retortillo, M; Morillas, RM; Manns, MP; Karlsen, TH; Newsome, PN; Kamath, PS; Banares, R; Guha, N; Schattenberg, JM; Lammert, F; Tsochatzis, E; Brouwer, WP; Pericas, JM; Skladany, L; Grgurevic, I; Angeli, P; Roulot, D; Krag, A; Caballeria, L. High prevalence of undiagnosed liver fibrosis in the adult european population driven by metabolic risk factors and alcohol consumption. results from the prospective liverscreen cohort in 30,541 subjects. EASL Meeting, 7-10 Mai 2025, Amsterdam, Pays-Bas.
4. Zhou L, Delcourt MP, Candotti D. Unusual complex hepatitis B virus surface protein variant in a blood donor leading to false-negative reactivity with a chemiluminescent microparticle immunoassay. 35th Regional Congress of the ISBT, June 2025, Milan, Italy.

(v) Conférences sur invitation

Stéphane Chevaliez

1. "Surveillance nationale des patients nouvellement pris en charge pour leur hépatite chronique B ($\pm$ D). Réunion annuelle du Réseau de virologie et Pharmacologie, Espace Saint Martin, Paris, 19 juin 2025.
2. "Actualités VHB/VHD". 14^{ème} édition des États régionaux VIH du Nord-Ouest (ERNO), 20 juin 2025, La Baule.
3. "Actualités VHC : De l'épidémiologie aux patients résistants". 14^{ème} édition des États régionaux VIH du Nord-Ouest (ERNO), 20 juin 2025, La Baule.
4. "Dépistage par buvard en addictologie (VHB, VHC et VIH)". 2^{ème} Journée d'Addictologie, Seine-et-Marne, Melun, 23 septembre 2025.
5. "Integrated hepatitis screening: What's new in viral hepatitis diagnosis and management?". Association for Diagnostic & Laboratory Medicine (ADLM), October 14, 2025.
6. "Actualités dans l'hépatite delta : point de vue du virologue, point de vue de l'hépatologue". Regards croisés sur l'hépatite delta chronique, 11 décembre 2025, webinar.
7. "Épidémiologie, dépistage des infections par les virus des hépatites B et D". Optimisation de la prise en charge des hépatites chroniques B et delta. Journée de recommandations AFEF, Paris, 4-5 février 2026.

Jean-Michel Pawlotsky

1. "Optimizing strategies to enhance screening and diagnosis of hepatitis B". Global Hepatitis Summit 2025, The International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Diseases, Los Angeles (USA), 18-21 mars 2025.
2. "EASL Studio : The unmet needs in Viral Hepatitis". EASL Congress 2025, Amsterdam (The Netherlands), 7-10 mai 2025.
3. "Educate, motivate, prioritize, adapt : decentralizing care to eliminate HCV". Abbvie Symposium, EASL Congress 2025, Amsterdam (The Netherlands), 7-10 mai 2025.
4. "Recontamination après traitement du VHC". Déjeuner-débat, Jeunes Hépatologues Conférence, Marseille, 3-5 juillet 2025.
5. "Shared decision making and motivational interviewing in the care of patients with HBV, HCV and/or HDV". CME Snacks on Viral Hepatitis, CME Outfitters, Online, 11 septembre 2025.
6. "New diagnostic tests for viral hepatitis". 17th International Symposium "Liver diseases beyond viral hepatitis", Sitges (Spain), 3-4 octobre 2025.
7. "HBV functional cure : are we on the brink ?". HCW Virtual Liver Disease Conference, Online, 21 octobre 2025.

Ségolène Brichler

1. "Hépatite delta - Des recommandations à la pratique". 22^{ème} congrès Synergie, Résistances et Immunosuppression, 2 octobre 2025, Aix-en-Provence.
2. "Épidémiologie et physiopathologie de l'infection par le VHD". 45^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI), 16 décembre 2025, Paris.

Frédéric Le Gal

1. "Hepatitis Delta Virus in South East Asia". University of Health Sciences (UHS), Phnom Penh, Cambodge, 29 mars 2025.
2. "Global Epidemiology of Hepatitis Delta". VII Fórum de Hepatites Virais de Minas Gerais do Brazil, Brésil, 11 juin 2025.

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

Sans objet.

8. Programme d'activité pour les années suivantes

Le CNR Virus d'Hépatites B, C et delta (laboratoires coordonnateur et associé) poursuivra en étroite collaboration avec l'ensemble des industriels du diagnostic l'évaluation des nouvelles techniques sérologiques ou moléculaires standardisées d'étude des marqueurs d'infection par le VHB, VHC et le VHD. Pour cela seront utilisés les parcs d'automates et les collections d'échantillons biologiques (plasma, sérum et spot de sang séché).

Surveillance nationale des patients nouvellement pris en charge pour leur hépatite chronique B ($\pm$ D) à travers les Centres Experts (FPRH), les Services d'Hépatologie des Hôpitaux Généraux (ANGH) et le réseau de Virologie et pharmacologie médicale (ANRS-MIE). La surveillance du VHB repose sur le protocole HEPB-SURVEY, étude prospective dont l'effectif approchera près de 1 500 porteurs chroniques de l'AgHBs nouvellement pris en charge dans l'un des 42 centres participants. Il s'agit d'une itération de l'étude menée sur la période 2008-2012. Le protocole a été déposé au CPP et sera examiné fin avril 2026. Les inclusions devraient débuter avant l'été.

Cartographie des génotypes et sous-types du VHC. La surveillance du VHC repose sur le protocole CARTO-VHC, étude rétrospective multicentrique dont l'effectif sera d'environ 2 500 individus nouvellement dépistés dans l'un des 33 laboratoires participants. Le protocole a reçu un avis favorable de l'IRB Mondor le 31 décembre 2025. L'envoi des conventions aux Directions de chaque centre participant est en cours. Le recueil des données et des échantillons biologiques devrait débuter dans les prochaines semaines.

Baromètre de Santé publique France 2026. Les Baromètres Santé, mis en place en 1992, sont des enquêtes aléatoires réalisées par internet (ou téléphone) sur les comportements et perceptions en matière de santé. L'édition 2026 a débuté le 12 mars 2026 pour une durée de 6 mois. Un échantillon aléatoire de 50 000 à 60 000 personnes âgées de 19 à 79 ans, résidant en France métropolitaine et dans les DOM, est attendue. Un dépistage des hépatites B et C, à partir de sang recueilli sur buvard (auto-prélèvement à domicile), est proposé. À la date du 8 avril, plus de 6 600 personnes ont accepté de participer, soit un taux de participation de 44,3%. À la date du 14 avril 2026, 2 123 DBS ont été reçus au laboratoire. Le dépistage des anticorps VHC et de l'AgHBs du VHB est réalisé à partir de tests sérologiques sur l'automate Alinity i (Alinity i Anti-HCV et Alinity i HBsAg Qual II). Chez les sujets positifs pour l'un et/ou l'autre des marqueurs sérologiques, une recherche des acides nucléiques (ARN VHC ou ADN VHB) sera effectuée à l'aide d'un test moléculaire sur l'automate Alinity m (Alinity m HCV assay et Alinity m HBV assay). Chez les sujets AgHBs-positif, une recherche de la coinfection delta sera systématiquement pratiquée. Le nombre de DBS traités était de 286. Tous les dépistages étaient négatifs.

Dépistage des hépatites B et C (et du VIH) dans le service d'accueil des urgences au CHU d'Henri Mondor (Étude DEPIVUR). Le dépistage des hépatites virales est basé sur des facteurs de risque (dépistage ciblé) bien que la société savante d'Hépatologie (AFEF) recommande un dépistage systématique combiné des 3 virus (VIH, VHB et VHC) chez les hommes de 18 à 60 ans au moins une fois dans l'existence et chez les femmes lors d'une grossesse et/ou de la première consultation prénatale. Le Val-de-Marne (300 000 personnes issues de l'immigration avec 40% en provenance d'Afrique et un taux de précarité élevé) est un territoire où la prévalence de ces infections pourrait être plus élevée que dans d'autres territoires. Une expérience similaire réalisée au service des urgences de Bichat entre juin 2018 et juin 2020 a été réalisée : 3 000 sujets dépistés parmi les 185 000 consultants aux urgences. La prévalence du VHB, VHC et du VIH était respectivement de 3,1%, 3,3% et 2,7%. Les nouveaux cas dépistés pour chacun des 3 virus représentaient respectivement 69,4%, 59% et 58%, soient 59 sujets nouvellement diagnostiqués pour le VHB, 58 pour le VHC et 47 pour le VIH. Les sujets VHB nouvellement diagnostiqués étaient tous originaires d'Afrique, de l'Europe de l'Est ou d'Amérique du Sud. Huit sujets (13,6%) étaient coinfectés par le VHD et 3 avaient un ARN VHD positif. Parmi les sujets nouvellement diagnostiqués pour le VHC, près de la moitié des patients avaient une maladie hépatique sévère (fibrose F3 ou F4), tous étaient répliquants et ont initié un traitement par AAD. Le taux de guérison virologique était de 100% (RVS12). L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'une stratégie de dépistage systématique des hépatites B et C et du VIH des consultants aux urgences de l'hôpital Henri Mondor sur la prise en charge des sujets nouvellement diagnostiqués avec la mise en place d'un parcours de soins spécialisé. Les principaux objectifs secondaires seront : (i) estimer la prévalence du VHB, VHC et du VIH, (ii) décrire les caractéristiques démographiques et cliniques des patients nouvellement dépistés, (iii) évaluer le nombre de patients dépistés mais non pris en charge, (iv) évaluer la cascade de soins des patients pris en charge, (v) évaluer le taux de dépistage secondaire (entourage familial, partenaires, ...), et (vi) évaluer la satisfaction des patients pris en charge aux urgences. Tout consultant aux urgences (>18 ans, non opposition) bilanté (i.e., bénéficiant déjà d'un prélèvement

sanguin) ou non (un prélèvement de sang total avec dépôt sur buvard sera alors proposé) sera éligible et se verra proposer un dépistage systématique des 3 virus. Pour les sujets bilantés, un tube supplémentaire de sang prélevé sur EDTA sera collecté ; des spots de sang (50-70 µL) seront réalisés en parallèle sur buvard. Ceci permettra également d'évaluer les seuils d'interprétation des tests immunologiques pour la détection des anticorps VHC, de l'AgHBs et des anticorps VIH, et ce à partir d'une population de faible-moyenne prévalence pour ces infections. Cette étude impliquera les équipes des services des Urgences, d'Hépatologie, d'Infectiologie et de Virologie du GH Henri Mondor.

