



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et au suivi de l'hépatite E

Juillet 2017

Cet argumentaire, réalisé en vue d'une prise en charge par l'assurance maladie obligatoire, est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Résumé

Objectif(s)

L'objectif de ce travail est d'évaluer la pertinence des propositions de l'Assurance maladie visant à actualiser la liste des actes pris en charge pour le diagnostic et le suivi de l'hépatite virale E (recherche de l'ARN et recherche des anticorps sériques), en précisant leurs indications et les techniques utilisées. Cette hépatite est une infection virale à transmission entérique, dont l'incidence ne cesse d'augmenter ces dernières années dans les pays industrialisés.

Ce travail n'a pas pour objectif d'évaluer le traitement, le dépistage ou la prise en charge globale de cette hépatite.

Méthode

La méthode retenue comprend :

- la réalisation d'une analyse critique de la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique, méta-analyses et revues systématiques) identifiée par une recherche documentaire systématique puis sélectionnée sur des critères explicites ; ont ainsi été retenues deux revues systématiques et douze recommandations de bonne pratique ; pour comprendre les conclusions parfois divergentes de ces documents, les références citées en appui de leurs conclusions ont également été analysées ;
- le recueil de la position argumentée des organismes professionnels des spécialités concernées par le sujet (biologie médicale, infectiologie, hépatologie, transplantateur et greffeur) et du Centre national de référence des hépatites à transmission entérique.

Conclusion

Cette évaluation constate l'existence de divergences entre les données ainsi recueillies sur certains points de l'évaluation. Elle permet aussi de constater des faiblesses méthodologiques de certaines publications de la littérature synthétique, ainsi que la faible qualité ou l'absence de références sur lesquelles ces publications se sont appuyées.

Cette évaluation permet néanmoins de conclure que :

- 1) La recherche de l'ARN du VHE, par RT-PCR actuellement, trouve sa place dans la prise en charge des patients immunodéprimés dans le diagnostic d'une infection aiguë, le diagnostic d'une infection chronique, et la surveillance thérapeutique. Pour le diagnostic, cet examen est réalisé principalement sur un prélèvement sanguin ; pour le suivi du traitement, il est réalisé sur prélèvement sanguin et sur les selles. Dans le cas d'une infection chronique, une confirmation de la persistance virale est réalisée jusqu'à six mois. Pour le diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents, la détection de l'ARN du VHE peut être réalisée dans le cas de manifestations graves d'hépatite aiguë, avec une suspicion d'infection à VHE.
- 2) La recherche des IgM sériques anti-VHE, par une technique EIA, trouve sa place dans le diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents et immunodéprimés.
- 3) Sur la base de l'opinion quasi-unanime des organismes professionnels, la recherche du VHE et celle des autres virus hépatiques peuvent avoir lieu concomitamment en cas de suspicion d'hépatite virale.
- 4) Enfin, la recherche des IgG anti-VHE pour détecter une infection ancienne ne peut être retenue car aucune des données recueillies ne renseigne son utilité clinique. De même, en ce qui concerne l'utilisation de cette recherche dans le cadre d'une infection aiguë, les données recueillies sont trop ténues pour la préconiser dans cette indication.

Sommaire

Résumé	3
Abréviations et acronymes	5
Introduction	6
1. Contexte	8
1.1 Source d'information.....	8
1.2 Hépatite E	8
1.3 Prise en charge diagnostique et thérapeutique habituelle.....	12
1.4 Tests sérologiques et techniques de biologie moléculaire dans le diagnostic et le suivi d'une hépatite E.....	13
1.5 Conditions actuelles de prise en charge par l'Assurance maladie	14
2. Méthode d'évaluation	15
2.1 Champ de l'évaluation	15
2.2 Recherche documentaire, sélection et analyse	15
2.3 Recueil de la position des professionnels	16
3. Résultats de l'évaluation	19
3.1 Analyse critique de la littérature synthétique.....	19
3.2 Recueil de la position argumentée des professionnels de santé	51
Conclusion	53
Annexe 1. Recherche documentaire.....	55
Annexe 2. Listes des tableaux et figures	59
Annexe 3. Qualité méthodologique des publications incluses.....	60
Annexe 4. Liste des questions adressée au Centre national de référence (CNR) de l'hépatite E	65
Annexe 5. Compte-rendu de l'audition du Centre national de référence (CNR) de l'hépatite E	69
Annexe 6. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : retour du CNR sur l'argumentaire provisoire de la HAS.....	75
Annexe 7. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse du Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie	76
Annexe 8. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse du Conseil national professionnel d'hématologie	84
Annexe 9. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse du Conseil national professionnel d'infectiologie (Fédération française d'infectiologie)	92
Annexe 10. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de la Société francophone de transplantation	100
Annexe 11. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse du Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière	107
Références	115
Fiche descriptive	119

Abréviations et acronymes

ALT	alanine aminotransférase
AMM.....	autorisation de mise sur le marché
ANAES.....	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANSES.....	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARN	acide ribonucléique
AST	aspartate aminotransférase
CépiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CMV	cytomégalovirus
CNAMTS.....	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNR	Centre national de référence
EBV.....	virus d'Epstein-Barr
EIA	<i>Enzyme Immunoassays</i>
ELISA.....	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GT	génotype
IgG, IgM	immunoglobuline de type G, M
IFI.....	immunofluorescence indirecte
IHA	insuffisance hépatique aiguë
NABM.....	Nomenclature des actes de biologie médicale
OMS.....	Organisation mondiale de la santé
ORF3	<i>Open Reading Frame 3</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PEG-INF	interféron pégylé
RBP.....	recommandation de bonne pratique
RIHN	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
RT-PCR	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
TAAN	test d'amplification des acides nucléiques
TMA	<i>Transcription Mediated Amplification</i>
VHE.....	virus de l'hépatite E
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VPN.....	valeur prédictive négative
VPP.....	valeur prédictive positive

Introduction

La Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a saisi la HAS en septembre 2015 en vue de l'actualisation de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) concernant plusieurs infections bactériennes ou virales, dont l'infection par le virus de l'hépatite E (VHE). Le Centre national de référence (CNR) pour le VHE avait participé à l'établissement de cette demande.

Le VHE est un virus à transmission entérique qui représente la principale cause d'hépatite aiguë virale dans le monde entier. Longtemps considéré comme très rare dans les pays industrialisés, il est aujourd'hui reconnu comme responsable d'un nombre croissant de cas d'origine autochtone dans ces pays.

Compte tenu de la prévalence supposée de l'infection à VHE en France, et de l'évolution des moyens diagnostiques, le demandeur propose une actualisation de la stratégie diagnostique, et par conséquent, la révision des actes inscrits à la NABM. Les propositions de modifications de la CNAMTS, précisées par le CNR, sont détaillées ci-dessous.

Contenu de la demande d'évaluation

La demande porte sur quatre situations : le diagnostic d'une infection aiguë (en distinguant les patients immunocompétents et les patients immunodéprimés), le diagnostic d'une infection chronique, le suivi du traitement et le diagnostic d'une infection ancienne.

Pour le diagnostic d'une infection aiguë, l'algorithme présenté par le demandeur prévoit :

- chez les patients immunocompétents, une recherche d'IgM anti-VHE, sans confirmation en cas de résultat positif, ni test supplémentaire en cas de résultat négatif ;
- chez les patients immunodéprimés, une recherche des IgM, suivie, en cas de tests négatifs, par une recherche de l'ARN du VHE.

Le diagnostic positif est habituellement accompagné d'une détermination du statut viral, en recherchant l'ARN VHE.

Pour le diagnostic d'une infection chronique, spécifique à la population immunodéprimée, l'algorithme du suivi virologique prévoit une nouvelle détermination du statut viral (clairance ou persistance) trois mois après le diagnostic initial, en recherchant l'ARN VHE.

En cas de résultat positif (mise en évidence d'une infection chronique), l'efficacité du traitement mis en place est suivie en recherchant l'ARN VHE.

Enfin, le demandeur préconise la recherche des IgG pour le diagnostic d'une infection ancienne.

Il existe actuellement un seul acte relatif au VHE à la NABM. Il s'agit de la recherche des anticorps anti-VHE par EIA, pour le diagnostic d'une infection au VHE. Le libellé ne précise pas la nature de l'infection (récente ou ancienne), ni distingue d'isotype (IgM, IgG).

Par conséquent, le demandeur propose :

- la modification de l'acte de sérologie existant, en distinguant d'une part la recherche des IgM (infection récente) et d'autre part celle des IgG (immunité ancienne), toujours par EIA ;
- l'inscription à la NABM de la mise en évidence de l'ARN du VHE, dans le sang ou les selles, par des techniques d'amplification des acides nucléiques, et ceci dans trois indications :
 - ▶ mise en évidence d'une répllication virale en cas de cytolysse aiguë inexpliquée (chez une personne immunodéprimée),
 - ▶ mise en évidence d'une cytolysse persistante chez une personne immunodéprimée,
 - ▶ surveillance thérapeutique.

Par ailleurs, le demandeur suggère que la recherche de cette infection doit être réalisée devant tout tableau d'hépatite aiguë et d'élévation des aminotransférases, au même titre que celle des

marqueurs d'autres virus d'hépatite (A, B ou C). Il justifie cette indication par la prévalence supposée de l'infection à VHE en France.

Pour répondre à cette demande, la méthode d'évaluation choisie par la HAS lors de l'adoption de la feuille de route (1) est la réalisation d'une analyse de cohérence entre d'une part la demande, et d'autre part la littérature synthétique disponible et la position des professionnels sur le sujet.

1. Contexte

1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues générales, des revues systématiques, des recommandations de bonne pratique (RBP), des fiches d'information et des ouvrages spécialisés.

1.2 Hépatite E

Le virus de l'hépatite E est la cause la plus fréquente de l'hépatite aiguë et de l'ictère dans le monde (2-4).

Endémique dans les pays émergents (Asie, Afrique, Mexique), l'infection par le VHE a longtemps été considérée comme très rare dans les pays industrialisés, et associée principalement aux voyageurs revenant de zones endémiques. Cependant, ces dernières années, grâce à de nouvelles données, l'incidence connue de cette infection ne cesse d'augmenter dans les pays développés, avec la majorité des cas d'origine autochtone (2, 5).

► Caractéristiques virologiques

Le virus de l'hépatite E appartient à la famille de *Hepeviridae*, genre *Hepevirus* (6). Il s'agit d'un virus à acide ribonucléique (ARN).

Sept géotypes du VHE sont identifiés aujourd'hui (7), dont quatre sont bien connus. Ils diffèrent principalement par leur distribution géographique, leur mode de transmission ou la forme clinique de la maladie :

- les géotypes 1 et 2, strictement humains, sont rencontrés dans les pays émergents¹. Ils se transmettent principalement à travers de l'eau de boisson contaminée, et sont responsables à la fois d'épidémies et de cas sporadiques (2, 5). Les infections touchent principalement les jeunes adultes (15-35 ans) (8) ;
- les géotypes 3 et 4 sont aussi rencontrés dans les pays émergents mais également dans les pays industrialisés². Ils sont à l'origine des cas sporadiques d'infection et se transmettent principalement par voie zoonotique, en consommant des produits crus ou insuffisamment cuits issus d'animaux contaminés (viande de porc, gibier, rarement mollusques), ou par contact direct avec les animaux (notamment les cochons). Ce sont les hommes de plus de 50 ans qui semblent le plus touchés (9).

Des cas de transmission lors de transfusions sanguines (2, 3, 10) ou, plus rarement lors de transplantation (5, 7, 10, 11), ont également été rapportés.

En France, on retrouve quasi-exclusivement le géotype 3 (12).

► Présentation clinique

L'infection aiguë

L'infection aiguë par le VHE est, dans la plupart des cas, asymptomatique (70-98 %) (13).

Si les symptômes apparaissent, ils sont comparables à ceux des autres hépatites virales et comprennent un ictère, des symptômes digestifs, une asthénie, une fièvre et une hépatomégalie. À noter que la fréquence de l'apparition de certains symptômes (de l'ictère notamment) semble va-

¹ Le géotype 1 est répandu principalement en Asie, le géotype 2 en Afrique et au Mexique (6).

² Le géotype 3 est présent sur plusieurs continents. Le géotype 4 est répandu principalement en Asie du Sud-Est (6), mais commence à être identifié en Europe aussi (7).

rier en fonction du génotype de virus ; cependant, la littérature apparaît divergente sur le lien exact entre un génotype et l'apparition de symptômes³.

L'hépatite aiguë à VHE peut, en outre, être confondue ou s'associer à une toxicité médicamenteuse (12), d'où l'importance du diagnostic différentiel.

Cette phase symptomatique, lorsqu'elle est présente, peut durer de sept à vingt-quatre jours. La période d'incubation qui la précède dure généralement de deux à six semaines (9).

L'évolution est le plus souvent favorable, avec une guérison en quelques semaines (3). Des formes plus graves d'hépatite aiguë peuvent survenir chez certaines populations à risque (femmes enceintes, personnes atteintes d'une maladie chronique sous-jacente du foie). L'évolution et la gravité de ces formes particulières sont décrites ci-dessous.

Cas particulier des patients immunodéprimés : l'hépatite E chronique

Le mode de transmission du virus et les aspects cliniques⁴ de l'infection dans cette population ressemblent à ceux de la population immunocompétente, avec la majorité de cas asymptomatiques (9).

Cependant, chez ces patients, l'infection peut évoluer vers une forme chronique, qui peut conduire à une progression rapide de la fibrose et au développement d'une cirrhose. Sont concernés les patients immunodéprimés : les transplantés d'organe solide, les greffés de cellules souches, les patients atteints par le VIH (en France, le pourcentage de patients VIH co-infectés par le VHE semble néanmoins rare (14)) ou présentant une hémopathie maligne (9). La forme chronique est provoquée uniquement par le génotype 3 du virus (5, 9) et est donc rencontrée dans les pays industrialisés.

L'incidence de l'infection (déterminée par la présence de l'ARN VHE) semble être la plus élevée chez les transplantés d'organe solide (allant de 0,9 à 3,5 % selon les études (9, 12), ou même à 6,5 % quand des transplantés à transaminases élevées étaient ciblés (12)) par rapport aux autres populations immunodéprimées.

Parmi les facteurs de risque associés à une persistance du VHE chez les patients immunodéprimés, la littérature cite un faible nombre de lymphocytes T CD4 (<250 cellules/mm³) (4) et l'administration du tacrolimus (mais pas l'administration de cyclosporine) (15).

Manifestations extra-hépatiques

L'infection au VHE, notamment par le génotype 3, peut provoquer, outre les manifestations hépatiques, une atteinte neurologique. Cette atteinte peut se manifester sous la forme de syndrome de Parsonage-Turner, de syndrome de Guillain-Barré, de paralysie de Bell ou de myélite transverse aiguë. Ces manifestations ont été observées aussi bien lors d'une infection aiguë que chronique. Ni leur incidence exacte, ni le mécanisme pathogène sous-jacent ne sont encore connus (4, 16).

Parmi d'autres manifestations extra-hépatiques, ont été décrits des cas de myosite, d'arthrite, de pancréatite, de glomérulonéphrite, de cryoglobulinémie ou d'anémie aplastique (8).

Gravité de l'infection au VHE

Les **formes graves** d'hépatite **aiguë** peuvent survenir :

- chez les femmes enceintes, décrites dans les pays émergents uniquement, provoquées par les génotypes 1 et 2 ;

³ Ainsi, selon certaines publications, un ictère serait plus commun en cas d'infection par les génotypes 3 ou 4 (75 %) que par les génotypes 1 ou 2 (40 %) (3, 9). Selon d'autres, le taux d'ictère serait élevé en cas d'infection par le GT 1 ou 2, et bas pour le GT 3 et 4 (8).

⁴ Pour le plan biologique, cf. sous-chapitre ci-dessous.

- chez les personnes atteintes d'une maladie chronique sous-jacente du foie (sans limite géographique ni de génotype).

La mortalité due à l'infection au VHE chez les femmes enceintes dans les pays en voie de développement peut atteindre 10 à 25 % (5, 6). Elle est due aux complications obstétricales (l'hémorragie, l'éclampsie), ou à une insuffisance hépatique fulminante. La morti-naissance, ainsi que la morbidité et la mortalité néonatales sont fréquentes (9).

Chez les patients avec une maladie chronique du foie déjà présente, l'infection au VHE peut conduire à une insuffisance hépatique aiguë ou subaiguë (3). La mortalité rapportée dans la littérature est différente entre les pays en voie de développement et les pays industrialisés. En effet, des études réalisées en Inde (zone d'endémie du génotype 1) rapportent des taux de mortalité allant jusqu'à 70 % (3, 17). En ce qui concerne les pays industrialisés, on retrouve dans la littérature des estimations de la mortalité allant de 10 (5) à 27 % (18). Certains auteurs soulignent cependant que la fréquence et la gravité de l'infection dans cette population dans les pays industrialisés ne sont pas encore entièrement connues, faute de recherche systématique de ce virus en routine (3). À titre d'information, deux études récentes (17)⁵ (19)⁶, menées sur les patients avec une cirrhose décompensée, n'ont pas trouvé de différence en matière de mortalité entre les patients avec et sans infection au VHE.

L'effectif de décès par hépatite E **aiguë** en France était de un à trois décès par an depuis 2010 selon les données du CépIDC⁷.

En ce qui concerne l'hépatite E **chronique**, elle peut se développer chez environ 60 % de patients immunodéprimés infectés par le VHE, dont 10 % développent une cirrhose dans les trois à cinq ans après l'infection (9). Il n'y a pas de codage spécifique à cette forme dans la base de données du CépIDC. À titre d'information, le taux de décès attribués à des hépatites chroniques non-B, D ou C ou non classées (potentiellement attribuables, entre autres, à une hépatite E chronique), était très faible (<20/an).

Au total, dans les pays en voie de développement, il est estimé qu'il y a trois millions de cas d'infections symptomatiques par an, dont 70 000 décès (7), et dans les pays industrialisés, le fardeau de cette infection n'est pas entièrement connu (18).

► Présentation biologique

Au plan biologique, on constate, indépendamment du génotype et de la présentation clinique (symptomatique ou pas), une **cytolyse hépatique** et **l'élévation des aminotransférases** (alanine aminotransférase (ALT) et aspartate aminotransférase (AST)).

Cette cytolyse hépatique s'accompagne, trois à six semaines après l'infection, de l'apparition d'IgM anti-VHE qui peuvent persister jusqu'à cinq à douze mois (8, 20). Les IgG apparaissent peu de temps après et peuvent persister plusieurs années. Les cinétiques des IgM et des IgG anti-VHE semblent également indépendantes de la présentation clinique (symptomatique ou pas).

Cette présentation biologique est cependant modifiée chez les patients immunodéprimés, chez qui l'élévation des enzymes et le développement d'anticorps sont beaucoup moins importants (voire absents pour les anticorps) (21).

La phase virémique dure environ quatre semaines et commence une semaine avant l'apparition de la cytolyse et des symptômes (quand présents) (20). En cas d'infection aiguë qui se résout spontanément, la virémie peut devenir négative en deux à trois semaines, parallèlement à la normalisa-

⁵ Étude franco-britannique sur 343 patients. Il semble qu'une partie des patients est commune avec l'étude de Blasco Perrin *et al.*, 2016 (19).

⁶ Étude française sur 294 patients. Le pourcentage des patients infectés par le VHE était de 6,5 %.

⁷ <http://www.cepidc.inserm.fr/site4/>, consulté en mars 2017 ; les dernières données disponibles à la date de cette consultation sont de 2014.

tion des transaminases (12). Le virus peut être excrété ensuite deux semaines de plus dans les selles. Cette phase est bien entendu beaucoup plus longue en cas d'infection chronique.

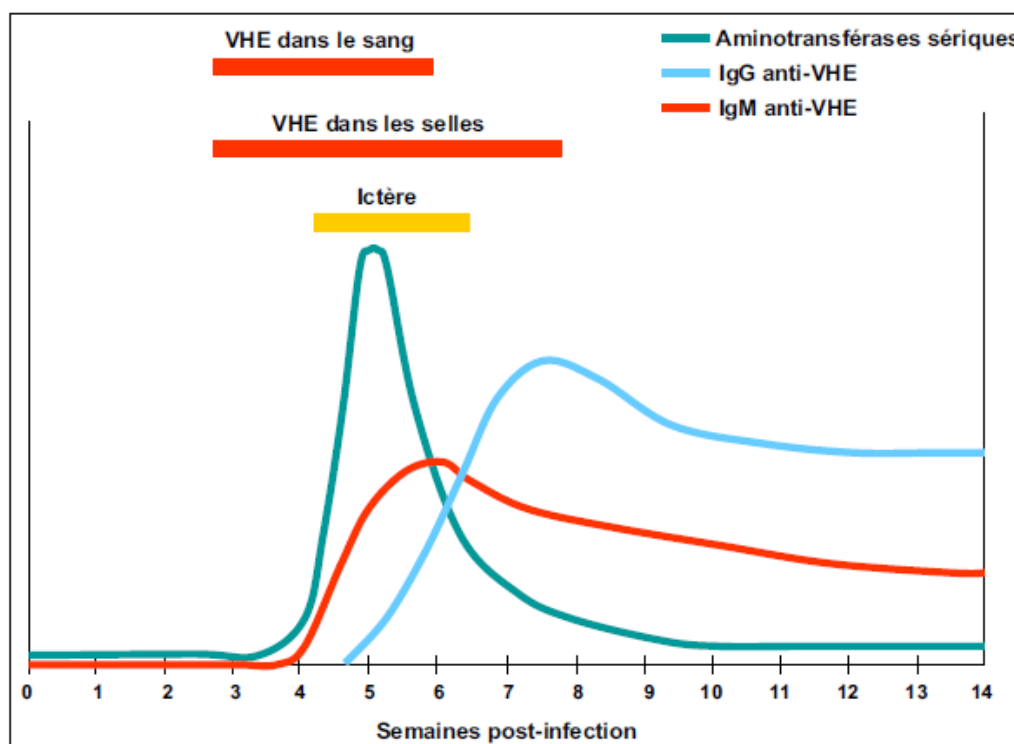


Figure 1. Évolution des paramètres biologiques lors de l'infection par le VHE d'après Izopet *et al.*, 2015 (22).

► Données épidémiologiques

Selon certains auteurs, la prévalence de l'hépatite E dans les pays industrialisés ne semble pas encore clairement établie. Tout de même, la France semble être le pays européen où la séroprévalence du VHE est la plus élevée (23). Pour ce qui est de la séroprévalence globale, déterminée par la présence des IgG, on retrouve dans la littérature des chiffres allant de 22 % (selon une étude de 2016, menée sur 10 569 donneurs de sang (24)) à 32 % (selon une méta-analyse de 2015 (23)). La séroprévalence varie entre les régions (23) et semble la plus élevée dans la région Midi-Pyrénées (52,5 %), d'après une étude de 2011 menée sur 512 donneurs de sang (25).

Certains auteurs attirent l'attention sur le fait que les trousse de détection des IgG présentes sur le marché (utilisées pour estimer la séroprévalence) ont des performances variables (12, 23). La trousse utilisée est donc un paramètre à prendre en compte dans l'interprétation ou la comparaison de ces données. Cette variabilité est aussi peut-être à l'origine des variations dans les estimations de séroprévalence.

En ce qui concerne l'incidence en France, une nette augmentation de cas diagnostiqués est observée dans les cinq dernières années, ce qui peut s'expliquer par une plus grande vigilance et par l'amélioration des tests diagnostiques utilisés (26). Selon les données (27) du CNR VHE⁸, 1 825 cas d'hépatite E ont été diagnostiqués en France en 2014 (sur 44 382 patients testés), dont 1 813 autochtones. À titre de comparaison, le nombre total de cas diagnostiqués était de 232 en 2010, pour 2 549 patients testés.

⁸ Le CNR-VHE (laboratoire de virologie de l'hôpital Purpan, Toulouse) fait partie, avec le CNR-VHA, du CNR des virus des hépatites à transmission entérique.

1.3 Prise en charge diagnostique et thérapeutique habituelle

► Diagnostic⁹

Plusieurs stratégies diagnostiques sont citées dans la littérature. Selon l'OMS (28) et certaines revues générales (22)¹⁰, le diagnostic de l'hépatite E **aiguë** repose généralement sur la détection d'anticorps IgM spécifiques. Cette méthode est considérée suffisante dans les zones d'endémies (28).

L'amplification génique, habituellement par RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*), est une autre modalité diagnostique, particulièrement importante selon certains auteurs chez les patients immunodéprimés, en cas de cytolysse sans détection d'IgM anti-VHE (22). Cet examen nécessite cependant de « disposer des moyens d'un laboratoire spécialisé » (28).

Une autre publication de l'OMS mentionne, en plus de la recherche de l'ARN ou des IgM, la recherche des IgG anti-VHE comme élément diagnostique d'une infection par le VHE (apparition récente ou multiplication du titre), mais sans la positionner par rapport aux deux autres méthodes (29).

L'utilisation de ces trois méthodes est également citée dans certaines revues générales (5, 20). L'une d'entre elles (20) distingue la population générale de la population immunodéprimée, et précise que chez les patients immunodéprimés c'est la RT-PCR qui est majoritairement utilisée, car la recherche des anticorps peut être négative à cause de l'immunosuppression.

Enfin, on retrouve également des stratégies qui considèrent la recherche de l'ARN viral comme le *gold standard* (7), ou l'une des méthodes de diagnostic définitif¹¹, alors qu'une recherche des IgM ou des IgG serait uniquement un élément suggestif, obligatoirement conjoint à d'autres éléments¹² (30).

Par ailleurs, un test de détection d'antigène sérique du virus a été récemment développé; sa place dans le diagnostic de l'hépatite E est actuellement étudiée (28)¹³.

Le diagnostic d'une infection **chronique**, spécifique à la population immunodéprimée, est lui posé selon certains auteurs, en cas de persistance de l'ARN viral (démontrée habituellement par la RT-PCR) dans le sang ou les selles (28) au-delà de trois à six mois (9).

Il est à noter que la dernière recommandation française traitant du diagnostic du VHE dans la population générale semble être celle de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES, devenue Haute Autorité de santé-HAS), qui date de 2001 (31)¹⁴. L'incidence de l'hépatite E était beaucoup moins connue à cette époque, les formes chroniques *a priori* pas identifiées et la RT-PCR VHE était encore en cours de développement. À titre d'information, cette recommandation préconise la recherche des **IgM anti-VHE** pour le diagnostic d'une infection aiguë, et la positionne **en seconde intention**¹⁵ devant une suspicion d'hépatite d'origine virale en cas de voyage en zone d'endémie.

⁹ Ce chapitre de la partie « Contexte » a été rédigé à partir des revues générales ou de différents documents autres que les recommandations de bonne pratique provenant des organismes officiels (tels que l'OMS). Les revues systématiques et les recommandations de bonne pratique étant retenues pour l'analyse critique des données, leurs conclusions relatives au diagnostic ne sont pas présentées et commentées dans cette partie « Contexte », mais dans la partie « Résultats de l'évaluation » du présent document.

¹⁰ Revue générale faite par l'équipe du CNR VHA-VHE.

¹¹ À côté d'une autre technique qui est la recherche des particules virales dans les selles par l'immunomicroscopie électronique. Cette technique ne fait pas partie de cette demande d'évaluation.

¹² Cliniques et épidémiologiques.

¹³ Ce test ne fait pas partie de cette demande d'évaluation.

¹⁴ Cette recommandation ne correspond pas à la stratégie de recherche bibliographique et sélection documentaire retenues pour l'analyse critique des données (*cf.* chapitre 2.2).

¹⁵ Si les sérologies anti-VHA, VHB et VHC sont négatives.

► Traitement

L'infection aiguë par le VHE ne nécessite généralement pas de traitement du fait de son manque de gravité, en particulier pour les infections par le génotype 3 qui est présent en France (6).

Une hospitalisation peut s'avérer nécessaire dans les cas rares d'**hépatite fulminante**. Quelques cas de patients traités avec succès avec une thérapie antivirale (la ribavirine) ont été rapportés. Cependant, en cas de décompensation hépatique aiguë, la transplantation hépatique s'avère indispensable (32). Il est à noter que la ribavirine est contre-indiquée chez la femme enceinte (à risque d'hépatite fulminante en cas d'infection par le GT 1) du fait de sa tératogénicité (12).

L'infection chronique est traitée en réduisant l'immunosuppression et/ou en utilisant la ribavirine pendant trois mois. Par ailleurs, quelques rapports de cas décrivent également une utilisation de l'interféron alpha-pégylé (INF-PEG) en association avec la ribavirine chez les patients VIH (15). L'INF-PEG est en revanche contre-indiqué chez les greffés rénaux, pulmonaires ou cardiaques en raison d'un risque élevé de rejet du greffon (8).

Ces approches thérapeutiques visent à éradiquer le VHE en accélérant sa disparition et en renforçant la réponse immunitaire contre le virus (20). La mesure de la charge virale est utilisée pour suivre l'efficacité du traitement.

Il est à noter que, pour ces deux médicaments (la ribavirine et l'INF-PEG), il s'agit d'une utilisation hors AMM (33).

► Prévention

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a effectué des travaux sur la prévention de l'hépatite E, en suggérant de « éventuellement faire réaliser un test destiné à vérifier l'existence d'une immunité vis-à-vis du virus » chez les personnes à risque, qui serait suivi pour les personnes non immunisées, d'une mise en garde sur la consommation crue des produits issus d'un animal réservoir du virus (34). Le test à effectuer n'est cependant pas précisé dans ce communiqué. Selon la littérature, la détermination de l'immunité est réalisée en recherchant les IgG anti-VHE (7, 12, 20). La durée de l'immunité n'est pas encore connue (35, 36) ; des cas de réinfection ont été documentés (20).

Les mesures de prévention comprennent la consommation des produits à risque cuits et le respect de mesures d'hygiène générales pour les travailleurs en contact avec des carcasses ou des animaux vivants (34).

Par ailleurs, le premier vaccin contre l'hépatite E a été homologué en Chine en 2011 sur la base d'études locales (zone d'endémie du génotype 4). Ce vaccin n'est actuellement pas disponible dans d'autres pays (28).

1.4 Tests sérologiques et techniques de biologie moléculaire dans le diagnostic et le suivi d'une hépatite E

Malgré les divergences nucléotidiques, les quatre génotypes présentent une communauté antigénique avec un seul sérotype décrit (12). De même, des séquences d'ARN conservées entre génotypes ont permis de développer des tests de biologie moléculaires pangénotypiques (16).

Les techniques utilisées pour la recherche des anticorps sont les techniques immunoenzymatiques (EIA, ELISA) ou immunochromatographiques rapides (pour les IgM) (13). D'autres techniques de recherche d'anticorps dans le sang, comme le *Western Blot*, peuvent être utilisées mais comme technique de confirmation (du diagnostic d'une infection aiguë) (6, 20).

Plusieurs kits sérologiques sont disponibles sur le marché avec, selon certains auteurs, des performances **analytiques** variables (20) :

- la littérature n'est pas convergente sur les réactions croisées des IgM anti-VHE avec d'autres virus. Alors que certaines études ont noté des réactions croisées avec le virus d'Epstein-Barr (EBV) ou le cytomegalovirus (CMV) (de 33 et 24 % respectivement) (37), d'autres soulignent l'absence de réactions croisées (3) ou estiment simplement la spécificité de ces tests comme très bonne (>99,5 %) (22) ;
- les tests de détection des IgM les plus récents semblent avoir des performances améliorées, au moins dans la population immunocompétente selon une évaluation récente de performances **analytiques** de deux tests anti-VHE IgM disponibles en Europe (9). Cette évaluation conclut que ces tests sont hautement spécifiques et sensibles (sensibilité de 97,5 %) chez les patients immunocompétents. Elle retrouve cependant une sensibilité de 85 % chez les patients immunodéprimés (9). Les faux-négatifs du test peuvent être dus à une séroconversion retardée ou absente ;
- en ce qui concerne les IgG, un standard OMS est disponible pour déterminer les limites de détection des différentes trouses. Cette performance est très variable d'une trousse à l'autre, les limites de détection variant entre 0,25 unités OMS/ml à 2,5 unités OMS/ml (22).

Pour ce qui est de la détection de l'ARN du VHE, les techniques utilisées sont celles d'amplification génique (tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) : RT-PCR ou la TMA¹⁶ (*Transcription Mediated Amplification*) (13)), commercialisées ou « maison ». Leurs performances peuvent varier aussi (20), mais un standard OMS permet désormais de déterminer la limite de détection de la méthode utilisée (38). Quant à la quantification de l'ARN, il semblerait que le protocole de RT-PCR ciblant la séquence *Open Reading Frame 3* (ORF3) soit le plus approprié (9).

Cette méthode est limitée par la courte durée de l'excrétion virale (notamment dans le sang) (cf. page 10). Les prélèvements doivent être effectués durant les deux premières semaines pendant lesquelles le patient est symptomatique (8).

1.5 Conditions actuelles de prise en charge par l'Assurance maladie

Seul un acte diagnostique de sérologie VHE est inscrit actuellement à la NABM, faisant référence à la recherche de tous les isotypes d'anticorps anti-VHE par EIA (code 1743).

Par ailleurs, il existe dans la liste complémentaire du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), permettant la prise en charge financière par la collectivité lorsqu'ils sont réalisés en établissement de santé :

- un acte de recherche des anticorps sériques anti-VHE, spécifique des IgM : « IgM anti-VHE par EIA » (code G218) ;
- deux actes de RT-PCR génériques (c'est-à-dire valable pour tous les virus), un pour l'examen qualitatif, un autre pour l'examen quantitatif : « RT-PCR en temps réel (qualitative ou quantitative) simplex en 1 étape sur ARN infectieux » (code N138 et N139).

¹⁶ Selon les précisions apportées par les organismes professionnels (cf. chapitre 3.2), cette technique est en cours de validation pour le VHE.

2. Méthode d'évaluation

Conformément à la feuille de route (1), la méthode d'évaluation utilisée dans cet argumentaire consiste en une analyse de cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, les données de littérature synthétique (recommandation de bonne pratique (RBP), rapport d'évaluation technologique, méta-analyse et revue systématique) identifiées par une recherche systématique puis analysées de manière critique, et la position argumentée des organismes professionnels.

2.1 Champ de l'évaluation

Pour répondre à la demande (présentée dans l'introduction de cet argumentaire), cette évaluation s'intéresse aux questions suivantes :

- 1) place de la recherche de l'hépatite E (par rapport aux autres virus) devant une suspicion d'hépatite aiguë ;
- 2) examens de biologie à réaliser dans le diagnostic d'une infection aiguë chez les personnes immunocompétentes ;
- 3) examens de biologie à réaliser dans le diagnostic d'une infection aiguë chez les personnes immunodéprimées ;
- 4) examens de biologie à réaliser dans le diagnostic et le suivi du traitement d'une infection chronique ;
- 5) examens de biologie à réaliser dans la détermination de l'immunité ancienne.

2.2 Recherche documentaire, sélection et analyse

2.2.1 Stratégie de recherche bibliographique et résultats

La recherche documentaire a été conduite de la manière suivante :

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire.

Sources interrogées	<i>Medline</i>
Recherches complémentaires	Sites internet d'agences d'évaluation de technologies de santé ; sites internet d'organismes professionnels français et étrangers ; références des publications identifiées
Période de recherche	Recherche du 01/01/2011 au 01/09/2016, veille documentaire jusqu'à juin 2017

Les équations de recherche, les mots clés utilisés et la liste des sites internet consultés figurent en Annexe 1.

Cette recherche a permis d'identifier 186 documents (recherche initiale, veille, recherche complémentaire manuelle), dont six doublons. Aucun rapport d'évaluation technologique n'a été identifié.

Par ailleurs, cinq documents ont été transmis par les organismes professionnels, avec la demande ou avec leur réponse au questionnaire (*cf.* chapitre 2.3.2).

2.2.2 Critères de sélection des documents identifiés

Après l'exclusion des doublons (n=6), une première sélection sur titre et résumé a permis d'écarter 152 documents sans lien avec le sujet ou ne correspondant pas au format recherché de littérature synthétique.

Sur les 33 documents restants, ont ensuite été exclus après un examen du document intégral, 18 documents. Les critères d'exclusions comprenaient : documents n'abordant pas explicitement les tests étudiés dans le diagnostic ou le suivi d'une hépatite E, absence de précisions sur la méthode d'élaboration, versions antérieures ou abrégées de RBP ou les RBP en cours de révision.

En ce qui concerne les RBP, il est à noter que l'absence de gradation ou de description de la méthode de la recherche de la littérature n'a pas fait partie des critères d'exclusion, compte tenu du faible nombre de publications identifiées au moment de l'établissement de la feuille de route, ainsi que de leur faible qualité méthodologique.

À l'issue de cette sélection, ont été retenues pour l'analyse :

- deux revues systématiques ;
- treize recommandations de bonne pratique.

Cependant, une de ces RBP (*UK standards for microbiology investigations. Investigation of hepatitis*)¹⁷ a été retirée pour révision par ses auteurs pendant la rédaction de cet argumentaire ; ses préconisations ne sont donc pas présentées dans ce document. **Douze RBP** sont donc analysées dans la partie 3 de cet argumentaire. Toutes proviennent des pays industrialisés, dans les mêmes zones d'endémie que la France (cf. Tableau 5).

Il est à noter que parmi ces douze RBP, deux (39, 40) ont été qualifiées par leurs auteurs de documents de prise de position car ils s'étaient principalement appuyés sur des avis d'experts (faute d'essais contrôlés randomisés publiés dans le domaine). Ces documents étant développés suivant la méthode d'élaboration de RBP, ils ont été analysés conjointement avec les autres RBP et désignés RBP dans le reste du document.

L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma ci-dessous (cf. Figure 2).

2.2.3 Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée

La qualité méthodologique des publications incluses a été appréciée en s'appuyant sur le « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations » de la HAS¹⁸, la grille « Agree II » du consortium *Agree*¹⁹ (pour les RBP) et les grilles PRISMA²⁰ et AMSTAR²¹ (pour les revues systématiques). Les résultats de cette analyse sont présentés en Annexe 3.

2.3 Recueil de la position des professionnels

2.3.1 Organismes professionnels consultés

Les professionnels sollicités sont ceux impliqués dans la réalisation ou la prescription des tests biologiques de recherche du VHE. Leur point de vue a été recueilli *via* leurs conseils nationaux professionnels (CNP) ou *via* les sociétés savantes lorsque le CNP n'était pas constitué :

- le Conseil national professionnel d'infectiologie (Fédération française d'infectiologie) (CNP-FFI) ;
- le Conseil national professionnel d'hématologie (CNP-H) ;
- la Société francophone de transplantation (SFT) ;

¹⁷ Provenant conjointement du *Public Health England, National Health Service (NHS)*, du *Royal College of Pathologists* et d'autres sociétés savantes. Disponible antérieurement sur <https://www.gov.uk/government/publications/smi-g-5-investigation-of-hepatitis>

¹⁸ Guide HAS d'analyse de la littérature et gradation des recommandations <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>

¹⁹ Grille Agree II http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf

²⁰ PRISMA Checklist, à partir de <http://prisma-statement.org/>

²¹ Grille AMSTAR https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php

- le Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière (CNP-BAIHH) ;
- le Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP-HGE).

Le Centre national de référence des virus des hépatites à transmission entérique (CNR VHA, VHE) a également été consulté.

2.3.2 Modalité de consultation

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013²², dans le cas présent comme groupes professionnels concernés en pratique par la réalisation ou la prescription de cet acte de biologie médicale. **Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres.** Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS²³.

En pratique, le président de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin de désigner un ou des représentants pour contribuer à ce travail et répondre aux questions de la HAS. Il leur a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS ainsi qu'un exemplaire de travail du document de la HAS (argumentaire provisoire) contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique. Cette sollicitation a été envoyée le 22 mai 2017. Les retours des parties prenantes ont eu lieu entre le 8 et le 20 juin 2017.

Pour ce qui est du CNR²⁴, une audition a été organisée en décembre 2016. Cette audition a suivi un questionnaire (Annexe 4) et a fait l'objet d'un compte-rendu rédigé par la HAS, validé ensuite par le CNR. Le CNR a été également destinataire de l'argumentaire provisoire lors de la sollicitation du 22 mai 2017.

Le compte-rendu de l'audition du CNR ainsi que les réponses aux consultations écrites sont présentés *in extenso* en Annexes 5 à 11 de cet argumentaire. Ces différents points de vue ont ensuite été synthétisés par la HAS dans la partie 3.2 de cet argumentaire.

²² Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences ».

<http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>

²³ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

²⁴ Le CNR VHE a été entendu en tant que partie prenante mais aussi en tant que rédacteur de la présente demande afin de clarifier certains aspects.