Évaluation de l'intérêt clinique des nouveaux marqueurs de l'hépatite B (AgHBcr et ARN du VHB). A côté des marqueurs classiques de l'hépatite B (AgHBs, AgHBe, anti-HBc, anti-HBs, ADN VHB), de nouveaux marqueurs sont désormais disponibles ; il s'agit de l'antigène du VHB lié au core (AgHBcr) et de l'ARN du VHB. L'AgHBcr est facilement quantifiable à l'aide d'une trousse immunologique (Lumipulse® G HBcrAg, Fujirebio Inc.). Des études récentes suggèrent que ce marqueur permettrait de diagnostiquer différents niveaux de charges virales B (2000, 20 000 et 200 000 UI/mL) ayant un intérêt dans la prise en charge thérapeutique et dans la prévention de la transmission mère-enfant du VHB (PTME). L'ARN du VHB est un marqueur moléculaire qui reflète l'activité transcriptionnelle du cccDNA. Ce marqueur est détectable et quantifiable à l'aide de trousse "maison" ou standardisées (Abbott ou Roche). La cinétique de l'ARN du VHB pourrait être un marqueur de la réponse au traitement, en particulier pour prédire le risque de rechute après arrêt des traitements par analogues nucléos(t)idiques (AN). A partir de cohortes longitudinales de patients infectés par le VHB ($\pm$ VHD $\pm$ VIH, en lien étroit avec les services d'Hépatologie et d'Immunologie Clinique), traités ou non par analogues nucléos(t)idiques, les cinétiques des marqueurs seront évaluées. Entre mai 2022 et novembre 2025, 985 patients ont été prospectivement inclus. La population était majoritairement masculine (64,3%) avec un âge médian de 48,5 ans (IQR : 37-56) au moment de l'inclusion. La majorité des patients (90,3%) était originaire de pays de moyenne ou forte endémicité pour le VHB, et 88,9% étaient AgHBe-négatif. Les valeurs médianes de charge virale (ADN VHB) et du titre de l'AgHBs étaient respectivement de 2,1 et 3,5 $\log_{10}$ UI/mL. Parmi les patients positifs pour l'AgHBcr (40,6%), le titre moyen était de 4,3 $\log_{10}$ U/mL. Près de 20% des patients présentaient des ALAT supérieures à 40 U/L. La valeur moyenne d'élastométrie hépatique, mesurée par FibroScan, était de 5,0 kPa. Une fibrose significative ($\geq$ F2) était observée chez 15,7% des patients, dont 6,4% (n=38) présentaient une cirrhose. Les génotypes les plus fréquemment identifiés étaient les génotypes E (54%), D (18%) et A (19%). La moitié des patients (50,2%) étaient éligibles à un traitement par analogues nucléos(t)idiques : entécavir (43,8%), ténofovir disoproxil (50,9%) ou alafénamide (3,8%).

Mise en place d'un réseau de services d'hépto-gastroentérologie pour la surveillance des hépatites d'origine indéterminée. Les hépatites d'origine indéterminée peuvent être causées par une grande variété de pathogènes, parfois émergents. En 2022 a été identifié grâce à la métagénomique shotgun un virus appartenant à la famille des *Circoviridae*, genre *Circovirus* responsable d'une hépatite aiguë sévère chez une patiente immunodéprimée (doublement greffée cœur-poumons) pour un syndrome d'Eisenmenger (Rodriguez *et al.*, Emerg Infect Dis 2023). Depuis, plusieurs cas d'hépatite aiguë voire chronique ont été décrits dans la littérature majoritairement chez des patients immunodéprimés (Wu *et al.*, Emerg Infect Dis 2024 ; Hamelin *et al.*, Emerg Infect Dis 2024). Les résultats préliminaires ont montré un taux de positivité de 2,2% dans la population de donneurs d'organes (échantillons issus de la biothèque pour les années 2023 et 2024). En parallèle, il est proposé en partenariat avec les services d'hépto-gastroentérologie la mise en place d'un réseau de surveillance des hépatites d'origine indéterminée avec recueil d'échantillons biologiques (sang, urines, $\pm$ selles) et de données cliniques associées.

Résistance du VHC aux antiviraux à action directe (AAD) en Afrique et Asie du Sud-est (HCVResiS study). L'utilisation des antiviraux à action directe (AAD) aujourd'hui disponibles permet d'obtenir des taux de guérison $>95\%$. Cependant, les données d'efficacité et de tolérance proviennent majoritairement d'études conduites dans les pays du "Nord", tandis que très peu d'études ont été réalisées dans les pays d'Asie ou d'Afrique Subsaharienne où circulent une proportion plus élevée de génotypes non usuels (11, 4r et 3b). Ces génotypes sont caractérisés par la présence de polymorphismes naturels qui entraînent une diminution de sensibilité aux AAD, y compris de dernière génération. L'objectif principal de cette étude sera de caractériser les polymorphismes naturels de souches VHC circulant dans différentes régions d'Afrique et d'Asie du Sud-Est et d'évaluer leur impact sur les niveaux de sensibilité aux AAD, à l'aide d'approches originales innovantes de séquençage des génomes viraux par métagénomique et d'analyse bio-informatique des données de séquences combinées à une caractérisation phénotypique permettant la mesure du niveau de résistance primaire des souches circulantes. Les objectifs secondaires seront d'étudier par analyse phylogénique les génomes viraux séquencés en intégralité qui circulent dans ces régions afin d'identifier de nouveaux génotypes et/ou sous-types non décrits à ce jour, et d'identifier et de mesurer le niveau de résistance conféré par les polymorphismes naturels sur les gènes cibles (NS3, NS5A et NS5B) présents au sein des quasi-espèces virales avant traitement. L'étude sera réalisée à partir d'une cohorte de 300 patients infectés par le VHC (incluant 100 patients

provenant de chacun des sites suivants : Mali et Gabon en Afrique ; Thaïlande en Asie du Sud-Est) pour lesquels des prélèvements sanguins avant traitement sont disponibles. Cette étude se fera en partenariat avec l'ANRS-MIE.

Évaluation de la prise en charge de l'hépatite C chez les patients coinfectés par le VIH en zone décentralisée au Vietnam. L'organisation mondiale de la Santé (OMS) a lancé un plan ambitieux d'élimination des hépatites virales à l'horizon 2030. Cependant dans les zones décentralisées des pays à ressources limitées, l'élimination du VHC se heurte à des difficultés incluant l'accès aux techniques de biologie moléculaire pour la mesure de la charge virale afin d'identifier les patients éligibles au traitement et de s'assurer de l'efficacité de ce dernier. L'OMS recommande l'usage du papier buvard (DBS) afin d'augmenter l'accès à la charge virale, en facilitant le transfert vers un laboratoire central. Le Vietnam est l'un des pays où la prévalence du VHC est la plus élevée, en particulier dans les populations clefs que sont les usagers de drogues injectables et les patients infectés par le VIH. Afin de lutter contre l'épidémie VHC, le Vietnam a pour objectif de rendre les AAD disponibles sur l'ensemble du territoire, avec une dispensation limitée à certains sites. Lors de discussions avec le ministère de la Santé du Vietnam, il a été porté à notre attention que tous les sites cliniques prenant en charge le VIH ne seront pas habilités à dispenser les AAD. Ainsi, certains patients coinfectés par le VIH et le VHC seront suivis dans le même site clinique pour ces deux infections, tandis que d'autres seront suivis dans des sites différents, l'un prenant en charge l'infection VIH et l'autre assurant la dispensation des AAD. A travers une cohorte prospective "en vie réelle" en zone décentralisée une comparaison de l'observance de 12 semaines de traitement sera réalisée entre (1) les patients suivis dans le site de prise en charge des 2 infections, VIH et VHC ; (2) et les patients suivis dans 2 sites de prise en charge différents. Les critères d'évaluations secondaires comprennent : le taux de succès du traitement par AAD qui sera estimé en comparant les sujets qui ont bien observé les 12 semaines de traitements et les autres patients, et le génotype des souches virales par technique Sanger. Du fait que l'accès à la mesure de la charge virale VHC n'est pas disponible en zone décentralisée, des DBS seront collectés au niveau des sites cliniques puis transférés vers un laboratoire central à Hanoi où la mesure de la charge virale VHC sera réalisée. Le traitement par AAD associera les versions génériques du sofosbuvir et du daclatasvir qui ont une pré-qualification de l'OMS. En cas d'échec du traitement, des analyses par métagénomique seront réalisées afin de mieux caractériser les souches. Tous les patients seront suivis 30 mois et la charge virale VHC sera mesurée régulièrement afin d'étudier les réinfections.

Évaluation des performances d'un test sérologique de détection des anticorps anti-VHD (Elecys® Roche).