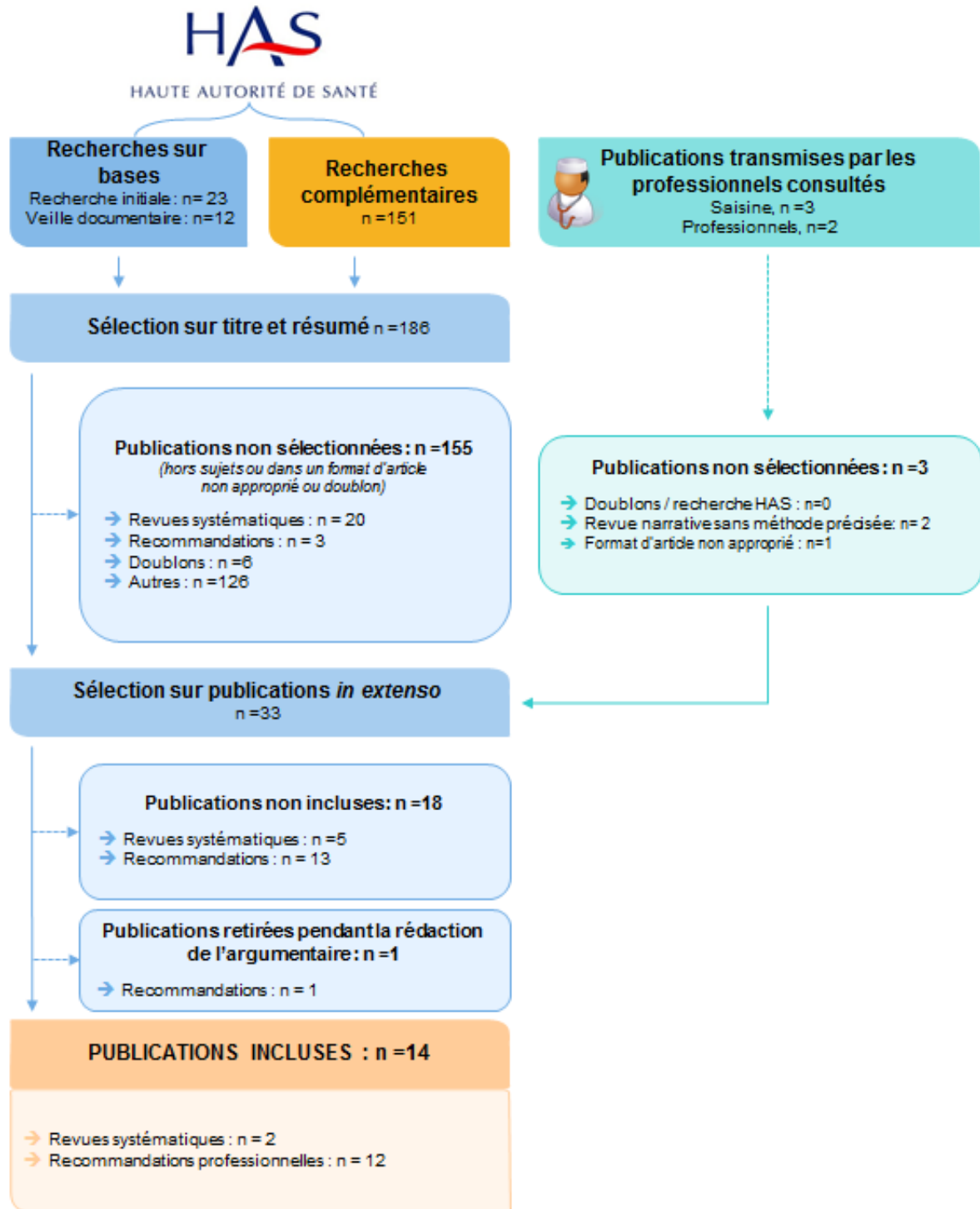


Figure 2. Flow chart résumant le processus de sélection des références bibliographiques.

3. Résultats de l'évaluation

3.1 Analyse critique de la littérature synthétique

Deux revues systématiques et douze recommandations de bonne pratique ont été analysées.

L'analyse effectuée ne s'est pas arrêtée à la seule analyse des conclusions de ces publications du fait de l'existence d'incohérence entre ces conclusions ; ont alors été également analysées les références citées en appui de ces positions divergentes afin de mieux comprendre leur fondement.

3.1.1 Revues systématiques

► Présentation

Les deux revues systématiques (RS) ont étudié l'épidémiologie et les aspects cliniques et biologiques de l'infection aiguë et chronique, ainsi que leur diagnostic et traitement. Elles traitent de populations différentes :

- la revue de 2012 (6) s'adresse à la **population générale** ;
- la revue de 2014 (41) s'adresse à la **population pédiatrique**^{25 26}.

► Qualité méthodologique

La qualité méthodologique de ces deux publications est faible à moyenne (selon les critères évoqués dans le chapitre 2.2.3) (Tableau 11).

En effet, il n'y a pas eu d'évaluation critique de la qualité méthodologique des études incluses, ni de sélection sur ces critères. Par ailleurs, les risques de biais des études incluses n'ont été discutés dans aucune des deux revues. Cela limite le niveau de preuve qu'on peut leur associer.

De même, les résultats des études ne sont pas présentés de manière synthétique pour les aspects évalués dans ce rapport (diagnostic, suivi du traitement). Les chapitres correspondants semblent représenter en fait une présentation narrative des données retrouvées. Des références sont associées à la plupart des préconisations (mais pas à toutes).

► Résultats et conclusion

Place de la recherche du VHE devant une suspicion d'hépatite d'origine virale

Ces deux RS n'ont pas traité de cette question.

Diagnostic d'une infection aiguë

Il est à noter que ces deux publications ne distinguent pas la population immunocompétente de l'immunodéprimée dans le chapitre portant sur le diagnostic d'une infection aiguë.

Selon la RS sur la population générale (6), le diagnostic initial est posé le plus souvent en détectant les **IgM** par EIA ou par des tests rapides immunochromatographiques.

La confirmation du diagnostic ainsi posé est faite ensuite soit en utilisant des techniques de biologie moléculaire, soit en mettant en évidence une « réactivité croissante »²⁷ des IgG ou bien en détectant les IgM par une autre technique (*Western Blot*). Les auteurs ne précisent pas si cette

²⁵ La stratégie de recherche de cette revue systématique est focalisée sur les études dans la population pédiatrique. Néanmoins, on retrouve parmi les références citées des études incluant la population adulte uniquement.

²⁶ À noter que, selon les éléments du contexte, l'infection au VHE ne diffère pas dans la population pédiatrique par rapport à la population adulte.

²⁷ Les auteurs de la RS ne donnent pas plus de précision sur la mesure. D'après la référence associée (42), il semblerait qu'il s'agisse d'une augmentation de titres des IgG.

confirmation est obligatoire ou pas, et ne se prononcent pas sur le classement entre ces trois possibilités de confirmation.

La RS sur la population pédiatrique (41), quant à elle, indique que le diagnostic d'une infection aiguë est posé en présence d'aminotransférases élevées et d'un test positif **soit** pour les **IgM** (sans préciser de techniques), **soit** pour la **RT-PCR** dans le sang.

Par ailleurs, les deux revues rappellent la grande variabilité des résultats de sensibilité et de spécificité (analytiques) des trousse de recherche d'anticorps alors disponibles²⁸.

Éléments d'argumentaire des auteurs²⁹

Les auteurs de la revue sur la population générale (6) ne comparent pas de manière explicite les performances des différents tests diagnostiques. Ils précisent que la préférence des tests sérologiques par rapport aux tests de biologie moléculaire est due, d'un côté, à la facilité de l'utilisation des tests sérologiques et, de l'autre, à la courte durée de la virémie qui limite l'intérêt de cette recherche.

Ils citent deux références en appui de leurs énoncés mais ne rapportent, ni commentent les résultats de ces études. L'analyse des deux références révèle que leur limite principale réside dans le fait que les deux études évaluent les performances de différents kits sérologiques entre eux³⁰ sur des échantillons provenant de populations différentes et avec des effectifs et comparateurs différents (un panel pour la sensibilité et un autre pour la spécificité) (cf. Tableau 2). Elles n'informent pas en conséquence sur les performances diagnostiques de ces trousse dans un contexte clinique.

Les conclusions de la revue sur la population pédiatrique (41) semblent s'appuyer majoritairement sur des études descriptives de la dynamique d'apparition des marqueurs d'infection à l'hépatite E (cf. Tableau 2). Par conséquent, c'est la courte durée de la virémie qui rend indispensable, selon les auteurs, le recours à une approche combinée utilisant à la fois la recherche des IgM et la RT-PCR. Les auteurs indiquent tout de même que la sensibilité et la spécificité de la RT-PCR dans le sang sont meilleures que celles des tests sérologiques, mais sans donner d'estimations chiffrées ni de références.

Une seule référence parmi les dix citées par cette revue systématique compare les performances diagnostiques des tests sérologiques à la RT-PCR (nichée). Il s'agit d'une étude de 2006 (44) menée chez 64 enfants égyptiens avec une hépatite aiguë. Elle trouve des sensibilités très faibles (environ 25 %) pour les tests sérologiques utilisés. Il n'est pas précisé cependant sur quel prélèvement les performances diagnostiques ont été déterminées (au début de l'hépatite ou deux semaines après) (cf. Tableau 2).

Une autre référence (45) de cette revue systématique rapporte des valeurs de sensibilité et spécificité, mais il s'agit de performances analytiques. Elle présente les mêmes limites que les études incluses dans la revue sur la population générale de 2012 (populations différentes dans les deux panels), et est en plus à risque de biais d'intégration (test étudié fait partie du comparateur) (cf. Tableau 2).

Par ailleurs, il est à noter que la moitié des études citées dans la revue sur la population pédiatrique proviennent des pays en voie de développement (endémie (prévalence/incidence et génotype) différente) ; et sont très anciennes (publiées avant 1997). Certaines étudient des tests non évalués dans ce rapport (*Western Blot*).

²⁸ Pour rappel, les deux RS datent de 2014 et de 2012.

²⁹ Pour rappel, ces éléments sont discutés davantage pour cette indication car les conclusions des deux revues ne sont pas convergentes.

³⁰ Recherche des IgM pour l'une (43) et recherche des IgM et des IgG pour l'autre (42).

Diagnostic d'une infection chronique et suivi du traitement

Selon la RS portant sur la population générale (6), une infection chronique est définie par une persistance virale (ARN) dans le sang ou les selles de plus de six mois. Les méthodes de biologie moléculaire (TAAN) sont indispensables pour poser le diagnostic d'autant plus que les anticorps sont possiblement absents chez les patients immunodéprimés. Elles sont ensuite utilisées pour suivre l'efficacité du traitement.

Ces préconisations se basent sur quelques séries de cas ou rapports de cas, ou des études retrouvant un faible nombre de cas positifs (de moins de 20 patients, cf. Tableau 3) et une étude sur 85 patients, avec 56 cas d'infection chronique (46).

La RS sur la population pédiatrique (41) définit une infection chronique comme un état caractérisé par une élévation des aminotransférases et une virémie chronique, mais ne se prononce pas de manière explicite sur le diagnostic de cet état (méthode, durée de virémie). Elle cite également des études avec très peu de patients en appui (un rapport de cas et une série avec quatre cas).

En ce qui concerne le suivi du traitement, la RS en population pédiatrique (41) rapporte, de façon narrative uniquement, des résultats (notamment en termes de devenir des patients) de deux séries de cas, de trois (47) et six patients (48)³¹, ayant étudié les différents traitements et ensuite suivi l'efficacité en recherchant l'ARN viral dans le sérum et les selles. À noter que les deux études ont été menées chez les adultes^{25, 26}.

Diagnostic d'une ancienne infection

Les deux revues systématiques (6, 41) citent la recherche des IgG anti-VHE, et l'une d'elle précise la technique : par EIA, comme méthode permettant de détecter une ancienne infection ou déterminer l'immunité face au virus (6). La RS en population pédiatrique (41) précise que c'est un résultat IgG positif isolé (en l'absence d'autres marqueurs) qui indique une infection à distance.

Ces deux revues insistent cependant sur les limites de ce test en rappelant la grande variabilité des performances des trousse alors disponibles, et notamment la variabilité de leurs seuils de détection (par ailleurs pas toujours adaptés à la réponse immunitaire)³² ainsi que l'absence de trousse « formellement validées »³³ dans cette indication (6, 41).

Selon la revue en population générale (6), les résultats des essais immunoenzymatiques peuvent être confirmés par un immunoblot IgG mais cette technique ne semble pas très fiable non plus, une étude citée par cette revue rapportant une spécificité de seulement 66 %.

³¹ Cette étude est également citée par la revue en population générale de 2012 (6).

³² Les seuils de détection de certaines trousse sont très proches des concentrations des IgG considérées par certaines études comme protectrices.

³³ Faisant référence à une approbation officielle par des autorités comme la *Food and Drug Administration* (FDA).

La limite principale des deux revues systématiques analysées repose sur le fait qu'elles n'ont pas analysé la qualité méthodologique des études qu'elles ont incluses, ni effectué de sélection sur ce critère. Cela limite le niveau de preuve qu'on peut leur associer.

De même, des limites des études sur lesquelles s'appuient les conclusions principales ont été constatées.

- **Diagnostic d'une infection aiguë**

Une des deux revues est en accord avec la demande et considère que la recherche des IgM sériques anti-VHE suffit dans cette indication. À noter tout de même que cette revue mentionne l'utilisation d'un test de confirmation, par d'autres techniques de recherche des IgM (*Western Blot*), ou bien par d'autres méthodes (tests de biologie moléculaire, tests IgG). Elle ne précise pas cependant s'il s'agit d'une confirmation obligatoire, et ne se prononce pas en faveur d'un examen particulier pour cette confirmation.

L'autre revue, quant à elle, préconise une utilisation conjointe de la recherche des IgM sériques anti-VHE et de la recherche de l'ARN du VHE dans le sang (par RT-PCR).

Une seule des deux précise la technique de recherche des IgM : par EIA (ce qui rejoint la demande) ou par des tests rapides immunochromatographiques.

Dans les deux revues systématiques, le recours à la recherche des IgM est principalement soutenu par des arguments de physiologie (notamment le fait que la courte durée de la virémie limite l'intérêt des TAAN en cas de prélèvement tardif). La revue pédiatrique est la seule à comparer les performances des trousse de recherche d'anticorps à la RT-PCR, et se prononce en faveur de cette dernière. Cependant, parmi toutes les références citées en appui par cette revue, une seule est une étude diagnostique³⁴. La revue systématique en population générale ne compare pas ces performances de manière explicite ; par ailleurs, les études qu'elle cite n'informent pas sur les performances diagnostiques dans un contexte clinique.

Cependant, tout en préconisant leur utilisation, les deux revues rappellent la variabilité des performances (analytiques) des trousse de recherche d'anticorps alors disponibles.

Les deux revues systématiques ne précisent pas si l'approche diagnostique pour une infection aiguë qu'elles proposent est également valable pour la population immunodéprimée.

- **Diagnostic d'une infection chronique et suivi du traitement**

Les deux revues systématiques mentionnent la virémie persistante (et l'une la présence de l'ARN viral dans les selles également) comme caractéristique d'une infection chronique. Une seule mentionne la durée de l'excrétion virale (six mois), sans pour autant préciser de technique.

Les deux revues systématiques mentionnent la recherche de l'ARN viral dans le sérum et les selles pour le suivi du traitement de l'infection chronique.

Elles sont donc sur ces deux points cohérentes avec la demande.

- **Diagnostic d'une infection ancienne**

Les deux revues systématiques sont cohérentes entre elles, et avec la demande, sur l'utilisation des IgG sériques anti-VHE dans cette indication. Une de ces deux revues précise également la technique, l'EIA, ce qui rejoint aussi la demande.

Elles attirent tout de même l'attention sur la grande variabilité des performances et l'absence de trousse « formellement validées »³³.

- **Place de la recherche du VHE devant une suspicion d'hépatite d'origine virale**

Ces deux revues systématiques n'abordent pas cette question.

³⁴ Comparant les tests sérologiques (IgM, IgG) à la RT-PCR nichée, et trouvant une sensibilité très faible (environ 25 %) et une spécificité de 85 % (IgM) et 90 % (IgG) pour les tests sérologiques.

Tableau 2. Diagnostic d'une infection aiguë - Principales conclusions et énoncés des publications analysées avec la description des références associées.

Référence (1 ^{er} auteur, année), pays	Population	Test évalué/Comparateur	Principaux résultats (uniquement pour les tests évalués dans ce rapport)	Commentaire
Revue de 2012 (6)				
Le VHE peut être diagnostiqué soit directement en détectant les acides nucléiques, soit indirectement en détectant la réponse immunitaire. Le diagnostic initial est habituellement fait de manière indirecte, avec les tests sérologiques, du fait d'une utilisation facile et à cause de la courte durée de la virémie.				
Aucune référence n'est citée en appui.				
Le diagnostic d'hépatite E aiguë dépend habituellement de la détection d'anticorps IgM par un essai immunoenzymatique ou par des kits immunochromatographiques rapides.				
Legrand-Abravanel, 2009 (43) France	<ul style="list-style-type: none"> Panel sensibilité : 50 échantillons PCR positifs provenant de patients avec des symptômes d'une hépatite aiguë. Panel spécificité : 406 échantillons (sans plus de précisions) ARN et IgG négatifs. 	<p>Trois kits de détection des IgM (reposant sur trois techniques différentes : EIA, ELISA et technique immunochromatographique).</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> Panel sensibilité : PCR. Panel spécificité : PCR et IgG EIA. 	<p>Sensibilité : de 82 à 90 %. Spécificité : de 99,5 % à 100 %.</p> <p>Pas de différence statistiquement significative entre les trois kits.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Les auteurs calculent également des VPP et des VPN, alors que les deux panels sont constitués de sujets issus de populations avec des prévalences de la maladie différentes. Chez les sujets malades (panel sensibilité), les prélèvements ont été effectués au début de la maladie.³⁵
Des études comparatives montrent que ces tests diffèrent considérablement en ce qui concerne leurs performances, les utilisateurs doivent s'assurer que le test utilisé est validé dans la population cible.				
Legrand-Abravanel, 2009 (49) France	42 isolats du VHE provenant de patients hospitalisés à Toulouse.	Non applicable (étude de caractérisation génétique).	Non applicable.	Il s'agit d'une étude de caractérisation génétique (erreur d'indexation ?).

³⁵ Période où la virémie est théoriquement présente en cas d'infection. Le risque d'avoir des résultats négatifs pour la PCR alors que le patient a été infecté est donc minimisé.

Référence (1 ^{er} auteur, année), pays	Population	Test évalué/Comparateur	Principaux résultats (uniquement pour les tests évalués dans ce rapport)	Commentaire
Drobeniuc, 2010 (50) International ³⁶	<ul style="list-style-type: none"> Panel sensibilité : 51 échantillons (sérum) provenant de patients avec un ictère aigu, PCR VHE positives³⁷ (tous les 4 GT représentés). Panel spécificité : 228 échantillons provenant de personnes ayant été en contact avec des patients infectés par le VHE (et IgG positifs mais sans ictère au moment de l'inclusion) (n=31³⁸) ; de patients atteints d'autres hépatites virales³⁹ (n=97) ; de donneurs de sang³⁹ (n=100). 	<p>Six trousse de recherche des IgM (techniques immunoenzymatiques), dont deux techniques « maison ».</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> Panel sensibilité : PCR. Panel spécificité : PCR pour les échantillons trouvés IgM positifs (mais résultats pas rapportés ?). <p>Les seuils de détection ont aussi été déterminés pour quatre trousse, en utilisant deux standards différents.</p>	<p>Sensibilité : de 72 % à 98 %. Spécificité : de 78 % à 96 %.</p> <p>Deux tests sur six ont eu une Sp et Se > 95 %.</p> <p>Le coefficient de corrélation des résultats variait entre 0,46 et 0,8.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Étude rétrospective. Tous les 4 GT représentés (sauf le GT 4 dans le panel spécificité). Résultats des tests pas présentés (que la Se et Sp). Des échantillons de patients dans la phase aiguë tardive ont été exclus, ce qui n'a pas permis d'évaluer la capacité de ces tests à détecter des faibles taux d'IgM anti-VHE. Toutes les mesures ont été faites une seule fois.
La confirmation des cas aigus ainsi détectés est effectuée soit par des techniques moléculaires, soit en mettant en évidence une « réactivité croissante » des IgG, soit par une recherche positive des IgM par la technique de <i>Western Blot</i> .				
Herremans, 2007 (42) Pays Bas	<ul style="list-style-type: none"> Panel sensibilité : Échantillons provenant de 24 patients symptomatiques avec une recherche ARN positive (dans le sang ou les selles). Panel spécificité : 167 sujets sains et 101 sujets atteints d'autres hépatites virales. 	<p>Comparaison indirecte de trois stratégies diagnostiques reposant sur la détection des IgM et des IgG :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) par la technique ELISA ; 2) par la technique <i>Western Blot</i> ; 3) en combinant les deux techniques. <hr/> <ul style="list-style-type: none"> Panel sensibilité : PCR. Panel spécificité : pas précisé. 	<p>Il est nécessaire, dans un contexte de faible endémicité, d'avoir recours aux deux techniques (ELISA, <i>Western Blot</i>) pour poser le diagnostic d'une infection aiguë.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Il n'y a pas de précisions sur le comparateur pour le panel spécificité.

³⁶ Patients venant du Turkménistan (GT 1), du Tchad (GT 1), du Mexique (GT 2 et 3), des États-Unis (GT 3), de Hongrie (GT 3) et de Chine (GT 4).

³⁷ Négatifs pour les hépatites A, B et C.

³⁸ Venant du Tchad et du Mexique. Considérés comme patients convalescents.

³⁹ Provenant des États-Unis.

Référence (1 ^{er} auteur, année), pays	Population	Test évalué/Comparateur	Principaux résultats (uniquement pour les tests évalués dans ce rapport)	Commentaire
Chez les patients avec une infection aiguë, le pic de virémie survient pendant la période d'incubation et la phase précoce de la maladie. L'ARN viral peut être détecté juste avant le début des symptômes cliniques, dans le sang et les selles. L'ARN VHE ne persiste pas longtemps et devient indétectable dans le sang environ trois semaines après le début des symptômes. Le virus est présent dans les selles pendant encore deux semaines. La fenêtre de l'ARN détectable est donc étroite, et pour les patients se présentant tardivement, un résultat de recherche d'ARN négatif n'exclut pas une infection récente.				
Chauhan, 1993 (51) Inde	Étude de dynamique des marqueurs de l'infection chez un volontaire infecté de manière délibérée.			
Clayson, 1995 (45) Népal	Cf. ci-dessous.			
Revue pédiatrique de 2014 (41)				
<p>Dans les trois premiers jours du stade clinique (avec ictère et aminotransférases (AT) élevées), la virémie est détectable dans 71 % de sérums, et les anticorps (IgM et IgG à la fois) dans environ 60 % de sérums. À la fin de la première semaine, lorsque le niveau d'AT est le maximal, les trois marqueurs (ARN, IgM, IgG) se retrouvent dans jusqu'à 90 % de sérums. L'excrétion fécale du virus a lieu jusqu'à quatre semaines après le début de la maladie, est présente chez 50 % des patients dans les trois premiers jours de la maladie et chez 70 % entre le 8^e et le 11^e jour [1, 2, 3]⁴⁰.</p> <p>Les taux des AT se normalisent et la virémie disparaît au plus tard au bout de six semaines après le début de la maladie. Les IgM ne sont alors retrouvés que chez un tiers des patients. Les IgG sont présents chez presque tous les patients [1, 2].</p> <p>Les IgM deviennent indétectables entre trois et huit mois chez la plupart des enfants et des adultes [3, 4, 5].</p> <p>Les IgG persistent pendant des années [5, 6].</p>				

⁴⁰ Les chiffres entre crochets correspondent à la numérotation donnée aux études présentées dans la suite de ce tableau, et indiquent, pour chaque énoncé, les études sur lesquelles il s'appuie.

Référence (1 ^{er} auteur, année), pays	Population	Test évalué/Comparateur	Principaux résultats (uniquement pour les tests évalués dans ce rapport)	Commentaire
1 Clayson, 1995 (45) Népal	<p>Objectif 1 : décrire la dynamique des différents marqueurs d'une infection au VHE.</p> <p>67 patients symptomatiques, hospitalisés pour une hépatite E (cf. la colonne suivante pour la définition de la maladie)⁴¹.</p> <p>Objectif 2 : estimer la sensibilité et la spécificité des différents tests diagnostiques.</p> <p>Panel sensibilité : les mêmes patients que pour l'objectif 1.</p> <p>Panel spécificité : 99 enfants infectés par le virus de la dengue, hospitalisés à Bangkok.</p>	<p>Objectif 1 :</p> <p>Suivi des marqueurs (ARN VHE (par PCR), IgM (ELISA), IgG (ELISA), Ig totales (immunofluorescence (IFI)) dans le sang ou les selles de tous les patients.</p> <p>Objectif 2 :</p> <p>Tests évalués : PCR, ELISA IgM, ELISA IgG, Ig totales par IFI.</p> <p>Sensibilité : diagnostic de l'hépatite E : présence de soit des IgM anti-VHE, soit de l'ARN VHE dans le sang ou les selles ; et l'exclusion de présence d'autres virus d'hépatite (A, B, C) (tests de détection correspondants négatifs).</p> <p>Spécificité : absence de détection chez des patients atteints d'une autre pathologie⁴².</p>	<p>Objectif 1 :</p> <p>Les résultats sont repris dans l'énoncé cité ci-dessus.</p> <p>À noter que la virémie ou l'excrétion fécale (ou les deux) ont été détectées chez 14 patients (21 %) chez lesquels les IgM n'ont pas été retrouvés.</p> <p>En revanche, il n'y avait aucun cas de recherche IgM positive, et PCR (dans le sang ou les selles) négative.</p> <p>La PCR était négative dans le sang mais positive dans les selles chez 2 patients (3 %) avec une recherche IgM positive.</p> <p>Objectif 2 :</p> <p><u>Se [IC 95 %]</u>⁴³</p> <p>IgM : 74 % [63-84] IgG : 82 % [71-90] PCR (sérum) : 85 % [74-93] PCR (selles) : 69 % [56-79]</p> <p><u>Sp</u>⁴² [IC 95 %]</p> <p>IgM : 99 % (94-100) IgG : 96 % (90-99) PCR (sérum) : 100 % (96-100) PCR (selles) : ND</p>	<p>On note les limites suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • au moment du 1^{er} prélèvement (détermination de la sensibilité), tous les patients n'étaient pas au même stade de la maladie⁴⁴ ; • la sensibilité des différents tests est calculée par rapport à une stratégie diagnostique incluant l'utilisation de certains de ces tests (IgM, PCR) ; • les résultats de l'étude sont des fois exprimés en pourcentage d'échantillons et des fois en pourcentage de patients (sans plus d'explication). <p>À titre informatif, sur les 67 patients, 5 ont développé une hépatite fulminante et 2 sont décédés.</p>

⁴¹ N'ont pas été inclus les patients avec un historique d'hépatite chronique, d'alcoolisme chronique ou ayant pris des médicaments hépatotoxiques.

⁴² Il s'agit de la spécificité analytique.

⁴³ Déterminée sur le tout premier prélèvement (au plus tard 14 jours après l'apparition des symptômes).

⁴⁴ Les échantillons ont été prélevés chez tous les patients à l'admission (1^{er} prélèvement) et deux-trois jours après. L'admission s'est faite jusqu'à 14 jours après l'apparition de symptômes (apparition de la maladie).

Référence (1 ^{er} auteur, année), pays	Population	Test évalué/Comparateur	Principaux résultats (uniquement pour les tests évalués dans ce rapport)	Commentaire
2 Chandra, 2010 (52) Inde	60 patients avec une hépatite E aiguë (non-A, non-B, non-C), suivis depuis la première semaine de la maladie ⁴⁵ .	<p>Il s'agit d'un suivi prospectif hebdomadaire des patients afin de caractériser la durée de la virémie et de l'excrétion fécale du virus (les deux mesurées par la RT-PCR nichée), et de comprendre leur corrélation avec la réponse immunitaire (IgM) et les paramètres hépatiques (aminotransférases).</p> <p>Le diagnostic de l'hépatite E a été posé sur la base de symptômes cliniques, des taux d'aminotransférases et de la bilirubine élevés, et d'une recherche positive pour les IgM et/ou l'ARN dans le sérum.</p>	<p>Résultats positifs au moment du diagnostic (% de patients) :</p> <p>ARN (sang) : 86,7 % IgM : 78,3 % ARN (selles) : 70 %</p> <p>Comparaison PCR/sérologie (n° patients (%)) :</p> <p>IgM+/PCR+ : 39 (65 %) IgM-/PCR+ : 13 (22 %) IgM+/PCR- : 8 (13 %)</p> <p>Résultats positifs après six semaines (quatre⁴⁶ pour la recherche dans les selles) (% de patients) :</p> <p>ARN (sang) : 6,6 % IgM : 43,3 % ARN (selles) : 20 %</p> <p>L'excrétion fécale n'a pas été documentée au-delà de la normalisation des taux des AT. En revanche, la virémie était présente chez certains sujets [4] même après la normalisation des taux des AT, suggérant que les lésions hépatiques sont indépendantes de la réplication virale.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Il n'y a pas eu de recherche des IgG. • D'après la référence fournie, il semble qu'il s'agit d'un test IgM EIA. • Les patients avec une hépatite alcoolique sous-jacente ont été exclus de l'étude.

⁴⁵ Les patients sans résultats du suivi pour la première semaine de la maladie ont été exclus de l'étude.

⁴⁶ La recherche de l'ARN dans les selles est devenue négative chez tous les sujets au bout de la cinquième semaine, dans le sang au bout de la septième (42 jours). Les IgM ont disparu chez tous les sujets au bout de 49 jours.

Référence (1 ^{er} auteur, année), pays		Population	Test évalué/Comparateur	Principaux résultats (uniquement pour les tests évalués dans ce rapport)	Commentaire
3	Koshy, 1996 (53) Koweit	53 adultes avec une hépatite E aiguë (majoritairement indiens et népalais). Négatifs pour Hep A, B, C, CMV, EBV.	Il s'agit d'un suivi de patients pendant un an afin de décrire la cinétique des IgM (par la technique <i>Western Blot</i>) et des IgG (par la technique ELISA). Le diagnostic de l'hépatite E a été posé sur la base d'une recherche IgM positive (par la technique <i>Western Blot</i>).	Résultats positifs (nbre de patients) : Au début de la maladie : IgG : 46/47 Après 1 mois : IgG : 26/27 Après 3 mois : IgG : 26/29 Après 6 mois : IgG : 16/16 Après 12 mois : IgG : 8/8	<ul style="list-style-type: none"> Il n'y a pas eu de recherche de l'ARN viral. La technique utilisée pour la recherche des IgM (<i>Western Blot</i>) n'est pas évaluée dans ce rapport. Les prélèvements ont été faits en moyenne huit jours après l'apparition de symptômes (de 0 à 30 jours).
4	Goldsmith, 1992 (54) Égypte	36 ⁴⁷ patients pédiatriques hospitalisés pour une hépatite aiguë ⁴⁸ (non-a, non-B). 20 enfants sains.	Il s'agit d'un suivi de patients hospitalisés pour une hépatite aiguë. Anti-VHE IgM et IgG ont été recherchés par ELISA (sur plusieurs prélèvements) afin de poser le diagnostic d'une hépatite E (confirmé en cas de recherche IgM et IgG positive en phase aiguë, et IgM négative en phase de convalescence, ou supposé en cas de séroconversion IgG (positive en phase aiguë, négative en phase de convalescence)).	<ul style="list-style-type: none"> La recherche des IgG était positive chez 15 patients⁴⁹ (42 %) et 5 sujets sains (25 %). La recherche des IgM était positive chez 6 patients (sur 11 avec une recherche IgG positive à l'admission), et négative chez tous les sujets sains. La séroconversion des IgG a été documentée chez 2 patients. <i>In fine</i>, sur 36 patients, l'infection à l'hépatite E a été confirmée chez 6 patients et supposée chez 2. 	<ul style="list-style-type: none"> Les prélèvements ont été faits à l'admission, et après 3, 6, 9 et 12 mois. Les admissions ont été faites jusqu'à quatre semaines après l'apparition des symptômes. Il n'y a pas eu de recherche de l'ARN viral.

⁴⁷ Sur 65 patients hospitalisés, les échantillons n'ont été disponibles que pour 36.

⁴⁸ Un ictère de moins de quatre semaines, au moins une aminotransférase élevée 2,5 fois.

⁴⁹ Au moins une fois pendant le suivi.

Référence (1 ^{er} auteur, année), pays		Population	Test évalué/Comparateur	Principaux résultats (uniquement pour les tests évalués dans ce rapport)	Commentaire
5	Favorov, 1992 (55) (Panel international) ⁵⁰	Patients avec une hépatite aiguë non-A, non-B, non-C.	Il s'agit d'une étude de développement du Western Blot IgM et IgG .	Non applicable. (La technique utilisée (<i>Western Blot</i>) n'est pas évaluée dans ce rapport).	Il n'y a pas eu de recherche de l'ARN viral.
6	Khudyakov, 2011 (56)	Il s'agit d'une revue générale traitant des tests sérologiques pour le diagnostic du VHE. Cette revue décrit la dynamique des anticorps et précise que les IgG peuvent persister dans le sang de 1 à 14 ans post-infection. La durée exacte n'est pas encore clairement établie, car les études ayant étudié ce point ont utilisé des tests avec des performances variables, ce qui a peut-être impacté les résultats. Par ailleurs, les auteurs estiment que les performances analytiques des différentes trousse de détection des IgM et des IgG sont très variables (et citent deux études de performances analytiques en appui (50, 57)).			
<p>Bien que la détection de l'ARN VHE par PCR dans le sang soit plus sensible et spécifique que la sérologie, et confirme le diagnostic de l'infection par le VHE, la période plus courte de la virémie rend nécessaire le recours à une approche combinée utilisant à la fois les IgM et la PCR, pour améliorer la sensibilité diagnostique. Une infection aiguë au VHE peut être diagnostiquée en présence d'aminotransférases élevées et des résultats positifs soit pour les IgM, soit pour la PCR.</p>					
Aucune référence n'est citée en appui.					
<p>Bien que plusieurs tests sérologiques soient disponibles sur le marché et dans les laboratoires de recherche, une grande variabilité de sensibilité et de spécificité des dosages des IgM [6, 7, 8] et des IgG [6, 7, 9, 10] ainsi qu'une faible concordance pour les différents épitopes [6, 10], signifie qu'aucun test n'est officiellement approuvé par les autorités nationales ou sanitaires (comme la FDA) pour le diagnostic d'une infection au VHE, ni validé pour l'estimation de la séroprévalence dans le cas des tests IgG.</p>					
7	El-Sayed Zaki, 2006 (44) Égypte	64 patients pédiatriques avec une hépatite aiguë ⁵¹ + 16 contrôles sains (enfants). Négatifs pour Hep A, B, C.	IgM ELISA IgG ELISA RT-PCR nichée * l'objectif de l'étude est de déterminer d'un côté, le rôle du VHE dans le dysfonctionnement hépatique aigu, et d'évaluer, d'un autre côté, les performances diagnostiques des tests sérologiques par rapport à la RT-PCR nichée.	L'ARN VHE a été retrouvé chez 15 patients (23,4 %), les IgM chez 11 (17,2 %), les IgG chez 8 (12,5 %). Les IgG ont également été retrouvés chez deux sujets sains. La recherche de l'ARN et des IgM a été négative dans cette population. Se (IgM) : 26,7 %, Sp (IgM) : 85,7 % Se (IgG) : 26,7 %, Sp (IgG) : 91,8 %	Les échantillons ont été prélevés au début de l'hépatite aiguë et deux semaines après. Cependant, il n'est pas précisé sur lequel de ces prélèvements les performances diagnostiques ont été déterminées.

⁵⁰ Sérums collectés lors d'épidémies dans différentes régions géographiques du monde.

⁵¹ Caractérisée par une élévation des enzymes hépatiques (AST, ALT). Des symptômes tels qu'une fièvre, un ictère etc. ont été observés chez certains patients.

Référence (1 ^{er} auteur, année), pays		Population	Test évalué/Comparateur	Principaux résultats (uniquement pour les tests évalués dans ce rapport)	Commentaire
8	Zhang, 2002 (58) Chine (Hong Kong)	57 patients avec une hépatite aiguë (cas sporadiques) + 90 volontaires sains (donneurs de sang). Négatifs pour Hep A, B, C.	L'objectif de l'étude est d'étudier la dynamique des marqueurs d'une hépatite E aiguë. Ont été recherchés/mesurés : les IgM (par deux méthodes ELISA différentes), l'avidité des IgG et l'ARN (par la RT-PCR).	19 échantillons étaient positifs pour un ou plusieurs de ces marqueurs aigus, dont 14 avaient des taux d'ALT élevés, et 5 étaient convalescents avec un taux d'ALT normal. Sur les 14 sérums de la phase aiguë, les IgM étaient retrouvés dans 10 (71 %) ou 6 (43 %) ⁵² , l'ARN dans 4 (28 %).	Les prélèvements ont été réalisés aux différents moments (différents stades) de la maladie.
9	Wenzel, 2013 (59) Allemagne	30 patients avec une hépatite E aiguë (patients symptomatiques et/ou avec une sérologie (IgM) positive). 200 sujets sains.	Trois kits de détection des IgG (reposant sur trois techniques différentes : EIA, ELISA et immunoblot). Chez les sujets malades, les résultats ont été comparés à la PCR (tous les échantillons ont été PCR positives). Chez les sujets sains, les trois tests ont été comparés entre eux.	Les trois kits montrent une sensibilité diagnostique très différente : <ul style="list-style-type: none"> la sensibilité chez les sujets malades était de 83,3 %, 96,7 % et de 100 % ; chez les sujets sains, les trois tests ont retrouvé des valeurs de séroprévalence très diffé- rentes : 4,5 %, 18 % et 29,5 %. 	Cette étude porte sur deux indications des IgG : estimation de la séroprévalence et diagnostic d'une infection aiguë. La spécificité (dans le cadre d'un diagnostic d'une infection aiguë) n'est pas rapportée.
10	Bendall, 2010 (60) Royaume- Uni	Panel sensibilité et dynamique des IgG : 50 échantillons provenant de 18 patients infectés par le VHE (PCR positives). Détermination de la séroprévalence : 500 donneurs de sang.	Deux kits de détection des IgG (technique EIA). Un des deux a été adapté pour mesurer l'avidité également. Les tests sont comparés entre eux, et au standard OMS (<i>Anti-HEV Reference Serum</i>).	Un des deux tests avait de meilleurs résultats pour tous les paramètres étudiés : plus de résultats positifs chez les cas confirmés (98 % vs 56 %), résultats positifs plus longtemps, et une estimation beaucoup plus élevée de la séroprévalence chez les donneurs de sang (16,2 % vs 3,6 %).	<ul style="list-style-type: none"> Cette étude porte sur deux indications des IgG : estimation de la séroprévalence et diagnos- tic d'une infection aiguë. La spé- cificité n'est pas rapportée. Les échantillons des sujets malades ont été collectés entre le 1^{er} jour et 7 ans post-infection.

⁵² En fonction de la trousse.

Tableau 3. Diagnostic d'une infection chronique et suivi virologique chez les patients immunodéprimés - Principales conclusions des publications analysées.

Publication	Énoncé	Références associées
Revue en population générale de 2012 (6)	Le génotype 3 provoque des infections chroniques chez les patients immunodéprimés, qui se définissent par la présence d'ARN du VHE dans le sérum ou les selles pendant six mois ou plus.	Une étude de 2008 (sur 217 patients transplantés d'organes solides, retrouvant 14 cas positifs, 8 ayant évolué vers une infection chronique) (61) et un rapport de cas de 2008 (patient transplanté rénal) (62).
	Les méthodes de détection des acides nucléiques sont cruciales pour le diagnostic des infections persistantes. Ces infections surviennent chez les individus immunodéprimés, chez qui les anticorps anti- VHE peuvent être absents et ne sont pas par conséquent des marqueurs fiables de l'infection.	Un rapport de cas de 2009 (patient VIH co-infecté avec le VHE) (63).
	Chez la plupart des transplantés d'organes, la recherche des anticorps IgG et IgM anti-VHE pourrait être négative et la séroconversion pourrait ne jamais avoir lieu après l'infection.	Étude rétrospective de 85 transplantés d'organes solides provenant de 17 centres européens ou américains, retrouvant 56 cas d'infection chronique (46).
	Les nouvelles données sur l'utilisation des traitements antiviraux chez les patients atteints d'une hépatite E chronique ont mis en évidence le rôle de la détection et de la quantification de l'ARN du VHE dans la surveillance de la réponse au traitement.	Une série de cas (6 patients) de 2010 dont l'objectif était d'étudier l'efficacité de la ribavirine (en détectant l'ARN VHE dans le sang) dans le traitement de l'infection au VHE chez les transplantés rénaux (48).
Revue en population pédiatrique de 2014 (41)	L'hépatite E chronique doit être considérée pour le diagnostic différentiel chez les patients transplantés avec une hépatite chronique.	Aucune.
	Des cas d'infection chronique (aminotransférases élevées et virémie persistante) ont été documentés récemment dans de petites séries de cas d'enfants transplantés d'organes solides.	Un rapport de cas (64) et une étude avec 4 cas positifs (65).

Tableau 4. Diagnostic d'une infection ancienne.