Les principales sociétés savantes recommandent d'effectuer une sérologie du VHD chez tous les patients AgHBs-positif. Actuellement, seules deux trousse sont disponibles sur le marché européen : la trousse Liaison® XL Murex Anti-HDV (DiaSorin®, test CLIA) et la trousse HDV Ab (DIA. PRO, test ELISA). Ces deux tests, disponibles depuis plus de 10 ans, sont considérés comme fiables en termes de spécificité et de sensibilité. Toutefois, ils ciblent la même région de l'antigène du VHD, ce qui ne permet pas de lever un doute en cas de résultat limite. La société Roche a récemment finalisé le développement de tests diagnostiques du VHD, à la fois en sérologie et en biologie moléculaire. En 2024, nous avons évalué deux tests sérologiques prototypes de la gamme Elecys®, afin de vérifier leur capacité à détecter des anticorps dirigés contre des souches appartenant à l'ensemble des génotypes du VHD. Le test définitif est désormais disponible, une nouvelle évaluation sera menée par le laboratoire associé, en collaboration avec le service de biochimie de l'hôpital Avicenne, équipé d'un automate Cobas. En 2026, nous participerons à une série d'études en collaboration avec les équipes de R&D, dans l'objectif de constituer les dossiers nécessaires à l'obtention des marquages CE-IVDR et FDA. L'évaluation portera sur trois collections distinctes : (1) 250 échantillons consécutifs VHB positifs (AgHBs positif, anticorps HBc et HBs) ; (2) 160 échantillons consécutifs avec une sérologie VHD positive (testée sur Liaison XL) et une sérologie VHB connue (AgHBs, anticorps HBc et HBs) ; (3) 100 échantillons avec une sérologie VHD positive (testée sur Liaison XL), pour lesquels la charge virale et le génotype VHD sont connus.

Évaluation des performances des tests Abbott de détection des anticorps VHD (Alinity i, Abbott) et de quantification de l'ARN du VHD (Alinity m, Abbott).

Les équipes de R&D d'Abbott ont développé à la fois un test sérologique de détection des anticorps VHD (disponible sur les plateformes Architect et Alinity i) et un test de biologie moléculaire permettant la quantification de l'ARN du VHD (disponible sur les plateformes m2000 et Alinity m). Ces tests, dont les performances ont déjà été présentées lors de congrès et rapportés dans des publications scientifiques, ne sont cependant pas encore disponibles sur le marché. Début 2026, nous avons signé une convention de collaboration avec Abbott, afin d'obtenir des trousse de sérologie et de biologie moléculaire en format RUO, dans le but de les évaluer au sein du laboratoire. Si les performances observées confirment les résultats préliminaires, nous espérons pouvoir encourager Abbott à finaliser les démarches réglementaires nécessaires, eu vue d'une mise sur le marché et d'une diffusion à l'échelle internationale de ces tests.

Évaluation de la mise en place d'un protocole de "reflex testing VHD" dans des laboratoires privés d'analyses biomédicales : Projet UniDelta. Les principales sociétés savantes recommandent d'effectuer une sérologie du VHD chez tous les patients AgHBs-positif, ainsi qu'une quantification de l'ARN du VHD chez tous les patients séropositifs pour le VHD. Cependant, y compris en France, ce dépistage reste insuffisamment pratiqué. Une étude nationale récente a estimé le taux de dépistage à seulement 22,7% (étude DeltaDescribe, AASLD 2023). La mise en place d'un test reflexe simple (sérologie VHD) ou double (sérologie suivie d'une quantification de l'ARN en cas de positivité) dans plusieurs laboratoires hospitaliers universitaires français spécialisés, a permis d'atteindre des taux de dépistage élevés (63-97% pour les anticorps VHD et 82-87% pour l'ARN VHD), avec une augmentation significative du nombre de patients diagnostiqués. En France, les laboratoires privés, désormais organisés en réseaux régionaux ou nationaux, sont des acteurs majeurs en biologie médicale. Une enquête nationale sur les données de 2021 (LaboHep, Bull epidemiol Hebd 2023) a montré que ces réseaux réalisent 78% des tests sérologiques du VHB [4,2 millions sur 5,4 millions de tests AgHBs annuels], permettant d'identifier plus de 20 000 nouveaux patients positifs pour l'AgHBs. Cependant, aucune donnée spécifique n'est disponible concernant le dépistage du VHD dans ce secteur. Dans ce contexte, cinq réseaux privés de laboratoires, représentant environ 25% de l'activité nationale de sérologie VHB, ont été sélectionnés pour cette étude. Un conseil scientifique composé de virologues et d'hépatologues supervisera le projet. Les aspects méthodologiques, réglementaires et éthiques seront encadrés par le Service de Recherche Clinique de l'Hôpital Avicenne (Bobigny, AP-HP). Nous formulons l'hypothèse que la complexité de la cascade diagnostique du VHD en soins primaires et dans les laboratoires privés contribue à un dépistage insuffisant et à une prise en charge inadéquate des patients en France. À l'inverse, la mise en place d'un test réflexe dans ces structures devrait améliorer significativement le taux de dépistage et favoriser une orientation plus précoce des patients vers des consultations spécialisées. L'objectif principal est d'évaluer le taux de dépistage du VHD dans cinq réseaux de laboratoires privés, avant et après mise en place d'une stratégie de simple ou de double test réflexe. Les objectifs secondaires sont de : **(1)** comparer les taux de dépistage du VHD entre laboratoires publics/hospitaliers et privés ; **(2)** évaluer l'efficacité d'une stratégie de rattrapage auprès des prescripteurs ; **(3)** étudier la faisabilité pratique des stratégies de simple et de double test reflexe VHD dans les laboratoires privés ; **(4)** estimer le coût des stratégies de simple et double test reflexe ; **(5)** décrire les caractéristiques des patients VHD et leur distribution géographique en France. Le projet a été accepté fin 2023 pour un financement de 200 000 euros par Gilead Sciences. Les démarches réglementaires ont été initiées en 2024 (rédaction du protocole, obtention de l'avis favorable du Comité d'éthique local d'Avicenne, validation de la DRCI de l'APHP pour la promotion de l'étude). Cependant, malgré plusieurs mois de négociations, aucun accord contractuel n'a pu être conclu entre la DRCI de l'APHP et Gilead Sciences, empêchant le déblocage des fonds. Une relance du projet avec un autre promoteur est envisagée en 2026.

Épidémiologie et histoire naturelle de l'Hépatite Delta en Afrique : Étude de cohortes multi-pays : Projet HEPSA-D. Environ 25% des 64,7 millions de personnes vivant avec le virus de l'hépatite B (pvVHB) en Afrique subsaharienne (ASS) sont coinfectées par le virus de l'hépatite delta (VHD). L'infection par le VHD constitue la forme la plus sévère des hépatites virales, caractérisée par une progression rapide de la fibrose hépatique et un risque accru de carcinome hépatocellulaire (CHC). Malgré cette forte prévalence en ASS, aucune étude de cohorte prospective n'a, à ce jour, documenté l'histoire naturelle de l'hépatite D dans cette région. Les données concernant la distribution des génotypes du VHD restent également limitées. Si la présence des génotypes 1 et 5 à 8 a été rapportée dans certaines études, leur impact sur l'évolution de la maladie hépatique demeure mal caractérisé. L'introduction récente du bulévirtide dans les pays à revenu élevé souligne la nécessité d'améliorer les connaissances sur l'épidémiologie du VHD en ASS, son histoire naturelle, ainsi que la distribution de ses génotypes, afin d'évaluer les besoins en traitement. L'objectif principal du projet est de constituer une cohorte prospective de patients coinfectés VHB-VHD afin d'évaluer l'incidence des complications hépatiques, notamment la cirrhose, le CHC et la mortalité, dans quatre pays africains : Sénégal, Éthiopie, Cameroun et Madagascar. Ce projet a obtenu un financement de 299 403 euros de l'ANRS lors du 1er appel d'offres 2026 (ANRS00909-R-PR). À ce jour, environ 7 000 pvVHB ont déjà été dépistées pour une infection par le VHD dans les quatre pays participants, et les données correspondantes sont disponibles pour analyse. Afin d'améliorer la représentativité de l'échantillon, il est prévu de tester au moins 2 500 personnes supplémentaires, notamment au Sénégal et à Madagascar. L'objectif est de constituer une cohorte de 250 personnes coinfectées VHB-VHD, dont environ deux tiers devraient présenter une charge virale VHD détectable. Les données collectées incluront : les résultats sérologiques VHD, la charge virale et le génotypage, les données cliniques et thérapeutiques et les complications hépatiques associées, incluant la fibrose hépatique, la cirrhose et CHC ainsi que le statut vital des participants. Les résultats attendus sont les suivants : **i)** nombre de patients anticorps VHD positifs et ARN VHD positifs ; **ii)** mesure de la charge virale VHD et corrélation avec la charge virale VHB ; **iii)** description de la distribution des génotypes du VHD selon les régions étudiées ; **iv)** estimation de l'incidence de la cirrhose et du CHC, et analyse de leur association avec la charge virale VHD et le génotype viral. Le suivi de la cohorte devrait débuter fin 2026. Par ailleurs, le projet prévoit que le CNR associé contribue à la mise en place des outils de diagnostic VHD (sérologie et

biologie moléculaire) de manière pérenne dans les quatre pays participants.