Publication	Énoncé	Références associées
Revue en population générale de 2012 (6)	La détermination de l'immunité ou de l'exposition antérieure au VHE par la détection d'anticorps IgG est plus problématique. Les techniques immunoenzymatiques disponibles se basent sur des antigènes différents et ont des performances variables.	<ul style="list-style-type: none"> • Bendall, 2010 (60), cf. Tableau 2. • Étude comparant différentes trousse de détection des IgM et des IgG sur des échantillons provenant de 217 patients atteints d'une hépatite aiguë (66).
	En outre, la plupart des tests ont été validés avec des sérums de patients atteints d'hépatite E récente, ce qui fait que leur aptitude à détecter une immunité ou une infection antérieure n'est pas connue.	Aucune.
	De même, dans certains cas, les IgG sont indétectables ou disparaissent rapidement, ce qui les rend inappropriés pour détecter une infection antérieure.	<ul style="list-style-type: none"> • Étude d'évolution de la réponse d'anticorps (IgM, IgG) dans le temps sur des échantillons de cas confirmés d'hépatite E (par PCR et par un autre test de recherche des IgM) de 2008 (67). • Un rapport de cas de 2004 (68).
	La technique d'immunoblot a été utilisée pour confirmer les résultats de recherche des IgG. Cette technique n'est cependant pas fiable, une étude néerlandaise ayant trouvé une spécificité de seulement 66 %.	Herremans, 2007 (42), cf. Tableau 2.
Revue en population pédiatrique de 2014 (41)	Une recherche IgG anti-VHE positive, en l'absence d'autres marqueurs, indiquerait une infection à distance.	Aucune (l'énoncé est précédé par la description de la dynamique des IgG (entre autres), cf. Tableau 2).

3.1.2 Recommandations de bonne pratique

► Présentation

Sur les douze recommandations de bonne pratique (RBP) analysées, neuf traitent du diagnostic et du suivi de l'hépatite E, seule (2/9) ou avec d'autres hépatites virales (7/9). Les trois RBP restantes abordent l'hépatite E dans d'autres contextes, tels que la prise en charge de l'insuffisance hépatique aiguë (2/3) ou la conduite en cas de tests hépatiques anormaux (1/3) (voir Tableau 5).

En ce qui concerne les populations cibles, il est à noter que six RBP traitent de la population immunodéprimée, de façon spécifique (4/6), ou conjointement avec la population immunocompétente (2/6).

Tableau 5. RBP sélectionnées et analysées.

Titre de la RBP/référence	Champ/spécificité	Organisme	Pays, année de parution
<i>Guidelines for the diagnosis and management of acute liver failure</i> (69)	Prise en charge de l'insuffisance hépatique aiguë.	<i>American Gastroenterological Association (AGA) Institute</i>	États-Unis, 2017
<i>Clinical Guideline: evaluation of abnormal liver chemistries</i> (70)	Conduite en cas de tests hépatiques anormaux .	<i>American College of Gastroenterology (ACG)</i>	États-Unis, 2017
<i>Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations</i> (71)	Prise en charge des hépatites virales / Patients atteints de cancers hématologiques et transplantés de cellules souches .	<i>5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5)</i>	Consensus européen, 2016
<i>Hepatitis E in children: position paper</i> (39)	Prise en charge de l'hépatite E, population pédiatrique (immunocompétente et immunodéprimée).	Comité hépatologique de l' <i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)</i>	Consensus européen, 2016
<i>Public health operational guidelines for hepatitis E</i> (35)	Prise en charge de l'hépatite E (patients immunocompétents et immunodéprimés).	<i>Public Health England (PHE)</i>	Angleterre, 2015
<i>UK standards for microbiology investigations. Acute infective hepatitis</i> (72)	Démarche diagnostique devant une hépatite aiguë virale.	<i>Public Health England, National Health Service (NHS), Royal College of Pathologists</i> et d'autres sociétés savantes	Royaume-Uni, 2014
Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH (14) ⁵³	Prise en charge du VIH et d'autres co-infections (dont le VHE) / Patients VIH .	Experts français	France, 2014
<i>Serological testing for suspected viral hepatitis. Clinical practice guideline</i> (73)	Démarche diagnostique devant une suspicion d'hépatite virale aiguë ou chronique (à l'exclusion des situations d'épidémie et du dépistage prénatal systématique des femmes enceintes).	<i>Toward Optimized Practice (TOP)</i>	Canada, (Alberta), 2014 ⁵⁴

⁵³ Différents chapitres de cette RBP ont été actualisés fin 2016/début 2017. Au moment de l'élaboration de cet argumentaire, le chapitre relatif à la co-infection au VHE n'a pas fait l'objet d'actualisation.

⁵⁴ Mise à jour de la publication initiale de 2006.

Titre de la RBP/référence	Champ/spécificité	Organisme	Pays, année de parution
<i>Guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV</i> (15)	Prise en charge de toutes les hépatites virales / Patients adultes VIH .	<i>British HIV Association</i> (BHIVA)	Royaume-Uni, 2013
<i>Viral hepatitis in solid organ transplantation</i> (74)	Prise en charge des hépatites virales / Patients transplantés d'organes solides .	<i>American Society of Transplantation</i> (AST)	États-Unis, 2013
<i>Viral hepatitis testing</i> (75)	Diagnostic biologique d'hépatite aiguë ou chronique chez les adultes (> 19 ans) dans les soins primaires .	<i>Guidelines and Protocols Advisory Committee</i> (GPAC)	Canada, (Colombie britannique), 2012
<i>The management of acute liver failure</i> (40)	Prise en charge de l'insuffisance hépatique aiguë.	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> (AASLD)	États-Unis, 2011

► Qualité méthodologique (Tableau 10)

La plupart de ces douze RBP sont de faible qualité méthodologique selon les critères évoqués dans le chapitre 2.2.3.

En effet, l'analyse montre que :

- seules sept RBP ont associé des grades aux préconisations (14, 15, 40, 69-71, 74). Sur les cinq n'ayant pas associé de grade, une a tout de même justifié l'absence de gradation⁵⁵ (39) ;
- sept RBP (15, 39, 40, 69-71, 73) ont fourni des détails, de manière plus au moins précise, sur la recherche de la littérature. En revanche, pour les cinq autres RBP, il n'y a aucune précision permettant de savoir si une recherche systématique de la littérature a été effectuée, ou pas. Au final, il en résulte qu'il n'y a que six RBP sur douze (15, 39, 40, 69-71) qui remplissent à la fois ces deux critères majeurs de qualité méthodologique ;
- le lien explicite entre les différentes préconisations de ces RBP et les éléments de preuve qui les appuient est très rarement présent (cf. tableaux présentant les conclusions principales).

► Résultats et conclusions

Place de la recherche du VHE devant une suspicion d'hépatite d'origine virale (Tableau 6)

Pour les huit RBP traitant de la **population générale** ou **immunocompétente** :

- seule la recommandation du *Public Health England* (PHE) de 2015 (35) place la recherche de l'hépatite E « parmi les examens initiaux », donc *a priori* en première intention ;
- en revanche, trois autres recommandations, celle de l'*American College of Gastroenterology* (ACG) (70), la RBP conjointe du PHE, du *National Health Service* (NHS) et d'autres sociétés savantes (72) et la RBP du *Toward Optimized Practice* (TOP) (73), placent, de manière explicite, cette recherche (lorsqu'indiquée) en deuxième ligne, c'est-à-dire après la recherche du VHA, du VHB ou du VHC ;
- enfin, quatre autres RBP ne se prononcent pas sur la question : trois recommandations (39, 40, 69) préconisent ou suggèrent cette recherche mais sans la positionner par rapport à la recherche des autres virus ; la dernière (75) ne recommande pas la recherche du VHE dans un contexte de prise en charge dans les soins primaires.

⁵⁵ Par l'absence d'essais contrôlés randomisés et la pauvreté de la littérature sur le VHE dans la population cible (pédiatrique).

Il ressort donc que quatre RBP se prononcent sur cette question. Une seule (70) (en désaccord avec la demande) grade sa préconisation comme forte mais avec un très faible niveau de preuve. Cette RBP est la seule (parmi les quatre) à citer des références en appui. Cependant, l'étude citée (76) ne traite pas de la question.

Pour les six RBP traitant de la **population immunodéprimée** :

- deux RBP placent cette recherche *a priori* en deuxième ligne :
 - la recommandation de la *British HIV Association* (BHIVA) (15) indique que la recherche de l'hépatite E devrait être effectuée après exclusion d'autres causes d'infection hépatique. Elle ne se prononce pas explicitement sur la place de la recherche des autres virus de l'hépatite mais semble préconiser la recherche du VHC en première intention,
 - la recommandation de l'*American Society of Transplantation* (AST) (74) préconise cette recherche en cas d'une hépatite chronique non-expliquée en même temps que celle de l'hépatite D (qui est quant à elle effectuée si recherche VHB positive) ;
- quatre autres RBP (14, 35, 39, 71) ne se prononcent pas de manière explicite sur cette question dans cette population.

Les niveaux de preuve des deux RBP se prononçant sur la question (en désaccord avec la demande) sont faibles. À noter que pour l'une des deux (15), il s'agit d'une recommandation forte.

Au vu de l'argumentaire présenté dans certaines de ces RBP (indépendamment de la population traitée) (cf. Tableau 6), il semble que ces préconisations dépendent non seulement de la prévalence de la maladie mais aussi de la disponibilité des tests dans le pays concerné. Ceci pourrait expliquer certaines divergences dans les préconisations émises, notamment en ce qui concerne les RBP provenant des Etats-Unis ou du Canada.

Diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents (Tableau 7)

Six des huit RBP portant sur la population générale ou immunocompétente traitent de ce point :

- deux préconisent uniquement la recherche des IgM (70, 72) ;
- deux préconisent la recherche des anticorps mais sans préciser le ou les isotypes (40, 73) ;
- enfin, selon deux RBP, la recherche des IgM ne suffit pas :
 - une considère que le diagnostic doit se baser soit sur un résultat positif de recherche conjointe des IgM et des IgG, soit sur un résultat positif de la recherche de l'ARN VHE (35),
 - l'autre (39) préconise la recherche conjointe des IgM et des IgG, avec la recherche de l'ARN (par RT-PCR) en cas de résultats négatifs de la sérologie, associées à une suspicion de l'infection persistante ; elle rappelle ensuite que la recherche de l'ARN VHE peut être négative en cas de prélèvement tardif, et qu'un tel résultat chez des patients symptomatiques devrait inciter à chercher⁵⁶ les IgM et les IgG⁵⁷.

Ces six recommandations ne sont donc pas convergentes entre elles quant aux examens à réaliser dans cette situation.

On note particulièrement les discordances des deux recommandations de la même institution, le *Public Health England*, et quasi-contemporaines (35, 72). Celle de 2014 (72) a été réalisée conjointement avec le NHS et des sociétés savantes, et il se peut que, en conséquence, elle tient plus compte de la pratique habituelle. En effet, selon une publication récente du PHE⁵⁸, beaucoup de laboratoires semblent s'appuyer uniquement sur la recherche des IgM pour poser le diagnostic

⁵⁶ Sans souligner s'il s'agit d'une recherche *de novo*.

⁵⁷ Tout en préconisant l'utilisation des tests sérologiques, cette RBP rappelle la variabilité des performances (analytiques) des trousses disponibles.

⁵⁸ <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-e-symptoms-transmission-prevention-treatment/hepatitis-e-symptoms-transmission-treatment-and-prevention>, consulté la dernière fois le 17 mars 2017. Il s'agit d'une RBP qui n'a pas été retenue pour l'analyse critique (pour les critères d'exclusion cf. chapitre 2.2.2).

d'une infection au VHE, contrairement aux recommandations officielles (35). Cette publication précise qu'une enquête est menée en 2017 par le réseau britannique de virologie clinique sur les pratiques des différents laboratoires.

On note par ailleurs qu'aucune RBP ne précise la technique (EIA ou autre) de recherche des anticorps.

Toutes ces préconisations sont sans grade sauf pour une (70) (en accord avec la demande) qui indique un très faible niveau de preuve.

De plus, une seule RBP sur six (39) cite des références (une seule) en appui (cf. paragraphe ci-dessous). Pour rappel, cette RBP est en désaccord avec la demande.

Éléments d'argumentaire des auteurs⁵⁹ (Tableau 8)

Seule la RBP en population pédiatrique de l'*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) (39) cite une référence en appui de sa position.

Il s'agit d'une étude taiwanaise (pays non-endémique pour l'hépatite E) de Wu *et al.* de 2014 (77) qui compare, rétrospectivement, les performances diagnostiques de huit trousse de détection d'IgM et d'IgG (dont deux trousse « maison ») chez 309 patients en suspicion d'une hépatite E aiguë (tous négatifs pour la recherche des hépatites A, B et C). Les résultats de ces tests sont comparés à la RT-PCR.

Des performances variables ont été retrouvées en fonction des trousse utilisées (cf. Tableau 8).

Cependant, les valeurs prédictives négatives (VPN) de toutes les trousse ont été qualifiées comme excellentes par les auteurs (allant de 98,4 % jusqu'à 99,6 % pour les IgG, de 98,9 % à 100 % pour les IgM).

Les auteurs de l'étude combinent ensuite les résultats trouvés afin de déterminer quelle stratégie diagnostique a de meilleures performances : a) une stratégie combinant la recherche des IgM et des IgG ; b) une stratégie incluant la recherche des IgM par deux trousse différentes. L'intérêt d'une stratégie combinée, par rapport à l'utilisation d'un seul test (IgM ou IgG), est d'en améliorer les performances (spécificité, sensibilité) (77).

Au vu de leurs résultats, ainsi que des données de la littérature, les auteurs de l'étude (77) proposent à la fin un arbre diagnostique. On note que cet arbre (cf. Tableau 8) ne prévoit pas de recherche conjointe des IgM et des IgG en première intention, ce qui est pourtant le cas de la RBP de l'ESPGHAN (39) qui cite cette étude. De plus, cet arbre prévoit une confirmation obligatoire d'une recherche IgM positive par la RT-PCR préférentiellement, et une poursuite de recherche en cas de résultats négatifs seulement chez les patients à risque. Les conclusions de la recommandation en population pédiatrique ne semblent donc s'appuyer qu'en partie sur l'étude de Wu *et al.* (77).

L'étude de Wu *et al.* présente plusieurs limites. Les auteurs eux-mêmes évoquent le faible nombre d'échantillons PCR positifs (15/309) et l'utilisation d'anciennes versions de tests. On note également des ambiguïtés dans la caractérisation de certains patients, des différences dans l'effectif utilisé pour calculer certaines performances et l'impossibilité de vérifier ces calculs.

Diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunodéprimés (Tableau 7)

Sur les six recommandations traitant de la population immunodéprimée, cinq traitent du diagnostic d'une infection aiguë. **Toutes recommandent (2/5) (35, 71) ou suggèrent/préfèrent (3/5) (14, 15 39) la recherche de l'ARN VHE par rapport à la recherche des anticorps dans cette indication**, du fait d'une possible absence de réponse immunologique et des mauvaises performances des tests sérologiques dans cette population.

Une seule RBP précise la technique de recherche de l'ARN : la RT-PCR (15).

⁵⁹ Pour rappel, ces éléments sont discutés davantage pour cette indication car les conclusions des RBP ne sont pas convergentes.

Cette recherche peut être effectuée dans le sérum (15, 35, 39), le plasma (14, 35) ou les selles (14, 35).

Deux RBP sur cinq associent un grade à leurs préconisations (les deux en désaccord avec la demande). Pour l'une, il s'agit d'une forte recommandation associée à un faible niveau de preuve⁶⁰ (A3) (71), pour l'autre, d'une faible recommandation associée à un bas niveau de preuve (2C)⁶¹ (15).

Parmi les trois autres RBP ne fournissant pas de grade, une seule cite une référence en appui. Cette référence est une revue générale (80) citant elle-même une étude (81). Cette étude, menée sur 70 patients transplantés avec des AT élevées, ne retrouve que très peu de cas (deux patients) infectés par le VHE (ARN positifs) avec une apparition d'anticorps tardive (quatre mois après la détection de l'ARN pour les IgG, les IgM apparaissant encore plus tard).

Diagnostic et suivi d'une infection chronique (Tableau 9)

Sur les six recommandations traitant de la population immunodéprimée :

- **toutes** traitent du diagnostic d'une infection chronique et **préconisent, sauf une** (cf. ci-dessous) **la recherche de l'ARN viral** ;
- trois traitent du **suivi** et **préconisent l'utilisation de la mise en évidence de l'ARN**.

Pour le diagnostic, deux RBP (en accord avec la demande) associent un grade à leurs préconisations. Pour l'une (71), il s'agit d'une forte recommandation associée à un faible niveau de preuve (A3), pour l'autre (15), d'une faible recommandation associée à un bas niveau de preuve (2C).

Pour le suivi du traitement, une seule RBP (15) (en accord avec la demande) associe un grade à ses préconisations, qui est très faible (2C).

La RBP divergente des autres est celle de l'AST (74). Elle associe la recherche des IgM à celle de l'ARN pour le diagnostic, en raison de « manque de tests (de biologie moléculaire) commercialisés » et de manque de fiabilité des tests sérologiques. La recommandation n'est pas gradée. Les auteurs citent une référence en appui (50), qui n'est pas une étude diagnostique mais une étude comparant les performances de différentes trousse de détection des IgM sur des échantillons PCR positifs. Cependant, il n'y a pas de précisions sur le statut immunitaire (immunocompétent ou immunodéprimé) des patients dont les échantillons ont été analysés dans cette étude.

Par ailleurs, on note que :

- une seule RBP précise la technique de mise en évidence de l'ARN : la RT-PCR (74) ;
- trois se prononcent sur l'échantillon pour effectuer la mesure de l'ARN VHE : le sérum (35, 39), le plasma (14, 35) ou les selles (14, 35, 39) ;
- deux se prononcent sur la durée minimale d'excrétion virale permettant de poser le diagnostic d'une infection chronique avec des positions divergentes : au moins trois mois pour l'une (35) et au moins six mois pour l'autre (15).

En ce qui concerne le suivi du traitement :

- deux RBP sur trois précisent la technique : la RT-PCR (15, 39) ;
- deux sur trois précisent l'échantillon : le sérum ou les selles pour l'une (39), le plasma ou les selles pour l'autre (35).

⁶⁰ La référence citée en appui est une étude menée sur des transplantés d'organes solides (alors que la RBP est destinée aux patients atteints de cancers hématologiques et transplantés de cellules souches) (61). Elle ne suit que la cinétique des IgG et de l'ARN.

⁶¹ En effet, les références citées en appui sont des études de prévalence du VHE (anticorps (IgG notamment) et ARN) chez les patients VIH, dont des patients *a priori* non-symptomatiques pour le VHE dans une de ces deux études (78). Elles retrouvent *in fine* très peu de cas de patients ARN+ n'ayant pas développés d'anticorps (IgG) : un pour l'une (78) et deux pour l'autre étude (79). À noter que l'une des deux études (78) a suivi aussi la cinétique des IgM mais les auteurs de la RBP ne se prononcent pas sur ces résultats.

Diagnostic d'une infection ancienne

Aucune recommandation n'a traité de cette indication.

Au final, pour les douze recommandations de bonne pratique :

On constate qu'elles sont toutes soit associées à un faible niveau de preuve, soit non accompagnées de grade ou de références qui permettraient de juger de leur fondement.

Il semble donc que, indépendamment de la méthode d'élaboration (recherche systématique de la littérature effectuée ou non), ces recommandations se sont appuyées principalement sur des avis d'experts.

Il ressort de cette analyse les points suivants :

- **Place de la recherche du VHE devant une suspicion d'hépatite d'origine virale**

Pour la population générale ou immunocompétente, parmi les RBP se prononçant sur la question (4/8), une seule RBP est cohérente avec la demande et place cette recherche *a priori* en première ligne. En revanche, trois autres la placent en deuxième ligne de manière explicite.

En ce qui concerne la population immunodéprimée, deux RBP (sur six) se prononcent sur la question et placent cette recherche *a priori* en deuxième ligne, contrairement à la demande.

A noter que ces préconisations dépendent de la prévalence de la maladie et de la disponibilité des tests dans le pays concerné, ce qui pourrait expliquer certaines divergences dans les préconisations émises, notamment en ce qui concerne les RBP provenant des Etats-Unis ou du Canada. La seule recommandation française ne se prononce pas sur cette question.

- **Diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents**

Deux RBP (sur six) traitant de la question sont en accord avec la demande et considèrent que la recherche des IgM suffit dans cette indication.

Deux autres RBP préconisent l'utilisation seule des tests sérologiques mais ne précisent pas le ou les isotypes à rechercher.