Estimation de la séroprévalence et de la diversité génétique du VHD au Brésil. On estime que 15 à 25 millions de personnes sont infectées par le VHD dans le monde. Toutefois, le VHD demeure largement sous-diagnostiqué dans de nombreuses régions, en raison d'un manque de sensibilisation et d'un accès limité au dépistage. Le Brésil figure parmi les pays les plus touchés, avec des taux élevés de coinfection VHB/VHD, en particulier dans le bassin amazonien. Le contexte socio-épidémiologique complexe, l'accès limité aux soins et la vulnérabilité des populations font de cette région une priorité pour les interventions de santé publique, notamment en matière de vaccination contre le VHB et de dépistage VHB/VHD. Par ailleurs, bien que le VHD soit classé en huit génotypes distincts, le génotype 3 est retrouvé quasi-exclusivement en Amazonie. Sa forte divergence par rapport aux autres génotypes suggère une évolution indépendante, faisant de cette région un terrain particulièrement pertinent pour l'étude de l'origine et de l'évolution moléculaire du VHD. Ce projet a été développé en collaboration avec plusieurs partenaires **i)** le Dr Ana Paula Salles Moura Fernandes et son équipe de l'Université Fédérale du Minas Gerais, qui a ont développé un TROD VHB/VHD, **ii)** le Dr Stéphane Hue, bio-informaticien à la London School of Hygiene et Tropical Medicine, et **iii)** le Dr Frédéric Le Gal du CNR associé de l'hôpital Avicenne. L'objectif est de conduire une étude nationale de séroprévalence du VHD, associée à des analyses de phyloévolution des souches circulantes. Les patients AgHBs-positif seront recrutés dans des centres de soins primaires à travers l'ensemble du territoire. Les résultats attendus permettront d'estimer la prévalence de l'infection VHD aux niveaux régional et national, de décrire les facteurs démographiques et comportementaux associés à l'infection, d'identifier les zones prioritaires pour les interventions de santé publique, de modéliser l'impact des politiques de vaccination contre le VHB sur la transmission du VHD et la réduction de son fardeau. En complément, les séquences complètes obtenues feront l'objet d'analyses phylogéniques et phylodynamiques. À la suite d'un refus de financement en 2025 par UK Research and Innovation (UKRI), une nouvelle soumission est prévue en avril 2026, en tenant compte des remarques des évaluateurs.

Développement d'un test innovant de détection et de quantification de l'ARN du VHD. L'Établissement Français du Sang (EFS) est l'opérateur public de la transfusion sanguine en France. Il joue un rôle majeur dans les domaines de la recherche, du diagnostic et de la formation en médecine transfusionnelle. L'équipe de recherche EFS à Montpellier, dirigée par le Dr Jean-Charles Brès, développe des approches innovantes en diagnostic, notamment pour la détection des virus émergents et des maladies à prions. Dans ce cadre, elle travaille au développement d'un test moléculaire innovant, qu'elle souhaite adapter à la détection et à la quantification de l'ARN du VHD. Afin d'optimiser ce test, d'évaluer sa capacité de détection pangénotypique, et d'en mesurer les performances analytiques, un partenariat a été établi entre l'équipe de Montpellier et le CNR associé. Début 2026, un accord de confidentialité a été signé, permettant l'échange de données nécessaires à la conduite du projet incluant : des informations technologiques sur le test en développement (EFS), des données de séquences et une expertise virologique (CNR associé). Ce projet vise à contribuer au développement d'un outil diagnostique innovant, potentiellement applicable à grande échelle, notamment dans des contextes où la diversité génétique du VHD constitue un défi pour les techniques existantes.

Collaboration avec le Paul Ehrlich Institute et l'OMS – développement de nouveaux standards internationaux ARN VHD. Le CNR associé a été contacté fin 2025 par le PEI-WHO afin de participer à la mise en place de standards internationaux pour la quantification de l'ARN du VHD. À ce jour, un seul standard est disponible, correspondant au génotype 1 du VHD. Le projet vise à développer des standards couvrant l'ensemble des huit génotypes, afin d'améliorer l'harmonisation et la comparabilité des tests de quantification à l'échelle internationale. Grâce à la collection d'échantillons constitués par le CNR associé, certains isolats représentatifs pourraient être mobilisés dans le cadre de cette collaboration. Les modalités précises de participation, ainsi que les aspects techniques et réglementaires du projet restent à définir au cours de l'année 2026.

Mise en place d'un panel de capture VHB, VHC et VHD. Afin de développer le séquençage en génome complet des hépatites virales, le CNR est en train de mettre en place un panel de capture VHB, VHC, VHD (comme détaillé dans la section Séquençage). Il est en cours de développement/évaluation.

1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR

1.1 Missions du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

Le Centre National de Référence (CNR) Virus des hépatites B, C et delta est localisé depuis 2006 au sein du Département "Prévention, Diagnostic et Traitement des infections" des hôpitaux universitaires Henri Mondor à Créteil (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris). Il est structuré autour d'un CNR coordonnateur (Responsable scientifique : Stéphane Chevaliez) et d'un laboratoire associé dédié à l'hépatite delta (Responsable scientifique : Ségolène Brichler), situé au sein du laboratoire de Microbiologie Clinique des hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, à l'hôpital Avicenne à Bobigny.

Cette organisation permet au CNR de répondre aux missions, définies par le décret n°2016-806 du 16 juin 2016 et par l'arrêté de mars 2022, articulées autour de 4 axes principaux :

1. Expertise microbiologique

Le CNR conduit de nombreuses études visant au développement, à la standardisation et à l'évaluation des performances analytiques et cliniques, des tests diagnostiques et de suivi des hépatites virales.

Un axe prioritaire concerne le développement et la validation de tests de dépistage rapides (TDR ou TROD), notamment sur des matrices non conventionnelles (sang total capillaire, salive) ou supports innovants (papier filtre, micro-prélèvement volumétriques). Ces approches sont particulièrement pertinentes : pour les populations éloignées du système de soins, dans les pays à ressources limitées, dans les enquêtes épidémiologiques de grande ampleur (BaroTest 2026).

Le typage moléculaire des souches d'hépatites B, C et delta repose sur des analyses phylogéniques. Le CNR s'appuie notamment sur les technologies de séquençage à haut débit de nouvelle génération (plateforme " GenoBioMICS ") et sur des approches bio-informatiques (metaMIC) permettant l'investigation de cas complexes (cas isolés, clusters, épidémies).

La détection de "nouveaux agents viraux" impliqués dans la survenue d'hépatites chez l'homme reste une priorité, comme l'illustrent les investigations menées lors des cas d'hépatites aiguës sévères pédiatriques d'étiologie inconnue en Europe ou encore l'identification par métagénomique shogun au sein du laboratoire d'un nouveau virus chez une patiente immunodéprimée (Rodriguez *et al.*, Emerg Infect Dis 2023 ;29(5) :1051-54).

L'étude de la résistance aux antiviraux à action directe est réalisée en collaboration étroite avec le réseau de virologie de l'ANRS-MIE, notamment à travers des projets internationaux (Afrique, Asie du Sud-Est).

Enfin, le CNR joue un rôle clé en sécurité transfusionnelle et en transplantation, notamment via le laboratoire Central de Qualification Virologique des Organes, Tissus et Cellules de l'AP-HP, ainsi que dans l'évaluation du risque de transmission après accident d'exposition au sang. L'activité d'expertise du CNR RIT dans le domaine des hépatites virales se poursuit malgré la suppression de ce dernier.

2. Activité de conseil

Le CNR assure une prestation de conseil auprès des professionnels de santé ou des autorités sanitaires, couvrant l'ensemble du champ des hépatites virales incluant la stratégie diagnostiques et de dépistage, le risque de transmission, l'interprétation des résultats virologiques, et les stratégies thérapeutiques.

3. Contribution à la surveillance épidémiologique

Le CNR participe activement à la surveillance des hépatites virales en France, en lien avec l'agence nationale de santé publique et le réseau de laboratoires de l'ANRS-MIE. Cette surveillance inclut la surveillance des types viraux circulants, la détection de variants émergents (échappement diagnostique, thérapeutique ou vaccinal), l'estimation de la prévalence et de l'incidence dans différentes populations. Des études sont menées dans divers contextes : structures d'addictologie, cohortes de porteurs chroniques du VHB (France, Gambie), population générale (BaroTest 2026), ou encore dans des régions spécifiques comme la Guyane dans le cadre de programmes de micro-élimination du VHC.

4. Contribution à l'alerte sanitaire

Le CNR contribue à l'alerte sanitaire en signalant à l'agence nationale de santé publique tout évènement inhabituel, notamment cas groupés, émergence d'une souche particulière, forme cliniques inhabituelles,

1.2 Organisation du CNR et de ses éventuels laboratoires associés

Personnels dévolus au laboratoire coordonnateur :

	Qualification	ETP	Organisme payeur
Stéphane Chevaliez	PU-PH	0,5	UPEC/APHP
Jean-Michel Pawlotsky	PU-PH	0,1	UPEC/APHP
Slim Fourati	PU-PH	0,2	UPEC/APHP
Christophe Rodriguez	PU-PH	0,2	UPEC/APHP
Magali Bouvier-Alias	PH	0,2	APHP
Pierre Cappy	PH	0,5	APHP
Daniel Candotti	Chargé de mission	0,2	APHP
Meriem Harrabi	Ingénieure	1,0	Dotation CNR
Odon Thiebeauld de la Crouée	Ingénieur	1,0	Dotation CNR
Nazim Ahnou	Technicien	0,1	Dotation CNR
Rola Matar	Doctorante	1,0	Dotation CNR
Taylor Thompson	Doctorante	1,0	Dotation CNR
Tibor Bonhomme	Doctorant	1,0	Dotation CNR
Jeanne-Marie Le Glaunec	Technicienne	1,0	APHP
Marlène Dejean	Technicienne	1,0	APHP
Seda Hayvali	Technicienne	1,0	APHP
Delphine Rosse	Technicienne	1,0	APHP
Nathalie Jousset	Cadre	0,1	APHP
Laurence Ledit	Assistante	0,1	APHP
Total ETP		11,2	

Personnels dévolus au laboratoire associé delta :

	Qualification	ETP	Organisme payeur
Ségolène Brichler	MCU-PH	0,3	USPN/APHP
Dominique Roulot	PU-PH	0,1	USPN/APHP
Brigitte Lamy	PU-PH	0,1	USPN/APHP
Frédéric Le Gal	Ingénieur	0,7	APHP
Samira Dziri	Ingénieure	0,1	APHP
Athenais Gerber	Ingénieure	1,0	Dotation CNR
Valérian Delagarde	Ingénieur	1,0	Dotation CNR
Nadou Tagodoe	Étudiante alternance	0,5	Dotation CNR
Melissa Davidas	Cadre	0,1	APHP
Catherine Arras	Secrétaire	0,1	APHP
Total ETP		4,0	