En revanche, selon deux dernières RBP, la recherche des IgM seule ne suffit pas pour poser le diagnostic. En effet, une de ces RBP préconise la recherche conjointe des IgM et des IgG, ou la recherche de l'ARN. L'autre RBP préconise, elle, la recherche conjointe des IgM et des IgG, puis la recherche de l'ARN si la sérologie est négative. Cette RBP cite une étude diagnostique en appui de sa position, mais ne semble en reprendre que partiellement les conclusions⁶².

On note que ces deux dernières recommandations retiennent la recherche des IgG dans le diagnostic d'une infection aiguë (contrairement à la demande qui suggère leur radiation dans cette indication). Les deux précédentes en revanche ne permettent pas de conclure sur cette proposition.

- **Diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunodéprimés**

Les cinq recommandations traitant de cette question recommandent (2/5) ou suggèrent/préfèrent (3/5) la recherche de l'ARN par rapport aux tests sérologiques. Elles ne sont donc pas cohérentes avec la demande qui préconise une recherche des IgM, complémentée par une recherche de l'ARN en cas de résultats négatifs.

- **Diagnostic d'une infection chronique et suivi du traitement**

⁶² cf. page 36.

La majorité des recommandations traitant de la question (5/6) préconisent l'utilisation de la mise en évidence de l'ARN viral (par RT-PCR pour celles précisant la technique) pour le diagnostic d'une infection chronique, et la totalité (3/3) pour le suivi du traitement. Cette position consensuelle rejoint la demande.

- **Diagnostic d'une infection ancienne**

Aucune des RBP analysées n'a abordé cette question.

On note par ailleurs pour les différentes situations que :

- aucune RBP ne précise la technique de recherche des anticorps sériques ;
- les RBP retiennent divers échantillons pour la mise en évidence de l'ARN (sérum, plasma, selles), quelle que soit l'indication ;
- les deux RBP se prononçant sur la durée minimale d'excrétion virale permettant de poser le diagnostic d'une infection chronique divergent sur cette question (trois mois vs six mois).

Tableau 6. Place des tests de recherche de l'hépatite E devant un tableau d'hépatite aiguë ou chronique - Principales conclusions des publications analysées.

Publication	Pays, année	Champ/spécificité	Information ou recommandations principales	Grade associé	Références associées
Population générale/population immunocompétente⁶³					
<i>Guidelines for the diagnosis and management of acute liver failure American Gastroenterological Association Institute, 2017 (69)</i>	États-Unis, 2017	Prise en charge de l' insuffisance hépatique aiguë ; focus sur les femmes enceintes	Chez les femmes enceintes avec une insuffisance hépatique aiguë, il est suggéré de rechercher le VHE.	Recommandation faible Très faible niveau de preuve	Des études indiennes
<i>Clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries American College of Gastroenterology, 2017 (70)</i>	États-Unis, 2017	Conduite en cas de tests hépatiques anormaux	La recherche de l'hépatite E devrait être envisagée chez les personnes qui reviennent des zones endémiques et dont les tests pour l'hépatite aiguë A, B et C sont négatifs.	Recommandation forte Très faible niveau de preuve	Aucune
			L'hépatite E est peu fréquente aux États-Unis, mais devrait être prise en considération lorsque le patient a voyagé dans une zone d'endémie (Amérique Centrale ou Asie).	Énoncé dans le texte	Alter, 2006 ⁶⁴ (76)
<i>Hepatitis E in children: position paper European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2016 (39)</i>	Consensus européen, 2016	Prise en charge de l'hépatite E, population pédiatrique	La recherche des marqueurs d'une infection VHE doit être considérée chez les enfants immunocompétents chez qui on constate une augmentation d'aminotransférases et/ou des manifestations extra-hépatiques (tels que les symptômes neurologiques, une pancréatite aiguë, thrombocytopénie, anémie hémolytique de cause inconnue).	Aucun ⁶⁵	NA

⁶³ Pour les recommandations qui font une distinction entre la population immunocompétente et immunodéprimée.

⁶⁴ À noter qu'il s'agit d'une publication portant sur la co-infection avec le VHB et le VHC chez les sujets infectés par le VIH. Le VHE n'est pas mentionné.

⁶⁵ Les auteurs précisent ne pas avoir associé des grades à leurs recommandations faute d'essais contrôlés randomisés et compte tenu de la pauvreté générale de la littérature dans le domaine. Leurs recommandations se basent majoritairement sur avis d'experts.

Publication	Pays, année	Champ/spécificité	Information ou recommandations principales	Grade associé	Références associées
<i>Public health operational guidelines for hepatitis E</i> <i>Public Health England, 2015 (35)</i>	Angleterre, 2015	Prise en charge de l'hépatite E en général	Il est recommandé d'inclure la recherche des marqueurs VHE parmi les examens initiaux ⁶⁶ pour tous les patients présentant des symptômes d'hépatite aiguë (y compris un ictère et une élévation des aminotransférases), indépendamment de leur historique de voyage.	Aucun	Aucune
<i>UK standards for microbiology investigations. Acute infective hepatitis</i> <i>Public Health England, 2014 (72)</i>	Royaume-Uni, 2014	Démarche diagnostique devant une hépatite aiguë virale	Les tests de première intention comprennent la recherche des anticorps anti-VHB et VHC. Lorsqu'indiquée (âge, voyage, hépatite fulminante, hépatite B chronique, exploitations agricoles (contact avec de l'eau) ; élévation des TA sans autre symptôme), la recherche de l'hépatite E est effectuée en deuxième ligne.	Aucun	Aucune
<i>Serological testing for suspected viral hepatitis. Clinical practice guideline</i> <i>Toward Optimized Practice, 2014 (73)</i>	Canada, Province d'Alberta, 2014	Suspicion d'hépatite aiguë ou chronique (toutes hépatites) ⁶⁷	Parmi les examens de deuxième intention (en cas de résultats négatifs pour l'hépatite A et B), il faut considérer l'hépatite E si le patient a voyagé au Mexique ou en Asie.	Aucun (dans l'algorithme diagnostic)	Aucune
<i>Viral hepatitis testing</i> <i>Guidelines and Protocols Advisory Committee, 2012 (75)</i>	Canada, Province de Colombie britannique, 2012	Diagnostic biologique d'hépatite aiguë ou chronique chez les adultes dans les soins primaires (toutes hépatites)	Les infections à l'hépatite E sont rares au Canada et relèvent souvent des soins spécialisés.	Aucun	Aucune
			En cas de suspicion d'une hépatite aiguë ou chronique virale, il faut chercher les marqueurs de l'hépatite A, B et C.		Aucune

⁶⁶ Étant donné qu'aujourd'hui le VHE est une cause beaucoup plus fréquente d'hépatite aiguë virale que le VHA.

⁶⁷ À l'exclusion des situations d'épidémie et du dépistage systématique des femmes enceintes.

Publication	Pays, année	Champ/spécificité	Information ou recommandations principales	Grade associé	Références associées
<i>The management of acute liver failure</i> American Association for the Study of Liver Diseases, 2011 (40)	États-Unis, 2011	Prise en charge de l' insuffisance hépatique aiguë	Il faut rechercher l'étiologie précise de l'insuffisance hépatique aiguë (IHA) afin d'orienter les décisions de prise en charge du malade. Ces examens comprennent, entre-autre, la sérologie pour les différents virus de l'hépatite. Les examens sérologiques anti-VHE sont à effectuer si cliniquement indiqué ⁶⁸ .	III (basé sur avis d'experts ou des études épidémiologiques descriptives)	Aucune
			L'hépatite E est une cause importante d'insuffisance hépatique dans les pays où le virus est endémique. Le virus devrait être recherché chez toute personne ayant voyagé récemment dans une zone d'endémie , comme la Russie, le Pakistan, le Mexique ou l'Inde. Cependant, des cas d'infection sans voyage associé commencent à être signalés aux États-Unis.	Énoncé dans le texte	Aggarwal, 2011 (82) (revue générale)
Population immunodéprimée					
<i>Hepatitis E in children: position paper</i> European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2016 (39)	Consensus européen, 2016	Prise en charge de l'hépatite E, population pédiatrique	Les enfants immunodéprimés avec une augmentation d'aminotransférases (y compris les transplantés d'organes solides et de cellules souches), ainsi que d'autres enfants recevant des immunosuppresseurs sans cause identifiable d'augmentation d'aminotransférases, doivent être testés à plusieurs reprises pour le VHE.	Aucun ⁶⁵	NA
			L'infection chronique au VHE doit être considérée dans le diagnostic différentiel de dysfonctionnement du greffon (rejet cellulaire aigu et tardif) et d'hépatite auto-immune <i>de novo</i> après transplantation du foie.		NA
<i>Public health operational guidelines for hepatitis E</i> Public Health England, 2015 (35)	Angleterre, 2015	Prise en charge de l'hépatite E en général	La recherche du VHE est recommandée chez les personnes immunodéprimées présentant une élévation constante des aminotransférases. Il est à noter que cette élévation peut être légère dans cette population.	Aucun	Aucune
			Il est utile de considérer que ces personnes doivent être régulièrement testées pour le VHE, même en absence d'élévation des enzymes hépatiques.		
Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Morlat, 2014 (14)	France, 2014	Patients VIH	Bien que la transmission interhumaine soit moins importante que celle du VHA, il faut donc savoir rechercher l'hépatite E devant une cytololyse non expliquée , aiguë ou persistante.	Énoncé dans le texte	Aucune

⁶⁸ Pas plus de précisions dans le paragraphe correspondant, à part la notion de voyage dans une zone d'endémie.

Publication	Pays, année	Champ/spécificité	Information ou recommandations principales	Grade associé	Références associées
<i>Guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV</i> <i>British HIV Association, 2013 (15)</i>	Royaume-Uni, 2013	Patients adultes VIH	Le dépistage systématique de l'hépatite E n'est pas recommandé.	1C (méthode GRADE)	NA
			Il est recommandé d'exclure l'infection au VHE chez les patients VIH avec une élévation d'aminotransférases et/ou une cirrhose hépatique après avoir exclu les autres causes possibles .	1D (méthode GRADE)	NA
<i>Viral hepatitis in solid organ transplantation</i> <i>American Society of Transplantation, 2013 (74)</i>	États-Unis, 2013	Patients transplantés d'organes solides	Les transplantés d'organes solides, avec une hépatite chronique non expliquée , devraient être testés pour l'hépatite D (si VHB +) et l'hépatite E, malgré l'absence de traitements efficaces dans cette population.	III (avis d'experts, épidémiologie descriptive)	NA

Tableau 7. Diagnostic d'une hépatite E aiguë - Principales conclusions des publications analysées.

Publication	Pays, année	Champ/spécificité	Information ou recommandations principales	Grade associé	Références associées
Population générale/population immunocompétente⁶³					
<i>Clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries</i> <i>American College of Gastroenterology, 2017 (70)</i>	États-Unis, 2017	Conduite en cas de tests hépatiques anormaux	La recherche de l'hépatite E (par les IgM VHE) devrait être envisagée chez les personnes qui reviennent des zones endémiques et dont les tests pour l'hépatite aiguë A, B et C sont négatifs.	Recommandation forte Très faible niveau de preuve	Aucune
<i>Hepatitis E in children: position paper</i> <i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2016 (39)</i>	Consensus européen, 2016	Prise en charge de l'hépatite E, population pédiatrique	Les tests sérologiques de détection des IgM et IgG peuvent être utilisés en première intention. Si les tests sérologiques sont négatifs mais une suspicion de l'infection par le VHE persiste, il est recommandé d'utiliser la PCR pour détecter l'ARN VHE dans le sérum .	Aucun ⁶⁵	Wu, 2014 (77)
			En revanche, une recherche de l'ARN VHE négative chez des patients immunocompétents symptomatiques devrait inciter à analyser les IgM et les IgG, étant donné la courte durée de la virémie.	Énoncé dans le texte	Aucune
			La recherche des IgM, IgG et de l'ARN VHE peut être effectuée dans le plasma ou le sérum ⁶⁹ .	Énoncé dans le texte	Aucune
			Les études comparant les kits de détection d'anticorps commerciaux et « maison » ont montré des différences inquiétantes quant au « rendement » diagnostique. En particulier, la sensibilité variait entre 20 % et plus de 90 % selon le kit utilisé.	Énoncé dans le texte	Drobeniuc, 2010 (50) Pas, 2013 (83) Mast, 1998 (57)
			À l'heure actuelle, aucun test de détection d'IgM et d'IgG anti-VHE n'est universellement accepté.	Énoncé dans le texte	Khudyakov, 2011 (56)

⁶⁹ La recherche de l'ARN VHE peut être effectuée dans les selles également.

Publication	Pays, année	Champ/spécificité	Information ou recommandations principales	Grade associé	Références associées
<i>Public health operational guidelines for hepatitis E</i> <i>Public Health England, 2015</i> (35)	Angleterre, 2015	Prise en charge de l'hépatite E en général	La détection des IgM seuls ⁷⁰ ne permet pas de poser le diagnostic d'une infection au VHE. Des tests supplémentaires de recherche d'IgG et de l'ARN doivent être effectués avant de poser le diagnostic.	Aucun	Aucune
			Le diagnostic d'une infection aiguë est confirmé : <ul style="list-style-type: none"> • soit par une recherche IgM et IgG anti-VHE positive ; • soit par une recherche ARN VHE positive (avec ou sans détection d'anticorps). 		Aucune
			La recherche de l'ARN peut être effectuée dans le plasma, le sérum ou les selles.		Aucune
<i>UK standards for microbiology investigations. Acute infective hepatitis</i> <i>Public Health England, 2014</i> (72)	Royaume-Uni, 2014	Démarche diagnostique devant une hépatite aiguë virale	Il faut chercher les anticorps anti-VHE IgM (dans le sérum (le plus souvent), le sang total ou le plasma, en fonction de l'indication).	Aucun	Aucune
<i>Serological testing for suspected viral hepatitis. Clinical practice guideline Toward Optimized Practice, 2014</i> (73)	Canada, Province d'Alberta, 2014	Suspicion d'hépatite aiguë ou chronique (toutes hépatites) ⁷¹	Aucun test sérologique pour le VHE n'est actuellement disponible en routine (uniquement dans les laboratoires de référence). Ces tests peuvent être appropriés pour le diagnostic d'une l'infection aiguë, d'autres tests sont utilisés pour l'infection chronique, une ancienne infection ou le statut immunitaire.	Énoncé dans le texte	Aucune
			Les tests sérologiques pour le VHE n'étant pas systématiquement disponibles, le diagnostic est basé sur l'historique de voyages, les symptômes et l'exclusion d'autres agents viraux d'hépatite.	Énoncé dans le texte	Aucune

⁷⁰ Au cas où uniquement une recherche des IgM aurait été effectuée, ou en cas d'une recherche positive pour les IgM mais négative pour les IgG.

⁷¹ A l'exclusion des situations d'épidémie et du dépistage prénatal systématique des femmes enceintes.

Publication	Pays, année	Champ/spécificité	Information ou recommandations principales	Grade associé	Références associées
<i>The management of acute liver failure</i> <i>American Association for the Study of Liver Diseases, 2011</i> (40)	États-Unis, 2011	Prise en charge de l' insuffisance hépatique aiguë	Les examens sérologiques anti-VHE sont à effectuer si cliniquement indiqué (dans le diagnostic et bilan initial d'une insuffisance hépatique aiguë (IHA)).	Énoncé dans le texte	Aucune
Population immunodéprimée					
<i>Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations</i> <i>European Conference on Infections in Leukaemia, 2016</i> (71)	Consensus européen, 2016	Prise en charge des hépatites virales / Patients atteints de cancers hématologiques et transplantés de cellules souches	Diagnostic du VHE : recherche de l'ARN viral.	A III (recommandation forte ; basée sur avis d'experts ou études descriptives).	Cf. ci-dessous
			La recherche de l'ARN doit être préférée pour diagnostiquer une infection au VHE, car les tests sérologiques ont une sensibilité et spécificité variables.	Énoncé dans le texte	Kamar, 2008 (61)
<i>Hepatitis E in children: position paper</i> <i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2016</i> (39)	Consensus européen, 2016	Prise en charge de l'hépatite E, population pédiatrique	Il est préférable de rechercher l'ARN VHE dans le sérum (pour poser le diagnostic d'une infection aiguë) chez les patients immunodéprimés du fait d'absence possible de réponse d'anticorps dans cette population.	Énoncé dans le texte	Wedemeyer, 2012 ⁷² (80)

⁷² Revue générale qui, à son tour, se base sur une étude (81) menée sur des patients transplantés, retrouvant au total deux patients infectés par le VHE (sur 70 avec des AT élevées, non testés pour d'autres virus) avec une apparition d'anticorps tardive (quatre mois après la détection de l'ARN pour les IgG, les IgM apparaissant encore plus tard).

Publication	Pays, année	Champ/spécificité	Information ou recommandations principales	Grade associé	Références associées
<i>Public health operational guidelines for hepatitis E</i> <i>Public Health England, 2015</i> (35)	Angleterre, 2015	Prise en charge de l'hépatite E	La recherche de l'ARN VHE doit obligatoirement être effectuée. Le diagnostic par la recherche des anticorps anti-VHE seuls n'est pas fiable dans ce cadre.	Aucun	Aucune
Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Morlat, 2014 (14)	France, 2014	Patients VIH	Le diagnostic de l'hépatite E repose sur les tests sérologiques (IgM anti-VHE lors de la phase aiguë) et sur la recherche du génome viral (ARN VHE) dans le plasma et/ou les selles, cette analyse pouvant être particulièrement utile en cas d'immunodépression du fait d'une mauvaise performance des tests sérologiques dans cette situation.	Énoncé dans le texte	Aucune
<i>Guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV</i> <i>British HIV Association, 2013</i> (15)	Royaume-Uni, 2013	Patients adultes VIH	Il est suggéré de ne pas rechercher la présence d'anticorps anti-VHE chez les patients VIH chez qui le nombre de CD4 est inférieur à 200 cellules/μl pour poser le diagnostic d'une infection, car ils peuvent être indétectables. L'infection peut être exclue en absence d'ARN du VHE dans le sérum (mesurée par la PCR).	2C (méthode GRADE)	NA Cf. les lignes ci-dessous
			Une infection persistante a été décrite chez des individus sans IgG anti-VHE détectables.	Énoncé dans le texte	Kaba, 2011 (78) Kenfak-Foguena, 2011 (79)
			Par conséquent, l'utilisation des IgG pour poser le diagnostic d'une infection au VHE chez les patients avec un nombre de CD4 inférieur à 200 cellules/μl peut être inappropriée.		Aucune

Tableau 8. Description des références associées aux conclusions et énoncés concernant le diagnostic d'une infection aiguë.

Type d'étude	Population	Test évalué/ Comparateur	Principaux résultats	Conclusions des auteurs/ Arbre diagnostique proposé	Commentaire
Wu et al., 2014 (77), Taiwan					
Rétro-spective	<p>309 patients :</p> <p>291 patients en suspicion d'infection au VHE (du pays entier) ;</p> <p>18 patients d'un hôpital de Taipei⁷³</p>	<p>8 troupes de détection des <u>IgM [4] et IgG [4]</u></p> <p>RT-PCR</p>	<p>Sensibilité⁷⁴</p> <p>IgM⁷⁵ : 66,7 % - 93,3 % IgG : 73,3 % - 86,7 % IgM+IgG : 73,3 % - 100 %</p> <p>Spécificité</p> <p>IgM⁷⁵ : 86,1 % - 95,6 % IgG : 62,9 % - 85,0 % IgM+IgG : 60,9 % - 85,0 %</p> <p>VPP</p> <p>IgM : 17,4 % - 40 % IgG : 5,8 % - 15,2 % IgM+IgG : 7,8 % - 15,2 %</p> <p>VPN</p> <p>IgM : 98,9 % - 100 % IgG : 98,4 % - 99,6 % IgM+IgG : 99,2 % - 100 %</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les IgG tous seuls ne sont pas adaptés pour le diagnostic d'une infection aiguë (faible spécificité et VPP). • Les IgM sont adaptés pour le dépistage ou le diagnostic de première intention (excellente VPN) et ont de meilleures performances que les IgG dans ces deux indications⁷⁶. • L'utilisation conjointe des IgM et des IgG, ou bien de deux troupes de détection des IgM, pourrait améliorer les performances (notamment la sensibilité)⁷⁷. Cette approche combinée est notamment conseillée chez les sujets à risque (femmes enceintes et enfants de moins de deux ans). • Au vu du risque de résultats faussement positifs de recherche des IgM rapportés dans la littérature, il est nécessaire de confirmer le diagnostic d'une infection au VHE par la PCR ou la mise en évidence de la séro-conversion des IgG. • L'algorithme diagnostique prévoit, chez les patients immunocompétents, une recherche des IgM en première intention, qui est obligatoirement confirmée en cas de résultat positifs⁷⁸. En cas de résultats négatifs, la recherche se poursuit uniquement lorsqu'il s'agit des patients à risque (femmes enceintes, enfants en bas âge (<2 ans))⁷⁹. 	<p>Prélèvements effectués entre 2-20 jours après l'apparition de symptômes (valeur médiane : 13 jours)⁸⁰</p> <p>→ faible risque, selon les auteurs, de vrais malades classés à tort comme des faux positifs à cause d'un prélèvement tardif (IgM positifs mais virémie négative).</p>

⁷³ L'article présente des ambiguïtés quant au « statut » de ces 18 patients. Il n'est pas clair s'il s'agit des patients en suspicion de l'hépatite E ou des cas confirmés (au sens du centre de référence taiwanais, qui se base sur une recherche des IgM positive), les deux désignations étant retrouvées dans l'article. Les auteurs précisent avoir inclus ces patients « afin d'augmenter le nombre d'échantillons PCR positifs ». Pour information, parmi ces 18 patients, il y en avait 6 avec une PCR positive.

⁷⁴ À noter que la sensibilité et la spécificité ont été calculées sur la totalité de l'effectif de l'étude (308 patients), alors que la VPP et la VPN ont été calculées à partir des résultats obtenus chez les 291 patients venant du pays entier (les 18 patients de l'hôpital de Taipei n'ont pas été pris en compte).

⁷⁵ En ce qui concerne les performances des IgM, la trousse avec la meilleure sensibilité (93 %) avait une spécificité de 88,4 %. La trousse avec la meilleure spécificité (95,6 %) avait en revanche une sensibilité de 66,7 %. À noter que seules les valeurs finales sont présentées dans l'article. Il n'est pas possible de vérifier l'exactitude des calculs de ces paramètres.

⁷⁶ À noter que les VPN trouvées pour les IgG sont tout de même assez proches des valeurs trouvées pour les IgM (cf. la colonne « principaux résultats »).

⁷⁷ A noter que la spécificité d'une utilisation conjointe des IgM et des IgG ainsi calculée est inférieure à celle des troupes IgM utilisées seules.

⁷⁸ Par la RT-PCR dans le sang ou dans les selles, ou par une ré-analyse des IgM complétée par une recherche des IgG, en suivant l'ordre annoncé jusqu'à l'obtention d'un résultat positif.

⁷⁹ Par une recherche des IgM avec une autre trousse, et ensuite en reprenant la même séquence que celle pour la confirmation d'un cas positif, jusqu'à l'obtention d'un résultat positif.

Tableau 9. Diagnostic d'une infection chronique et suivi virologique chez les patients immunodéprimés - Principales conclusions des publications analysées.

Publication	Pays, année	Champ/spécificité	Information ou recommandations principales	Grade associé	Références associées
<i>Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations</i> <i>European Conference on Infections in Leukaemia</i> , 2016 (71)	Consensus européen, 2016	Prise en charge des hépatites virales / Patients atteints de cancers hématologiques et transplantés de cellules souches	Diagnostic du VHE : recherche de l'ARN viral	A III (recommandation forte ; basée sur avis d'experts ou études descriptives).	Cf. ci-dessous
			La recherche de l'ARN doit être préférée pour diagnostiquer une infection au VHE, car les tests sérologiques ont une sensibilité et spécificité variables.	Énoncé dans le texte	Kamar, 2008 (61)
<i>Hepatitis E in children: position paper</i> <i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i> , 2016 (39)	Consensus européen, 2016	Prise en charge de l'hépatite E, population pédiatrique	La clairance du VHE devrait être surveillée par la PCR une fois par mois pendant la durée du traitement, puis pendant trois mois après son arrêt. Si la clairance dans le sérum ou dans les selles n'est pas atteinte au bout de trois mois, un traitement plus long pourrait être nécessaire.	Aucun ⁶⁵	NA
			L'excrétion fécale du virus de l'hépatite E chez les patients immunodéprimés peut persister jusqu'à deux ans (ou plus) après le diagnostic. La recherche de l'ARN VHE dans les selles est donc utile pour dépister les porteurs chroniques asymptomatiques du VHE.	Énoncé dans le texte	Hoerning, 2012 (65) ⁸¹
<i>Public health operational guidelines for hepatitis E</i> <i>Public Health England</i> , 2015 (35)	Angleterre, 2015	Prise en charge de l'hépatite E en général	Une infection chronique est confirmée par une recherche ARN VHE positive pendant au moins trois mois (avec ou sans anticorps détectés).	Aucun	Aucune
			La surveillance de la charge virale dans le plasma peut indiquer une thérapie réussie. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce qu'il y ait clearance du virus dans les selles afin d'éviter une rechute après l'arrêt de traitement.		Aucune

⁸⁰ Cette période concorde théoriquement avec la période de virémie.

⁸¹ Étude de prévalence du VHE chez les enfants transplantés rénaux ou hépatiques dans un centre. Quatre enfants au total (sur 124) ont été IgG positifs, dont un seul ARN positif (confirmant l'énoncé de la RBP).

Publication	Pays, année	Champ/spécificité	Information ou recommandations principales	Grade associé	Références associées
Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Morlat, 2014 (14)	France, 2014	Patients VIH	Le diagnostic de l'hépatite E repose sur les tests sérologiques (IgM anti-VHE lors de la phase aiguë) et sur la recherche du génome viral (ARN VHE) dans le plasma et/ou les selles , cette analyse pouvant être particulièrement utile en cas d'immunodépression du fait d'une mauvaise performance des tests sérologiques dans cette situation.	Énoncé dans le texte	Aucune
<i>Guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV</i> <i>British HIV Association, 2013</i> (15)	Royaume-Uni, 2013	Patients adultes VIH	Il est suggéré de traiter les patients avec une infection chronique au VHE confirmée (par une recherche d'ARN positive pendant plus de six mois) avec une thérapie antirétrovirale optimisée afin de restaurer l'immunité anti-VHE naturelle. Il est suggéré de poursuivre le traitement avec de la ribavirine orale chez les patients chez qui la PCR VHE reste positive.	2C (méthode GRADE)	Neukam, 2013 (84) ⁸² Sagnelli, 2013 (85) ⁸³
<i>Viral hepatitis in solid organ transplantation</i> <i>American Society of Transplantation, 2013</i> (74)	États-Unis, 2013	Patients transplantés d'organes solides	Le diagnostic et le traitement d'une infection chronique au VHE chez les receveurs de greffes peut être difficile. Le diagnostic est limité par le manque de tests commercialisés de recherche de l'ARN du VHE et la fiabilité des tests de recherche des IgM anti-VHE, qui peuvent être insensibles. Il est donc conseillé d'effectuer à la fois les tests sérologiques et la PCR si le diagnostic est considéré (c'est-à-dire en cas d'hépatite non-expliquée).	Énoncé dans le texte	Drobeniuc, 2010 (50)

⁸² Rapport de deux cas.

⁸³ Les patients avec une hépatite E ont été exclus de cette étude. Il s'agit peut-être d'une erreur de référencement.

3.2 Recueil de la position argumentée des professionnels de santé

Six organisations professionnelles (OP) ont été sollicitées par la HAS. Le Centre national de référence des virus des hépatites à transmission entérique (VHA, VHE) a été consulté en audition ; les cinq organisations professionnelles suivantes l'ont été par une consultation à distance :

- le Conseil national professionnel d'infectiologie (Fédération française d'infectiologie) (CNP-FFI) ;
- le Conseil national professionnel d'hématologie (CNP-H) ;
- la Société francophone de transplantation (SFT) ;
- le Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière (CNP-BAIHH) ;
- le Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP-HGE).

Tous les organismes sollicités ont répondu.

Les éléments de réponse apportés par l'ensemble des parties prenantes sur les questions de cette évaluation sont synthétisés ci-dessous. Les réponses *ad integrum* sont présentées en Annexe 5 à 11 de cet argumentaire.

Place de la recherche du VHE devant une suspicion d'hépatite d'origine virale

Pour cinq OP sur six, la recherche de l'hépatite E doit être réalisée en première intention, indépendamment du statut immunocompétent/immunodéprimé. Quatre OP sur cinq précisent que cette position se fonde sur la prévalence supposée importante de l'infection à VHE en France.

Le CNP-H en revanche considère qu'il n'y a pas à ce jour de données suffisantes et de recommandations concordantes pour pouvoir répondre à cette question.

Diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents

Pour cinq OP sur six, la sérologie est le seul examen à effectuer (2/5) ou qui suffit pour poser le diagnostic dans la majorité des cas, sauf exceptions (3/5). Tous les cinq sont d'accord sur l'isotype à rechercher (IgM). Quatre précisent la technique (EIA).

Parmi les exceptions, les trois OP citent les patients avec les manifestations extra-hépatiques ou des hépatites fulminantes, qui nécessitent un traitement et un recours éventuel à la transplantation. Dans cette situation, un recours à la recherche de l'ARN par TAAN est nécessaire selon ces trois OP ; en association (1/3) ou après les tests sérologiques (1/3)⁸⁴. Deux précisent la technique : la RT-PCR.

Le CNP-H en revanche considère qu'il n'y a pas à ce jour de données suffisantes pour valider une stratégie basée sur la sérologie IgM seule.

Diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunodéprimés

Pour trois OP sur six, c'est la recherche de l'ARN par TAAN dans le sang qui est indiquée. L'une précise la technique : la RT-PCR. Deux citent la recommandation d'ECIL-5 (71) en appui.

En revanche, selon trois autres OP, le diagnostic repose sur une utilisation des tests sérologiques et des TAAN dans le sang. Selon deux OP, les deux examens sont nécessaires, selon le troisième, les TAAN sont à effectuer en cas de résultats négatifs pour les tests sérologiques. En ce qui concerne les isotopes à rechercher, deux OP préconisent les IgM, et une les IgM et les IgG.

⁸⁴ Le troisième OP ne précise pas la séquence.

Diagnostic et suivi d'une infection chronique

Tous les OP sont d'accord sur l'utilisation des TAAN dans les deux indications. Deux précisent la technique (RT-PCR⁸⁵).

La durée de virémie permettant de poser le diagnostic est d'au moins trois mois, sauf pour le CNP-H, qui ne conclut pas.

Pour le diagnostic, cette mesure est à effectuer dans le sang (6/6) et/ou dans les selles (2/6).

Pour le suivi, la mesure est à effectuer dans le sang et les selles (6/6). Trois OP rappellent que l'élimination complète du virus de l'organisme (arrêt du traitement) devrait être vérifiée en recherchant le virus dans les selles.

Diagnostic d'une infection ancienne

Tous les OP rappellent que la présence d'IgG est le signe d'une infection ancienne. Cependant, cinq sur six ne voient pas d'utilité clinique de ce résultat aujourd'hui, notamment en raison de connaissances insuffisantes sur le titre protecteur ou la durée de l'immunité.

⁸⁵ TMA en cours de validation.

Conclusion

Ces conclusions de la HAS sont fondées sur la littérature synthétique analysée (deux revues systématiques et douze recommandations de bonne pratique), ainsi que sur la position des six organismes professionnels interrogés. Il est à noter que les publications de la littérature synthétique analysées s'appuient soit sur des études de très faible niveau de preuve, soit ne précisent pas de références ; elles sont de plus parfois divergentes entre elles sur les différents points de l'évaluation. Les six organismes professionnels (OP) interrogés ont répondu ; leurs positions sont globalement moins divergentes entre elles.

Au final, il ressort de cette analyse :

- 1) **En ce qui concerne le diagnostic d'une infection aiguë chez les personnes immunocompétentes**, l'ensemble des données recueillies (littérature et OP) va dans le sens de la demande qui vise à inscrire comme outil diagnostic de cette situation la recherche des IgM sériques anti-VHE, et ce avec une technique immunoenzymatique (EIA).

Cependant, les données de la littérature sont divergentes quant au fait de savoir si cette recherche peut suffire à elle seule ou si elle doit être complétée par d'autres examens (recherche des IgG et recherche de l'ARN). Les OP sont majoritairement en faveur de l'utilisation seule des IgM. Pour la moitié d'entre eux, la recherche de l'ARN a aussi sa place dans cette situation, en cas de manifestations graves. Par contre, aucun ne retient la recherche des IgG.

On note donc l'absence de consensus sur la stratégie diagnostique d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents.

- 2) **En ce qui concerne le diagnostic d'une infection aiguë chez les personnes immunodéprimées**, l'ensemble des données recueillies (littérature et OP) va dans le sens d'une recherche de l'ARN du VHE, et ce par la technique de RT-PCR.

La demande plaçait cette recherche d'ARN après une recherche négative des IgM, ce qui n'est jamais retrouvé dans la littérature, ni dans aucune des positions - sauf une - des OP. A noter que deux autres OP considèrent que la recherche des IgM, voire des IgG, a sa place dans ce contexte, mais plutôt de manière simultanée.

- 3) **En ce qui concerne le diagnostic et le suivi d'une infection chronique**, la totalité des OP et la littérature dans sa très grande majorité considèrent que l'examen à réaliser est la recherche de l'ARN, aussi bien pour le diagnostic que pour le suivi, ce qui rejoint la demande.
- 4) **En ce qui concerne le diagnostic d'une infection ancienne**, aucune des recommandations de bonne pratique n'aborde cette situation. Les revues systématiques et les OP considèrent que la recherche des IgG est l'examen permettant de poser ce diagnostic mais les OP signalent très majoritairement que cet examen n'a pas d'utilité actuellement dans la prise en charge du patient.
- 5) **En ce qui concerne la place de la recherche d'une infection à VHE par rapport à la recherche des autres virus hépatiques**, toutes les recommandations de bonne pratique, sauf une, considèrent que cette recherche du VHE doit avoir lieu dans un second temps, contrairement à la majorité des organismes professionnels qui s'appuient sur la prévalence supposée du VHE en France.
- 6) **En ce qui concerne les prélèvements à effectuer pour rechercher l'ARN**, la littérature et les OP se rejoignent pour estimer que cet examen est réalisé principalement sur un prélèvement sanguin pour le diagnostic, et pour le suivi du traitement, sur prélèvement sanguin et sur les selles. Quant à la **durée de l'excrétion virale permettant de poser le diagnostic d'une infection chronique**, la majorité des OP considèrent que trois mois sont suffisants. En revanche, les données de la littérature synthétique mentionnent plutôt six mois.

Sur cette base, la HAS conclut que :

- 1) a) La recherche de l'ARN du VHE, en substance par RT-PCR actuellement, trouve sa place dans la prise en charge des patients immunodéprimés dans les indications proposées par le demandeur, à savoir : le diagnostic d'une infection aiguë, le diagnostic d'une infection chronique, et la surveillance thérapeutique.

Pour le diagnostic, cet examen est réalisé principalement sur un prélèvement sanguin ; pour le suivi du traitement, il est réalisé sur prélèvement sanguin et sur les selles. Dans le cas d'une infection chronique, une confirmation de la persistance virale est réalisée jusqu'à six mois.

b) Pour le diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents, la détection de l'ARN du VHE peut être réalisée dans le cas de manifestations graves d'hépatite aiguë, avec une suspicion d'infection à VHE.

- 2) a) La recherche des IgM sériques anti-VHE, par une technique EIA, trouve sa place dans le diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents, ce qui va dans le sens de la demande.

b) Sur la base de l'opinion de certains organismes professionnels, cette recherche a sa place aussi dans le diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunodéprimés.

- 3) Sur la base de l'opinion quasi-unanime des organismes professionnels, la recherche du VHE et celle des autres virus hépatiques peuvent avoir lieu concomitamment en cas de suspicion d'hépatite virale.

Enfin, la recherche des IgG anti-VHE pour détecter une infection ancienne ne peut être retenue car aucune des données recueillies ne renseigne son utilité clinique. De même, en ce qui concerne l'utilisation de cette recherche dans le cadre d'une infection aiguë, les données recueillies sont trop ténues pour la préconiser dans cette indication.

Annexe 1. Recherche documentaire

Stratégie de recherche dans la base de données bibliographiques *Medline*

Type d'étude / Sujet Termes utilisés		Période de recherche	Nombre de références trouvées
Recommandations, Conférences de consensus		01/2011 - 06/2017	10
Etape 1	(hepatitis E OR HEV)/ti,ab OR (Hepatitis E OR Hepatitis E virus)/de		
AND			
Etape 2	(guidance OR guideline*)/ti OR guideline/type OR health planning guidelines/de OR (practice guideline OR Consensus Development Conference, NIH OR Consensus Development Conference)/type OR (consensus OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti		
Meta-analyses, Revues systématiques		01/2011 - 06/2017	25
Etape 1			
AND			
Etape 3	(meta analysis OR meta analyses OR metaanalys* OR meta-analys*)/ti,ab OR meta-analysis/type OR (systematic literature review* OR systematic literature search* OR systematic overview* OR systematic review* OR systematical literature review* OR systematical overview* OR systematical review* OR systematically review* OR systematically search* OR systematically research*)/ti,ab OR (Cochrane Database Syst Rev OR Health Technol Assess)/source		

Liste des sites internet consultés

- Agence de la biomédecine
- Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux (ANAP)
- Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)
- Annales de biologie clinique
- Association nationale pour la formation permanente du personnel hospitalier (ANFH)
- Centre national de l'expertise hospitalière (CNEH)
- Centre national de référence VHA VHE (CNRVHA-VHE)
- Centre régional d'information et de prévention du sida Provence-Alpes Côte-d'Azur (CRIPS PACA)
- Centre régional d'information et de prévention du sida Provence Ile-de-France (CRIPS Ile-de-France)
- Collège national de biochimie des hôpitaux (CNBH)
- Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT)
- Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS)
- Gastroentérologie clinique et biologique
- Haut conseil de la santé publique (HCSP)
- Haute Autorité de santé (HAS)
- Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). Expertise Collective
- Société de pathologie exotique (SPE)
- Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)

- Société française de biologie clinique (SFBC)
 - Société française de médecine générale (SFMG)
 - Société française d'hépatologie (AFEF)
 - Société francophone de transplantation (SFT)
 - Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE)
 - Vidal recos
-
- *Adelaide Health Technology Assessment*
 - *Agence Santé Publique Canada*
 - *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Sanitarias de Andalucía*
 - *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya*
 - *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*
 - *Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali*
 - *American Academy of HIV Medicine (AAHIVM)*
 - *American Association for Clinical Chemistry (AACC)*
 - *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*
 - *American Board of Clinical Chemistry (ABCC)*
 - *American College of Gastroenterology*
 - *American Gastroenterological Association (AGA)*
 - *American Liver Foundation (ALF)*
 - *American Society of Transplantation (AST)*
 - *American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH)*
 - *Asian and Pacific Federation of Clinical Biochemistry (APFCB)*
 - *Asian Pacific Association for the Study of Liver (APASL)*
 - *Asia-Pacific Society of Clinical Microbiology and Infection (APSCMI)*
 - *Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine (ACB)*
 - *Association of Medical Microbiology and Infectious Disease (AMMI)*
 - *Australasian Association of Clinical Biochemists (AACB)*
 - *Australasian College of Tropical Medicine (ACTM)*
 - *Australasian Hepatology Association (AHA)*
 - *Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM)*
 - *Australian and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN)*
 - *Australian Council on Healthcare Standards*
 - *Australian Federation of AIDS Organisations (AFAO)*
 - *Australian Primary Health Care Research Institute*
 - *Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical (ASERNIP)*
 - *Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia*
 - *Blue Cross Blue Shield Association (BCBS)*
 - *BMJ Clinical Evidence*
 - *British Association for Sexual Health & HIV (BASHH)*
 - *British Association for the Study of the Liver (BASL)*
 - *British HIV Association (BHIVA)*
 - *British Infection Association (BIA)*
 - *British Liver Trust*
 - *British Society of Gastroenterology (BSG)*
 - *British Transplantation Society (BTS)*
 - *California Technology Assessment Forum (CTAF)*
 - *Canadian Academy of Clinical Biochemistry (CSCC)*
 - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
 - *Canadian AIDS Society (CASL)*
 - *Canadian AIDS Treatment Information Exchange (CATIE)*