1.3 Locaux et équipements

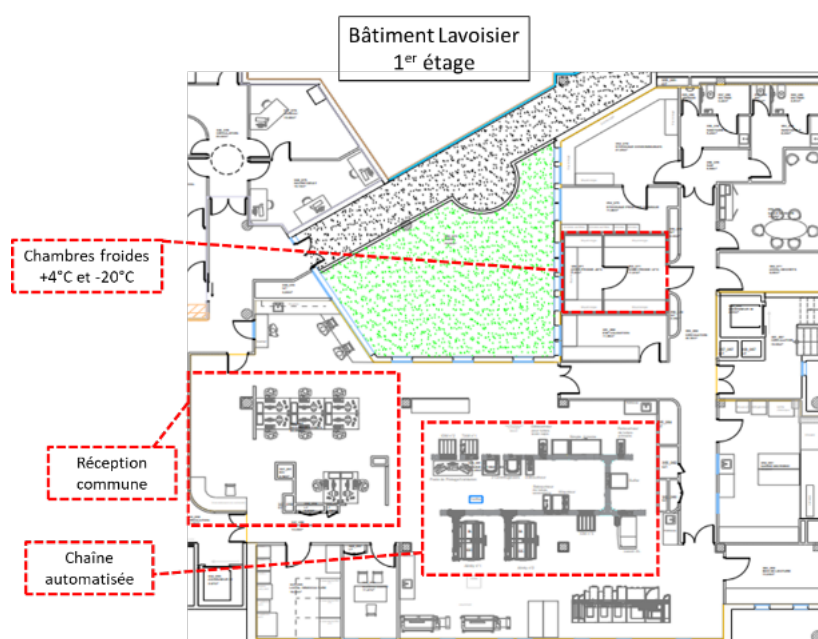
Le laboratoire hospitalo-universitaire de virologie du Département “Prévention, Diagnostic, Traitement des infections” dispose d’une surface répartie comme suit : 430 m² de laboratoire, 105 m² de bureau, 175 m² dédiés à l’accueil, à la laverie, aux réserves et aux salles de réunions, et 30 m² réservés à la garde de nuit. Certains espaces sont mutualisés avec le laboratoire de bactériologie-hygiène et la plateforme de séquençage haut-débit “GenoBioMICS” (**Figure 1**). Le laboratoire assure une activité continue 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7. Le CNR bénéficie d’équipements technologiques de pointe, incluant une plateforme automatisée de sérologies, une plateforme intégrée de biologie moléculaire dédiée aux maladies infectieuses et une plateforme de séquençage de nouvelle génération à haut débit (*next-generation sequencing*, NGS). Cette dernière est située dans des locaux dédiés, contigus au Département, et placée sous la responsabilité du Professeur Christophe Rodriguez. La **Figure 1** illustre la répartition des surfaces entre le laboratoire de virologie, la plateforme de NGS et les espaces mutualisés du Département.



Figure 1 : Plan actuel du Département “Prévention, Diagnostic, Traitement des infections” avec les locaux dédiés au laboratoire de Virologie représenté en jaune, la plate-forme de NGS en rouge et les surfaces communes en vert. Cette organisation est appelée à évoluer avec l’ouverture de la plateforme hospitalo-universitaire de territoire de Biologie et Pathologie des hôpitaux universitaires Henri Mondor en 2028.

Une nouvelle plateforme hospitalo-universitaire de Biologie et de Pathologie, d'une superficie totale de plus de 8 000 m² et représentant un investissement de 53 millions d'euros est en cours de développement avec une mise en service prévue à l'horizon 2028. Ce projet vise à structurer une offre territoriale de biologie et de pathologie à haute valeur ajoutée, au sein d'un laboratoire mutualisé assurant à la fois des activités de proximité et des activités d'expertise et de recours pour l'ensemble des partenaires du territoire et de son bassin de population. Ce projet comprend la construction d'un nouveau bâtiment de 4 800 m² et la restructuration de 3 300 m² de surfaces actuellement occupées par les laboratoires. L'organisation reposera sur plusieurs plateformes technologiques à forte composante innovante (GenoBioMics, CytoSphère, ProS2, ImlAge et DRY), ainsi qu'une plateforme de très grande routine de haut débit (PHD24), un centre de prélèvements et des laboratoires spécialisés à la pointe de la recherche biomédicale. Ce projet structurant permettra de pérenniser et de renforcer les activités hospitalo-universitaires de biologie et de pathologie, au service d'un bassin de population estimé à 2,5 millions d'habitants.

Le laboratoire de Microbiologie Clinique est situé dans le bâtiment Lavoisier, qui regroupe l'ensemble des laboratoires de biologie de l'hôpital Avicenne. Ses locaux techniques, ainsi que les bureaux des personnels ont fait l'objet d'une restructuration majeure en janvier 2024. Ils sont désormais répartis sur trois niveaux (**Figure 2**), permettant une organisation optimisée des activités. Dans ce cadre, le laboratoire de biologie médicale a mis en service un plateau technique automatisé au premier étage du bâtiment Lavoisier. Celui-ci comprend une réception centralisée des échantillons, commune à l'ensemble des laboratoires, intégrant les arrivées des pneumatiques venant des services de soins, une chaîne analytique Abbott automatisée couvrant l'ensemble du processus [phase pré-analytique (centrifugation, aliquotage), phase analytique (trois automates Alinity ci et un Liaison XL pour les analyses de biochimie et de sérologie infectieuse, ainsi que le tri automatisé des tubes) et phase post-analytique (stockage automatisé des échantillons primaires)].



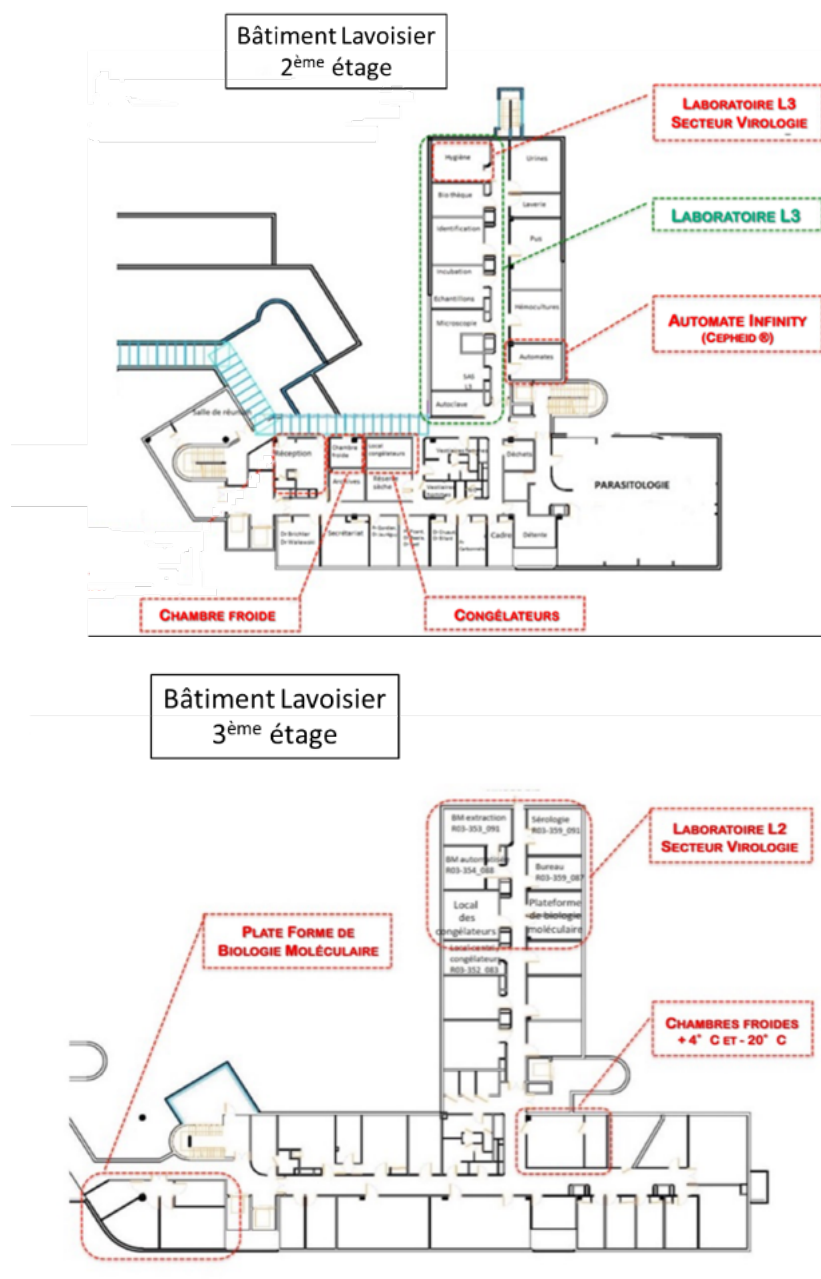


Figure 2 : Plan du laboratoire de Microbiologie Clinique d'Avicenne.

Principaux équipements

Les équipements à la disposition du laboratoire coordonnateur sont les suivants :

Automates de sérologie

- . 3 VIDAS 3 (bioMérieux)
- . 1 LIAISON XL (DIASORIN)
- . 1 VITROS 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics)
- . 1 ARCHITECT (Abbott)
- . 1 ALINITY i (Abbott)
- . 1 Virclia LOTUS (Eurobio Scientific)
- . 1 Lumipulse G600II (Fujirebio Inc.)

Automates dédiés à la détection et à la quantification des acides nucléiques

- . 2 extracteurs/thermocycleurs PCR en temps réel Alinity *m* (Abbott Molecular)
- . 1 extracteur/thermocycleur TMA en temps réel Panther (Hologic)

- . 1 extracteur/thermocycleur TMA/PCR en temps réel Panther/Fusion
- . 1 cobas 5800 System
- . 3 GeneXpert (Cepheid)
- . 1 extracteur EMAG (bioMérieux)
- . 1 thermocycleur pour PCR en temps réel ABI7300 (Applied Biosystems)
- . 2 thermocycleurs Veriti (Applied Biosystems)
- . 2 thermocycleurs 2720 ((Applied Biosystems)
- . 1 thermocycleur QuantStudio 5 (Thermo Fisher)

Matériel destiné à la constitution et la conservation des thèques

- . Hottes à flux laminaires
- . Congélateurs -80°C
- . Chambres froides et congélateurs -20°C

Équipements pour la plateforme de NGS

- . 3 Chemagic Prime (Perkin) (Extracteurs haut débit)
- . 1 QiaSymphony (Qiagen (extracteur moyen débit)
- . 3 préparateurs de bibliothèques DreamPrep Fluent (Tecan)
- . 1 Sentosa SX (Agilent) (Préparateur de banque Vela Diagnostics)
- . 1 Ion Chief (Thermo Fischer) (Préparateur de banque Thermo Fischer)
- . 16 thermocycleurs Veriti (Thermo Fischer)
- . 1 thermocycleur QuantStudio 5 (Thermo Fisher)
- . 1 LC480 (Roche) (qPCR)
- . 1 ABI7900 (Thermo Fischer) (qPCR)
- . 1 RotorGene Q (Qiagen) (qPCR)
- . 1 QX200 (Biorad) (PCR digitale)
- . 1 Varioskan (Thermo Fisher) (Lecteur absorbance, fluorescence haut débit)
- . 1 Tape Station2000 (Agilent) (migration sur gel automatisée)
- . 2 MiSeq (Illumina) (NGS)
- . 2 NextSeq 500 (Illumina) (NGS)
- . 1 NextSeq2000 (Illumina) (NGS)
- . 1 NovaSeq6000 (Illumina) (NGS)
- . 1 PGMTM (Thermo Fisher) (NGS)
- . 1 S5 (Thermo Fischer) (NGS)
- . 1 Genexus Thermo Fischer) (NGS)
- . 1 Gridion (Oxford Nanopore) (NGS)
- . 2 SeqStudio (Thermo Fischer) (Sanger)

Équipements de traitement bio-informatique des données (NGS)

- . 2 serveurs Dragen (Illumina) (Core FPGA dédié aux analyses génomiques)
- . 2 serveurs GPU
- . 7 serveurs polyvalents en grappe comprenant 5 serveurs de production et 2 en développement (220 Core ; 1,5 To)
- . 1 serveur de stockage chaud (120 To SSD)
- . 1 serveur de stockage froid (1 Po)

Les équipements à la disposition du laboratoire associé delta sont les suivants :

Automates de sérologies virales

- . 1 LIAISON XL (DiaSorin)
- . 3 ALINITY ci (Abbott)
- . 1 ARCHITECT i1000 (Abbott)
- . 1 ETIMAX 3000 (DiaSorin)
- . 1 EVOLIS (Biorad)
- . 1 TENDIGO (Fujirebio Inc.)

Nous avons par ailleurs accès aux automates de Biochimie : Cobas e601 et Cobas Pure (Roche), Lumipulse G600II (Fujirebio Inc.)

Automates dédiés à la détection et à la quantification des acides nucléiques

- . 2 extracteurs d'acides nucléiques (Maxwell Promega)
- . 1 extracteur d'acides nucléiques (NucliSENS EasyMag Biomerieux)
- . 2 extracteurs/thermocycleurs PCR en temps réel Ingenius (Elitech)
- . 1 extracteur/thermocycleur PCR en temps réel Alinity m (Abbott Molecular)
- . 1 extracteur automatique d'acides nucléiques *m2000_{SP}* (Abbott Molecular)
- . 1 thermocycleur pour PCR en temps réel ABI7500 (Applied Biosystems)
- . 2 thermocycleurs pour PCR en temps réel QuantStudio 7 (Applied Biosystems)
- . 1 thermocycleur pour PCR en temps réel CFX96 (Biorad)
- . 1 automate LIAISON MDX
- . 1 robot Infinity (Cepheid) avec 16 modules indépendants
- . 10 modules de FilmArray Torch (Biomérieux)
- . 4 thermocycleurs point final (Applied Biosystems)

Automates dédiés à la caractérisation de la séquence des génomes viraux

- . 1 Séquenceur ABI 3500DX (8 capillaires) (Applied Biosystems)
- . 1 Séquenceur SeqStudio (4 capillaires) (Thermo Fisher)
- . 2 Ion Chief (Thermo Fischer) (Préparateur de banque Thermo Fischer)
- . 1 Biomek 4000 et 1 Biomek NXP (Beckman Coulter)
- . 1 Séquenceur S5 (Thermo Fischer) (NGS)
- . 1 Genexus (Thermo Fisher) (préparateur de banque et séquenceur Thermo Fisher) (NGS)
- . 1 MiSeq (Illumina) (NGS)
- . 1 NextSeq 550 (Illumina) (NGS)
- . 1 MinION (Nanopore) (NGS)

Équipements de traitement bio-informatique des données (NGS)

- . 1 serveur G01-OX-NANO, dédié en particulier aux analyses bio-informatiques du CNR-D (séquençage whole génome)

Matériel destiné à la constitution et la conservation des thèques

- . 5 Hottes à flux laminaire de type PSM2
- . Congélateurs à -20°C et -80°C
- . Congélateurs à -150°C
- . Chambres froides à +4°C et -20°C

Laboratoire L3

- . Espace dédié à la virologie incluant tous les équipements nécessaires à la culture virale B-delta (2 étuves CO₂, 1 microscope inversé, 1 PSM2, 1 congélateur à -20°C et 1 congélateur à -80°C)

1.4 Collections de matériel biologique

Les collections de matériel biologique concernent principalement des échantillons de sang total collectés sur papier filtre (spots de sang séché) des centres médico-sociaux (CSAPA, CAARUD) et des unités de consultation et de soins ambulatoires (UCSA) en milieu pénitentiaire. Elles incluent également des échantillons sériques ou plasmatiques dans le cadre de demandes issues de demandes de laboratoires ou de services cliniques répartis sur l'ensemble du territoire national. Au total, 147 buvards et 935 échantillons sanguins (plasma ou sérum) ont été collectés au cours de l'année 2025. Ces échantillons sont conservés à -20°C ou -80°C.

Une biothèque spécifique consacrée aux donneurs d'organes, tissus et cellules dans le cadre de la qualification virologique des dons est constituée depuis 2000. Cette biothèque contient aujourd'hui plus de 47 000 échantillons.

La collection consacrée aux donneurs de sang est constituée depuis 2005 pour le VHB et 2008 pour le VHC. Cette biothèque contient plusieurs centaines d'échantillons sous des volumes pouvant aller jusqu'à 250 mL. Sont disponibles à ce jour :

- . 2 667 échantillons positifs en ADN VHB (charges virales et génotypes variables),
- . 170 échantillons avec une ou plusieurs mutations de la région hydrophile majeur de l'AgHBs,
- . 58 échantillons VHD positifs,

. 738 échantillons positifs en ARN VHC (charges virales et génotypes variables).

Une biothèque issue de donneurs de sang africains est également disponible avec plus de 16 000 échantillons.

La collection des souches VHD du laboratoire associé delta a débuté à la fin des années 1990. Elle a pour objectif de recenser de manière exhaustive la diversité génétique des souches de VHD circulant chez l'homme. Toute nouvelle souche positive pour l'ARN VHD est référencée et conservée au congélateur à -80°C avec un volume minimum de 500 µL (sérum ou plasma). Les extraits d'acides nucléiques (ARN et/ou ADN) sont également stockés. L'ensemble des échantillons fait l'objet d'un génotypage, au minimum par séquençage partiel de type Sanger (région R0). Pour 595 prélèvements, le génotype VHB est également disponible. Des données associées sont recueillies, notamment le pays de naissance l'âge et le sexe.

Les prélèvements de la collection proviennent de deux sources principales :

- Activité de routine du laboratoire d'Avicenne et de ses partenaires : un aliquote de sérum ou de plasma est conservé pour tout nouveau patient diagnostiqué VHD avec infection active

Depuis 2024, une charte de collaboration a été mise en place avec les laboratoires de virologie français réalisant la quantification de l'ARN du VHD en routine. Cette charte définit les modalités d'envoi des échantillons au laboratoire associé, le retour des résultats du génotypage, ainsi que les conditions d'utilisation des données par les laboratoires partenaires. Les envois sont organisés et pris en charge par le laboratoire associé.

- Projets de recherche avec constitution de biothèque : ces souches proviennent de collaborations nationales et internationales, établies dans le cadre de multiples projets de recherche menés depuis plus de 20 ans.

Les nouveaux échantillons, ainsi que ceux des études en cours, sont stockés de façon temporaire dans un congélateur à -80°C (dédié au CNR) du laboratoire de Virologie d'Avicenne. La collection complète des souches est stockée dans 1 congélateur à -80°C au niveau de la Plateforme de Ressources Biologiques (PRB) du groupe hospitalier Paris Seine Saint Denis (GHPSSD), localisée sur le site de l'hôpital Avicenne. La PRB est sous la direction du Pr Marianne Zioli, et le Dr Ségolène Brichler est le biologiste responsable de l'UG PRB Virologie/Bactériologie. Elle est certifiée depuis 2023 selon la norme ISO 20387. Son activité est présentée sur le site internet du CHU (<https://chu93.aphp.fr/centre-de-ressources-biologiques>).

PLATEFORME DE RESSOURCES BIOLOGIQUES

- > La Plateforme de Ressources Biologiques
- > Une équipe à disposition des professionnels de santé
- > Demander des échantillons

LA PLATEFORME DE RESSOURCES BIOLOGIQUES

La Plateforme de Ressources Biologiques (PRB) de l'hôpital Avicenne de Bobigny est un lieu d'enregistrement, de conservation et de transformation de collections de produits biologiques humains en vue de leur utilisation dans des projets de recherche biocliniques.

La Plateforme de Ressources Biologiques (PRB) a débuté ses activités en 2003. Elle est certifiée depuis 2023 selon la norme ISO 20387. Elle a pour missions :

- d'organiser des mises en collection d'échantillons biologiques ou de lames virtuelles
- de réceptionner, de préparer et de conserver ces échantillons biologiques dans le cadre de collections ou de Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH)
- de mettre à disposition ces échantillons biologiques annotés pour nos équipes de recherches, nos collaborateurs extérieurs ou des industriels
- de centraliser des échantillons issues de RIPH multicentriques
- d'apporter son expertise scientifique ou qualité :

Anatomie pathologie – Pr Marianne Zioli marianne.zioli@aphp.fr

Hématologie – Pr Fanny Baran-Marszak fanny.baran-marszak@aphp.fr

Oncologie somatique – Pr Angela Sutton angela.sutton@aphp.fr

Bactériologie-virologie – Pr Ségolène Brichler segolene.brichler@aphp.fr

1.5 Démarche qualité du laboratoire

Au sein des Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, la dernière visite d'évaluation du COFRAC selon la norme ISO 15189 s'est déroulée en décembre 2024. À cette occasion, l'ensemble du secteur de sérologie infectieuse a été audité. Aucun écart, qu'il soit critique ou non critique, n'a été relevé, comme en atteste l'Attestation d'Accréditation n°8-3372 révision 15.

Au sein des Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, deux visites du COFRAC ont été réalisées :

- En janvier 2025, la visite a porté à la fois sur les lignes de sérologie infectieuse et de biologie moléculaire. L'automate de sérologie infectieuse LIAISON XL, installé depuis janvier 2024 sur le plateau technique automatisé du laboratoire au sein d'une chaîne robotisée, a été audité dans ce cadre. Aucun écart, critique ou non critique, n'a été relevé dans ces deux secteurs par l'auditeur technique.
- En novembre 2025, la visite a permis l'ouverture de l'ensemble des lignes de portée non ouvertes au sein du laboratoire.

Au 31 décembre 2025, l'intégralité des lignes de portée était désormais ouverte.

2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

2.1 Liste des techniques de référence

Les différentes techniques de référence disponibles au **laboratoire de virologie de l'hôpital Henri Mondor** pour le dépistage, le diagnostic l'identification des virus d'hépatites et l'évaluation de la sensibilité aux antiviraux sont les suivantes :

- . Méthodes sérologiques automatisées permettant la détection et/ou la quantification d'antigènes viraux et d'anticorps, comme la détection et la quantification de l'AgHBs, de l'antigène de capsid du VHC (AgC), de l'AgHBe et de l'antigène lié à la capsid du VHB (HBcrAg), la détection des anticorps HBc totaux et IgM, la quantification des anticorps HBs et la détection des anticorps HBe, des anticorps VHC totaux et des anti-HD (méthode automatisée et manuelle),
- . Techniques de biologie moléculaire pour la détection et la quantification des acides nucléiques (ADN VHB, ARN VHC et ARN VHD) par PCR "classique" ou par PCR/TMA en temps réel automatisée,
- . Techniques de biologie moléculaire pour la détermination du génotype du VHC par séquençage direct des régions NS5B et core/E1, et par NGS des régions NS3, NS5A et NS5B (trousse Sentosa SQ HCV Genotyping version 2) ou du génome complet (métagénomique shotgun),
- . Techniques de biologie moléculaire pour la détermination du génotype du VHB par séquençage direct de la région codant l'AgHBs et/ou la région PreS ou par NGS (trousse ViroKey® SQ FLEX Genotyping Assay),
- . Techniques d'identification des VHB mutants de la région PreC/C par séquençage direct, hybridation inverse (Inno-LiPA HBV precore) ou par NGS (trousse ViroKey® SQ FLEX Genotyping Assay),
- . Techniques de biologie moléculaire pour l'étude de la séquence des régions hypervariables HVR1 et de la glycoprotéine E1 du VHC, destinée aux études de transmission virale,
- . Techniques de biologie moléculaire pour la détection des mutations de résistance du VHB associées à la chimiothérapie antivirale, fondées sur le séquençage direct du domaine transcriptase inverse de l'ADN polymérase, l'hybridation inverse (Inno-LiPA HBV DR v3) ou par NGS (trousse ViroKey® SQ FLEX Genotyping Assay) ; la caractérisation de la dynamique des populations virales sous traitement par l'étude des quasi-espèces de la transcriptase inverse du VHB par des techniques de clonage-séquençage ; et les techniques de détection des mutations de résistance et de caractérisation de leurs dynamiques par séquençage à haut débit suivi de l'analyse des données par notre package de logiciels développés au sein du laboratoire (MetaMic),
- . Techniques de biologie moléculaire pour la détection des mutations de résistance du VHC aux inhibiteurs directs, fondées sur le séquençage direct des protéines NS3 (protéase), NS5B (polymérase) et NS5A ; la caractérisation de la dynamique des populations virales sous traitement par l'étude des quasi-espèces des régions virales ciblées par les antiviraux du VHC par clonage-séquençage ; et les techniques de détection des mutations de résistance par la trousse Sentosa SQ HCV Genotyping version 2.0 Assay (Vela Diagnostics),
- . Techniques de biologie moléculaire pour l'analyse de la séquence du gène S codant preS et l'AgHBs, en particulier la région hydrophile majeure (MHR) contenant des déterminants importants de la réponse humorale, appliquées aux études de transmission du VHB et à la recherche de mutants de l'AgHBs non détectés par les tests sérologiques (hépatites B dites "à virus mutant de l'AgHBs"),
- . Techniques de biologie moléculaire pour la détection des acides nucléiques (ADN VHB, ARN VHC et ARN VHD), de la détermination du génotype VHC, VHD et VHB, ainsi que la détection des mutations de résistance du VHC à partir de sang total déposé sur papier buvard (DBS),
- . Techniques de détection des marqueurs sérologiques (anticorps VHC, AgHBs, anticorps HBs et HBc totaux, anticorps VHD) à partir de sang total déposé sur papier buvard (DBS),

Les différentes techniques de référence disponibles au **laboratoire de Microbiologie Clinique de l'hôpital Avicenne** pour le dépistage, le diagnostic l'identification des virus d'hépatites et l'évaluation de la sensibilité aux antiviraux sont les suivantes :

- . Méthodes sérologiques automatisées pour la détection des antigènes et des anticorps du VHB (AgHBs qualitatif et quantitatif, anticorps HBs, HBc, IgM anti-HBc, AgHBe, anticorps HBe) et des anticorps VHC (Abbott Alinity i),
- . Méthodes sérologiques automatisées ou manuelles pour la détection des anticorps VHD (Liaison XL murex Anti-HDV et HDV Ab DIA PRO) et des IgM anti-VHD (EIAgen anti-HDV IgM kit, DIA.PRO),
- . Techniques automatisées de biologie moléculaire pour la quantification de l'ADN du VHB et de l'ARN du VHC (Abbott Alinity m),
- . Techniques de biologie moléculaire pour la quantification de l'ARN VHD (EurobioPlex HDV RT-PCR EBX-071, Eurobio ; Robogene 2.0, Roboscreen ; RealStar et AltoStar 1.5 ; Altona),
- . Techniques de biologie moléculaire pour la détermination des génotypes et l'identification des mutations de résistance du VHB (séquençage Sanger et analyse phylogénique de la région Pol) détermination des génotypes du VHC (séquençage Sanger et analyse phylogénique de la région NS5B),
- . Techniques de biologie moléculaire pour la détermination du génotype du VHD (séquençage Sanger et analyse phylogénique de la région *R0*),
- . Techniques de biologie moléculaire pour l'analyse de nombreuses régions du VHD (R1, R2 et R3) et la reconstitution de la séquence complète du génome viral,
- . Techniques de biologie moléculaire pour la détermination du taux d'Editing du VHD (NGS Illumina),
- . Technique de biologie moléculaire pour le séquençage NGS génome complet du VHD (Nanopore).

2.2 Liste des techniques recommandées par le CNR

Pour le diagnostic du VHD, les techniques commerciales distribuées en France ont des performances correctes et peuvent être utilisées. Pour la quantification de l'ARN du VHD, tout pipeline peut être utilisé, à condition que le laboratoire soit en mesure de vérifier la standardisation de ses résultats par rapports au standard OMS et la sensibilité de sa technique.

3. Annexe 3 : Autres informations (non destinées à être rendues publiques)

3.1 Permanence du CNR ¹

Le laboratoire de Virologie du GH Henri Mondor est ouvert 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24. Un biologiste médical et un technicien sont présents au minimum au laboratoire en dehors des heures et jours ouvrés.

Personnes à contacter :

- . Stéphane Chevaliez (bureau 01 49 81 28 28, portable 06 61 49 17 93)
- . Jean-Michel Pawlotsky (bureau 01 49 81 28 27, portable 06 73 16 62 16)

Le laboratoire de Microbiologie Clinique d'Avicenne est ouvert du lundi au vendredi de 8h00 à 17h30, et le samedi de 8h00 à 15h30 (présence d'un technicien de Virologie). Un biologiste médical de l'unité de virologie est présent 6 jours/7, et 2 des 4 biologistes du service font partie du CNR. En dehors de ces plages horaires, des prélèvements peuvent être réceptionnés au niveau de la réception commune du Plateau technique Automatisé au 1^{er} étage du bâtiment, mais aucune analyse ne peut être réalisée. Il n'y a pas d'astreinte téléphonique.

Personnes à contacter :

- . Ségolène Brichler (bureau 01 48 95 75 96, portable 06 07 06 08 45)
- . Frédéric Le Gal (bureau 01 48 95 74 03, portable 06 07 05 51 19)
- . Biologiste d'astreinte de Virologie (DECT 01 48 95 54 99)

3.2 Autorisations MOT ²

La plateforme GenoBioMICS (Dr Pierre Cappy) dispose des autorisations pour la détection et de mise en œuvre des acides nucléiques de tous les agents MOT actuellement sur la liste ci-dessous :

Agent biologique	Nature du matériel biologique	Numéro ADE	Numéro AMO	Date de fin validité
Bacillus anthracis	Matériel génétique	ADE-193742024-6	AMO-193752024-8	24/10/2029
Burkholderia mallei	Matériel génétique	ADE-193762024-8	AMO-193772024-1	24/10/2029
Burkholderia pseudomallei	Matériel génétique	ADE-193782024-1	AMO-193792024-3	24/10/2029
Clostridium botulinum	Matériel génétique	ADE-193802024-3	AMO-193812024-5	24/10/2029
Clostridium butyricum	Matériel génétique	ADE-193822024-5	AMO-193832024-7	24/10/2029
Clostridium baratii	Matériel génétique	ADE-193842024-7	AMO-193852024-9	24/10/2029
Rickettsia prowasekii	Matériel génétique	ADE-193862024-9	AMO-193872024-2	24/10/2029
Yersinia pestis	Matériel génétique	ADE-193882024-2	AMO-193892024-4	24/10/2029
CCHF	Matériel génétique	ADE-193902024-4	AMO-193912024-6	24/10/2029
Ebolavirus	Matériel génétique	ADE-193922024-6	AMO-193932024-8	24/10/2029
Marburgvirus	Matériel génétique	ADE-193942024-8	AMO-193952024-1	24/10/2029
Hendra henipavirus	Matériel génétique	ADE-193962024-1	AMO-193972024-3	24/10/2029
Nipah henipavirus	Matériel génétique	ADE-193982024-3	AMO-193992024-5	24/10/2029

¹ Ces informations seront conservées exclusivement par Santé publique France aux seules fins de contacter un CNR en cas d'urgence ; elles ne seront pas rendues publiques.

² Micro-Organismes et Toxines de la liste prévue à l'article R. 5139-1 du code de la santé publique. La liste des MOT est actuellement fixée par l'arrêté du 30 avril 2012 modifié par les arrêtés du 6 novembre 2014 et par l'arrêté du 2 octobre 2015.

Variola virus	Matériel génétique	ADE-194002024-5		24/10/2029
Monkeypox virus	Matériel génétique	ADE-194022024-7	AMO-194032024-9	24/10/2029
SARS-CoV	Matériel génétique	ADE-194042024-9	AMO-194052024-2	24/10/2029
MERS-CoV	Matériel génétique	ADE-194062024-2	AMO-194072024-4	24/10/2029
Lassa mammarenavirus	Matériel génétique	ADE-194082024-4	AMO-194092024-6	24/10/2029
Machupo mammarenavirus	Matériel génétique	ADE-194102024-6	AMO-194112024-8	24/10/2029
Brazilian mammarenavirus (ex Sabia)	Matériel génétique	ADE-194122024-8	AMO-194132024-1	24/10/2029
Guanarito mammarenavirus	Matériel génétique	ADE-194142024-1	AMO-194152024-3	24/10/2029
Argentinian mammarenavirus (ex Junin)	Matériel génétique	ADE-194162024-3	AMO-194172024-5	24/10/2029
Lujo mammarenavirus	Matériel génétique	ADE-194182024-5	AMO-194192024-7	24/10/2029
Chapare mammarenavirus	Matériel génétique	ADE-194202024-7	AMO-194212024-9	24/10/2029
Whitewater Arroyo mammarenavirus	Matériel génétique	ADE-194222024-9	AMO-194232024-2	24/10/2029
Virus de la fièvre de la vallée du rift	Matériel génétique	ADE-194242024-2	AMO-194252024-4	24/10/2029
Sin Nombre orthohantavirus	Matériel génétique	ADE-194262024-4	AMO-194272024-6	24/10/2029
Hantaan orthohantavirus	Matériel génétique	ADE-194282024-6	AMO-194292024-8	24/10/2029
Andes orthohantavirus	Matériel génétique	ADE-194302024-8	AMO-194312024-1	24/10/2029
Laguna Negra orthohantavirus	Matériel génétique	ADE-194322024-1	AMO-194332024-3	24/10/2029
Dobrava-Belgrade orthohantavirus	Matériel génétique	ADE-194342024-3	AMO-194352024-5	24/10/2029
Macacine alphaherpesvirus 1	Matériel génétique	ADE-194362024-5	AMO-194372024-7	24/10/2029
Influenza A virus, lignage H1N1-1918 A/Brevig mission/1/1918 like	Matériel génétique	ADE-194382024-7	AMO-194392024-9	24/10/2029
Influenza A virus, lignage H5N1 A/Vietnam/1203/2004-like	Matériel génétique	ADE-194402024-9	AMO-1944-12024-2	24/10/2029
Influenza A virus, lignage H5N6 A/Yunnan/14564/2015-like	Matériel génétique	ADE-194422024-2	AMO-194432024-4	24/10/2029
Influenza A virus, lignage H7N9 A/Hong Kong/125/2017-like	Matériel génétique	ADE-194442024-4	AMO-194452024-6	24/10/2029
Influenza A virus, lignage H7N9 A/Shanghai/02/2013-like	Matériel génétique	ADE-194462024-6	AMO-194472024-8	24/10/2029
Virus poliomyélique	Matériel génétique	ADE-194482024-8	AMO-194492024-1	24/10/2029

3.3 Autorisations d'exercer la biologie médicale

Stéphane Chevaliez est biologiste médical et est autorisé à exercer la biologie médicale pour le CNR coordonnateur, ainsi que Magali Bouvier, Slim Fourati, Pierre Cappy et Christophe Rodriguez.

Ségolène Brichler est biologiste médical et est autorisé à exercer la biologie médicale pour le CNR associé.

3.4 Résultats de recherches non encore publiés ou sous embargo

Sans objet.

3.5 Difficultés rencontrées par le CNR au cours de l'année 2025, y compris en termes de mise à disposition de la subvention versée par Santé publique France

Sans objet.

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

Cf. déclarations d'intérêts et engagements déontologiques signés par les responsables des CNR.

3.7 Autres remarques à destination du comité des CNR

Sans objet.

Section Santé Humaine

**ATTESTATION D'ACCREDITATION
ACCREDITATION CERTIFICATE****N° 8-3372 rév. 15**

Le Comité Français d'Accréditation (Cofrac) atteste que :
The French Committee for Accreditation (Cofrac) certifies that :

ASSISTANCE PUBLIQUE HOPITAUX DE PARIS

55 boulevard Diderot

75012 PARIS

SIREN N° 267500452

Satisfait aux exigences de la norme **NF EN ISO 15189 : 2022***Fulfils the requirements of the standard*

et aux règles d'application du Cofrac pour les activités d'examens/analyses en :
and Cofrac rules of application for the activities of examination/analysis in :

BIOLOGIE MEDICALE / BIOCHIMIE - HEMATOLOGIE - IMMUNOLOGIE - MICROBIOLOGIE - GENETIQUE*CLINICAL BIOLOGY / BIOCHEMISTRY - HEMATOLOGY - IMMUNOLOGY - MICROBIOLOGY - GENETICS***ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES***PATHOLOGICAL ANATOMY AND CYTOLOGY*réalisées par / *performed by :***LBM des Hôpitaux Universitaires Henri-Mondor – GHU AP-HP HU HENRI MONDOR**

et précisément décrites dans l'annexe technique suivante.

and precisely described in the following technical annexes.

L'accréditation suivant la norme internationale homologuée NF EN ISO 15189 est la preuve de la compétence technique du laboratoire dans un domaine d'activités clairement défini et du bon fonctionnement dans ce laboratoire d'un système de management adapté (cf. communiqué conjoint ISO/ILAC/IAF en vigueur disponible sur le site internet du Cofrac www.cofrac.fr)

Accreditation in accordance with the recognised international standard ISO 15189 demonstrates technical competence of the laboratory for a defined scope and the proper operation in this laboratory of an appropriate management system (see current joint ISO-ILAC-IAF Communiqué available on Cofrac website www.cofrac.fr).

Le Cofrac est signataire de l'accord multilatéral d'EA pour l'accréditation pour les activités objets de la présente attestation.

Cofrac is signatory of the European co-operation for Accreditation (EA) Multilateral Agreement for accreditation for the activities covered by this certificate.

Date de prise d'effet / *granting date :* **01/05/2025**Date de fin de validité / *expiry date :* **31/07/2028**

Pour le Directeur Général et par délégation
On behalf of the General Director

La Responsable de l'Unité Ile-de-France et Territoires
Insulaires

Unit manager - Paris area and Island territories Unit,

DocuSigned by:



91D4BE37641C45C...

La présente attestation n'est valide qu'accompagnée de son annexe technique.
This certificate is only valid if associated with the technical appendix.

L'accréditation peut être suspendue, modifiée ou retirée à tout moment. Pour une utilisation appropriée, la portée de l'accréditation et sa validité doivent être vérifiées sur le site internet du Cofrac (www.cofrac.fr).
The accreditation can be suspended, modified or withdrawn at any time. For a proper use, the scope of accreditation and its validity should be checked on the Cofrac website (www.cofrac.fr).

Cette attestation annule et remplace l'attestation N° 8-3372 Rév 14.
This certificate cancels and replaces the certificate N° 8-3372 Rév 14.

Seul le texte en français peut engager la responsabilité du Cofrac.
The Cofrac's liability applies only to the french text.

Comité Français d'Accréditation - 52, rue Jacques Hillairet 75012 PARIS Tél. : +33 (0)1 44 68 82 20 – Siret : 397 879 487 00031 www.cofrac.fr