- *Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (CACMID)*
- *Canadian Association for the Study of the Liver (CASL)*
- *Canadian Association of Gastroenterology (CAG)*
- *Canadian Foundation for AIDS Research (CANFAR)*
- *Canadian Foundation for Infectious Diseases (CFID)*
- *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*
- *Canadian Liver Foundation (CLF)*
- *Canadian Society for Medical Laboratory Science (CSMLS)*
- *Canadian Society for Molecular Biosciences (CSMB)*
- *Canadian Society of Clinical Chemists (CSCC)*
- *Canadian Society of Microbiologists (CSM)*
- *Centers for disease control and prevention (CDC)*
- *Centers for Medicare & Medicaid Services*
- *Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)*
- *Centre for Clinical Effectiveness*
- *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*
- *Clinical Laboratory Management Association (CLMA)*
- *College of American Pathologists (CAP)*
- *College of Physicians and Surgeons of Alberta*
- *College voor Zorgverzekeringen*
- *Danish Health Authority*
- *Department of Health (DoH)*
- *Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)*
- *European Association for the study of the Liver (EASL)*
- *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*
- *European Commission. Joint Research Centre*
- *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFCC)*
- *European Observatory on Health Systems and Policies*
- *European Society for Organ Transplantation (ESOT)*
- *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*
- *Finnish Office for Health Technology Assessment (FinOHTA)*
- *Gastroenterological Society of Australia (GSA)*
- *Guidelines & Audit Implementation Network (GAIN)*
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee British Columbia*
- *Health and Safety Executive Horizon Scanning*
- *Health Information and Quality Authority*
- *Health Policy Advisory Committee on Technology (HealthPACT)*
- *Health Protection Agency*
- *Health Services Assessment Collaboration*
- *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*
- *Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)*
- *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)*
- *Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)*
- *Instituto de Salud Carlos III Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*
- *International Federation for Tropical Medicine (IFTM)*
- *International Society for Infectious Diseases (ISID)*
- *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)*
- *Laboratoire de santé publique du Québec*
- *Liver International*
- *Ludwig Boltzmann Institut*
- *Medical Foundation for HIV and Sexual Health (MEDFASH)*

- *Medical Services Advisory Committee (MSAC)*
- *Michigan Quality Improvement Consortium*
- *Ministero della salute*
- *Ministry of Health Malaysia. Health Technology Assessment Section*
- *National Academy of Clinical Biochemistry (NACB)*
- *National AIDS Trust*
- *National Audit Office*
- *National Electronic Library on Infection (NELI)*
- *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*
- *National Health Services (NHS)*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *National Institute for Health Research (NIHR)*
- *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)*
- *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)*
- *National Institutes of Health (NIH)*
- *NCBI Bookshelf*
- *New York State Department of Health AIDS Institute (NYSDHAI)*
- *New Zealand Guidelines group*
- *New Zealand Health technology Assessment*
- *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*
- *Office fédéral de la santé publique*
- *Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)*
- *Osservatorio Buone Pratiche*
- *Portail Canadien des pratiques exemplaires*
- *Regional Office for Europe. World Health Organization. Health Evidence Network*
- *Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)*
- *Royal College of General Practitioners (RCGP)*
- *Royal College of Physicians (RCP)*
- *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (RSTMH)*
- *Santé Canada*
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*
- *Servicio Vasco de Salud Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*
- *Singapore Ministry of Health*
- *Sistema Nazionale Linee Guida*
- *Société québécoise de biologie clinique (SQBC)*
- *Société scientifique de médecine générale (SSMG)*
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*
- *Swiss Medical Board*
- *The Health Council of the Netherlands*
- *The Netherlands Organisation for Health Research and Development*
- *Toward Optimized Practice Alberta Doctors Alberta Medical Association*
- *Transplantation Society of Australia and New Zealand (TSANZ)*
- *United Network for Organ Sharing (UNOS)*
- *University of Michigan Health System*
- *US Department of Veterans Affairs*
- *World Gastroenterology Organisation (WGO)*
- *World Health Organization (OMS)*

Annexe 2. Listes des tableaux et figures

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire.	15
Tableau 2. Diagnostic d'une infection aiguë - Principales conclusions et énoncés des publications analysées avec la description des références associées.....	23
Tableau 3. Diagnostic d'une infection chronique et suivi virologique chez les patients immunodéprimés - Principales conclusions des publications analysées.....	31
Tableau 4. Diagnostic d'une infection ancienne.....	32
Tableau 5. RBP sélectionnées et analysées.....	33
Tableau 6. Place des tests de recherche de l'hépatite E devant un tableau d'hépatite aiguë ou chronique - Principales conclusions des publications analysées.....	40
Tableau 7. Diagnostic d'une hépatite E aiguë - Principales conclusions des publications analysées.....	44
Tableau 8. Description des références associées aux conclusions et énoncés concernant le diagnostic d'une infection aiguë.....	48
Tableau 9. Diagnostic d'une infection chronique et suivi virologique chez les patients immunodéprimés - Principales conclusions des publications analysées.....	49
Tableau 10. Méthode d'élaboration des RBP analysées.....	60
Tableau 11. Méthode d'élaboration des RS analysées.....	64
Figure 1. Évolution des paramètres biologiques lors de l'infection par le VHE d'après Izopet <i>et al.</i> , 2015 (22).....	11
Figure 2. <i>Flow chart</i> résumant le processus de sélection des références bibliographiques.....	18

Annexe 3. Qualité méthodologique des publications incluses

Tableau 10. Méthode d'élaboration des RBP analysées.

Publication	Pays, année	Champ/spécificité	Méthode d'élaboration	Détails sur la recherche de la littérature	Liens d'intérêts des auteurs
<i>Guidelines for the diagnosis and management of acute liver failure</i> American Gastroenterological Association Institute, 2017 (69)	États-Unis, 2017	Prise en charge de l'insuffisance hépatique aiguë.	Revue de la littérature et consensus d'experts. Méthode GRADE appliquée.	Recherche sur <i>Medline</i> , <i>Embase</i> et <i>Cochrane Library</i> jusqu'à novembre 2015 . Mots clés non fournis.	Déclarés (pas de précision sur l'existence d'éventuels conflits d'intérêts).
<i>Clinical Guideline: evaluation of abnormal liver chemistries</i> American College of Gastroenterology, 2017 (70)	États-Unis, 2017	Conduite en cas de tests hépatiques anormaux.	Revue de la littérature et consensus d'experts. Niveau de preuve et force des recommandations présentés de manière descriptive, pas avec un grade associé. Méthode GRADE utilisée.	Recherche sur <i>Medline</i> et <i>Embase</i> . Pas de précision sur la période de recherche ni les mots clés.	Déclarés, pas de conflit d'intérêts.
<i>Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations</i> European Conference on Infections in Leukaemia, 2016 (71)	Consensus européen, 2016	Prise en charge des hépatites virales / Patients atteints de cancers hématologiques et transplantés de cellules souches	Revue de la littérature et consensus d'experts. Recommandations assorties d'une gradation.	Recherche sur <i>PubMed</i> et <i>Web of Science</i> jusqu'en janvier 2016 . Mots clés fournis.	Déclarés, pas de conflit d'intérêts.

Publication	Pays, année	Champ/spécificité	Méthode d'élaboration	Détails sur la recherche de la littérature	Liens d'intérêts des auteurs
<i>Hepatitis E in children: position paper</i> <i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2016 (39)</i>	Consensus européen, 2016	Prise en charge de l'hépatite E, population pédiatrique.	Revue de la littérature et consensus d'experts. Pas de gradation (justifiée par l'absence d'essais contrôlés randomisés et la pauvreté de la littérature sur le VHE dans la population pédiatrique).	Recherche de la littérature <u>principalement pédiatrique</u> sur <i>PubMed</i> jusqu'en janvier 2016. Mots clés fournis.	Déclarés, pas de conflit d'intérêts.
<i>Public health operational guidelines for hepatitis E</i> <i>Public Health England, 2015 (35)</i>	Angleterre, 2015	Prise en charge de l'hépatite E en général.	Avis d'experts et « observations scientifiques » antérieures. Pas de gradation.	Pas de précision si une recherche systématique de la littérature a été effectuée.	Pas précisés.
Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Morlat, 2014 (14)	France, 2014	Patients VIH.	Travail du groupe d'experts et des commissions thématiques. La plupart des recommandations assorties d'une gradation.	Pas de précision si une recherche systématique de la littérature a été effectuée.	Déclarés, pas de conflit d'intérêts.
<i>UK standards for microbiology investigations. Acute infective hepatitis</i> <i>Public Health England, 2014 (72)</i>	Royaume-Uni, 2014	Démarche diagnostique devant une hépatite aiguë virale.	Basée sur les preuves disponibles ou les bonnes pratiques (lorsque les preuves ne sont pas disponibles), et le consensus d'experts. Consultation publique incluse dans le processus de développement. Pas de gradation.	Pas de précision si une recherche systématique de la littérature a été effectuée.	Pas précisés.

Publication	Pays, année	Champ/spécificité	Méthode d'élaboration	Détails sur la recherche de la littérature	Liens d'intérêts des auteurs
<p><i>Serological testing for suspected viral hepatitis.</i> <i>Clinical practice guideline</i> <i>Toward Optimized Practice, 2014 (73)</i></p>	Canada, (Alberta), 2014 ⁸⁶	Démarche diagnostique devant une suspicion d'hépatite virale aiguë ou chronique (à l'exclusion des situations d'épidémie et du dépistage prénatal systématique des femmes enceintes)	Revue de la littérature et avis d'experts (biologistes, infectiologues, gastro-entérologistes et médecins généralistes). Pas de gradation.	Pas de détails dans la RBP elle-même. Le développement est censé suivre la méthode générale de l'organisation qui prévoit une recherche systématique des RBP, revues systématiques, essais cliniques etc. sur <i>PubMed</i> , <i>Guideline Clearinghouses</i> et sources de littérature grise (sans plus de précision).	Déclarés (pas de précision sur l'existence d'éventuels conflits d'intérêts).
<p><i>Guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV</i> <i>British HIV Association, 2013 (15)</i></p>	Royaume-Uni, 2013	Patients adultes VIH.	Revue de la littérature, avis d'experts, implication des patients. Méthode GRADE appliquée.	Recherche sur <i>Medline</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane Library</i> jusqu'en novembre 2012 . Mots clés fournis.	Déclarés, certains auteurs avec des liens d'intérêts.
<p><i>Viral hepatitis in solid organ transplantation</i> <i>American Society of Transplantation, 2013 (74)</i></p>	États-Unis, 2013	Patients transplantés d'organes solides.	Revue de la littérature et avis d'experts. Recommandations assorties d'une gradation.	Pas de précision si une recherche systématique de la littérature a été effectuée.	Déclarés, pas de conflit d'intérêts.
<p><i>Viral hepatitis testing</i> <i>Guidelines and Protocols Advisory Committee, 2012 (75)</i></p>	Canada, (Colombie britannique), 2012	Diagnostic biologique d'hépatite aiguë ou chronique chez les adultes (> 19 ans) dans les soins primaires .	Données scientifiques « actuelles ». Pas de gradation.	Pas de précision si une recherche systématique de la littérature a été effectuée.	Pas précisés.

⁸⁶ Mise à jour de la publication initiale de 2006.

Publication	Pays, année	Champ/spécificité	Méthode d'élaboration	Détails sur la recherche de la littérature	Liens d'intérêts des auteurs
<i>The management of acute liver failure</i> <i>American Association for the Study of Liver Diseases, 2011</i> (40)	États-Unis, 2011	Prise en charge de l'insuffisance hépatique aiguë.	Recherche de la littérature et avis d'experts. Grades associés dès que possible.	Recherche sur <i>Medline</i> . Pas de précision sur la période de recherche ni les mots clés.	Déclarés, certains auteurs avec des liens d'intérêts.

Tableau 11. Méthode d'élaboration des RS analysées.

Publication		Kamar <i>et al.</i> , 2012 (6)	Verghese <i>et al.</i> , 2014 (41)
Présentation de la méthode	Période de recherche	Janvier 1986 - Septembre 2011	1946 - Novembre 2013
	Filtre de recherche	Aucun	Langue (anglais)
	Sources de données et stratégie de recherche présentées	Oui	Oui
	Critères d'éligibilité des études définis, processus de sélection présenté	Non	Oui
	Sélection et extraction par au moins deux personnes	NR ⁸⁷	<i>a priori</i> non
	Qualité des études incluses évaluée et discutée	Non	Non (car « revue à visée descriptive »)
	Risque de biais discuté	Non	Non
	Liens d'intérêts des auteurs indiqués	Un auteur avec des liens d'intérêts.	Déclarés, pas de conflit d'intérêts.
Résultats	Résultats individuels d'études présentés	Non	Pas pour toutes les questions
	Synthèse des résultats par question d'évaluation présentée	Uniquement narratif	Uniquement narratif

⁸⁷ Non renseigné. Précisé uniquement que « tous les auteurs ont contribué de manière égale ».

Annexe 4. Liste des questions adressée au Centre national de référence (CNR) de l'hépatite E

I - Questions sur le contexte général de l'hépatite E en France

Nous avons débuté l'analyse de la littérature et certains points ne nous semblent pas encore complètement clairs. D'où les questions suivantes [1-8] :

1. Cas de femme enceinte : Selon la littérature internationale, les formes sévères d'hépatite E aiguë n'ont pas été décrites chez les femmes enceintes dans les pays industrialisés. Elles semblent être provoquées par les génotypes 1 et 2 uniquement (non présents en France).

Cependant, le Ministère de la santé classe les femmes enceintes parmi les personnes susceptibles de développer une forme grave dans sa fiche préventive sur l'hépatite E de 2011 (http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_Hepatite_E.pdf).

- a) Quelle est la position du CNR vis-à-vis de la gravité de l'infection dans cette population en France ?
- b) Les femmes voyageant dans une zone d'endémie du GT 1 ou 2 sont-elles à risque de développer une forme grave de l'infection ?

2. La population pédiatrique est-elle particulièrement à risque ? Y a-t-il des différences dans la prise en charge par rapport à la population adulte ?

NB : Deux publications synthétiques et spécifiques des enfants ont en effet été identifiées, d'où la question.

3. Modes de transmission : En France, y a-t-il des cas de transmission :

- a) (si oui à la question n°1) : mère-enfant ?
- b) par transfusion ?
- c) par greffon ?
- d) par voie hydrique (dans les pays industrialisés en général) ?
- e) autres modes particuliers ?

4. Si oui à 3b) et 3c), le virus (ou les anticorps) est-il (sont-ils) recherché(s) **avant** la transplantation/transfusion ?

5. Le risque d'infection est-il le même sur l'ensemble du territoire en France ?

6. Quelle est la gravité de l'infection aiguë et/ou chronique (en matière de mortalité notamment) pour la population générale et pour chacune des populations à risque en France :

- patients avec une maladie chronique du foie,
- femmes enceintes (si oui à la question n°1),
- patients transplantés,
- patients atteints du VIH,
- patients traités pour une hémopathie maligne,
- autres populations particulières.

7. Y a-t-il une différence dans la présentation clinique et biologique (en ce qui concerne la cytolyse hépatique) de la maladie entre la population immunocompétente et immunodéprimée ? Ou entre les différents génotypes ? Ou entre les différents types de maladie (asymptomatique, aiguë, chronique) ?

8. Les manifestations extra-hépatiques sont-elles spécifiques à un certain génotype du virus ? Quelle est l'incidence de leur apparition en France ?

II - Questions sur les examens de biologie médicale pour le diagnostic et le suivi de l'hépatite E

Infection aiguë

1. Selon le CNR, quelle est la place de la recherche de l'hépatite E (par rapport aux autres virus) devant une suspicion d'hépatite aiguë ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

À noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apparaît pas convergente sur ce point (certaines recommandations préconisent de rechercher le VHE en même temps que les autres virus hépatiques ; d'autres après ces recherches si elles sont négatives).

2. Selon le CNR, quels sont les examens à réaliser (et avec quelles techniques) aujourd'hui en pratique en France dans le cadre du diagnostic d'une infection **aiguë** à l'hépatite E :

a) chez les patients immunocompétents ?

b) chez les patients immunodéprimés ?

Si plusieurs examens sont à effectuer, le CNR pourrait-il préciser leur séquence (diagnostic initial ; confirmation de résultats) ? Dans quels cas la confirmation doit-elle être réalisée ?

À noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature apparaît contradictoire quant aux examens (les anticorps à rechercher et le recours à la PCR) à réaliser dans cette indication (hépatite aiguë chez les immunocompétents et les immunodéprimés).

3. Parmi les examens et méthodes mentionnées dans la littérature, le CNR pourrait-il notamment préciser si les techniques suivantes font partie de la pratique évoquée dans la question 2, et si oui, à quelles fins (diagnostic initial ou confirmation de résultats) ?

- la recherche des anticorps par *Western blot*,
- le test de l'avidité des IgG,
- la recherche de l'antigène VHE par ELISA,
- la recherche des particules virales dans les selles par l'immunomicroscopie électronique,
- culture cellulaire.

4. En lien avec la question 2a : L'algorithme proposé dans la demande prévoit, pour les patients immunocompétents, une confirmation du résultat positif de la recherche des IgM par la mise en évidence de l'ARN du VHE par PCR. Cette indication de la PCR devrait-elle aussi figurer parmi celles de la proposition d'inscription à la NABM ?

5. En lien avec les questions 2 et 4 : il est précisé dans les indications de la PCR à inscrire « mise en évidence d'une répllication virale en cas de cytolysse **aiguë inexpliquée** ». Que signifie précisément la cytolysse « inexpliquée » : résultats IgM négatifs ? Recherche d'autres virus négative ?

Est-ce valable pour les deux populations (immunocompétents, immunodéprimés) ou uniquement pour les immunodéprimés ?

Pour rappel, l'algorithme proposé dans la demande ne prévoit pas de PCR en cas de résultats IgM négatifs chez les patients immunocompétents.

6. Étant donné les meilleures performances de la PCR évoquées dans la littérature, pourquoi la recherche des IgM est-elle indiquée comme examen de première intention pour le diagnostic d'une infection aiguë, même en période de virémie (pour les deux situations : population immunocompétente et immunodéprimée) ?

Infection chronique

7. Selon le CNR, quels sont les principaux examens à réaliser (et avec quelles techniques) aujourd'hui en pratique en France dans le cadre du **diagnostic** d'une infection **chronique** à l'hépatite E ?

En cas de plusieurs examens à effectuer, le CNR pourrait-il préciser leur séquence (diagnostic initial ; confirmation de résultats) ?

8. La littérature n'est pas convergente quant à la durée de virémie après le pic de cytolysse qui permet de poser le diagnostic d'une infection chronique (3 mois ou 6 mois).

a) Quelle est la position du CNR ? La durée est-elle la même pour tous les patients immunodéprimés ?

b) Y a-t-il d'autres mesures effectuées ? À quel intervalle ?

9. Étant donné la gravité possible de l'infection chronique, et son caractère souvent asymptomatique, la recherche du VHE doit-elle être systématique dans la population immunodéprimée ?

Y-a-t-il des populations plus à risque que d'autres ? (une transplantation particulière par exemple) ?

Suivi du traitement

10. Selon le CNR, quels sont les principaux examens à réaliser (et avec quelles techniques) aujourd'hui en pratique en France dans le cadre du **suivi du traitement** d'une infection **chronique** à l'hépatite E ?

11. À quel intervalle les mesures sont-elles réalisées :

a) lors de l'allègement d'immunosuppression ?

b) lors du traitement par la ribavirine ?

12. À la connaissance du CNR, la PCR est-elle utilisée pour suivre l'efficacité du traitement d'une infection **aiguë** chez les patients immunocompétents (pour les rares cas où cette infection est traitée) (ce n'est pas précisé dans la liste des indications de la demande de la CNAMTS) ? Si oui, à quel intervalle ?

13. La littérature n'est pas convergente sur la question de traitement (oui ou non) d'une infection **aiguë** chez les patients immunodéprimés ? Quelle est la position du CNR ? En cas de traitement, la PCR est-elle utilisée pour suivre son efficacité ? Si oui, à quel intervalle ?

Détermination de l'immunité ancienne

14. Selon le CNR, quels sont les principaux examens à réaliser (et avec quelles techniques) aujourd'hui en pratique en France dans la détermination d'une immunité ancienne à l'hépatite E ?

15. Dans quels cas est-on amené à rechercher une immunité ancienne ? Dans quels buts ?

Questions techniques sur les tests diagnostiques

16. Pour toutes les indications mentionnées de la PCR, faut-il inscrire la charge virale (PCR quantitative) ou la PCR qualitative (par exemple pour le diagnostic) ? Pour rappel, la demande mentionne « la charge virale » uniquement.

17. Pour toutes les indications mentionnées de la PCR, quels sont les prélèvements à utiliser (sang, selles) ?

18. A la connaissance du CNR, combien de laboratoires réalisent la PCR du VHE en France ?

- De quel secteur viennent les demandes d'analyse ?
- Tous les résultats sont-ils confirmés par un laboratoire « expert » (le CNR) ?

19. A la connaissance du CNR, les kits utilisés dans les laboratoires en France sont des kits maison ou ceux avec le marquage CE (Ceeram, Altona) ?

20. Les kits de PCR utilisés permettent-ils de détecter les quatre génotypes ?

21. La littérature fait état d'une grande variabilité dans les performances des kits de recherche ELISA ou EIA des IgG ou IgM. Selon le CNR, qu'en est-il de cette variabilité en 2016, en particulier en France ?

III - Autres questions

1. Y a-t-il de travaux en cours sur le diagnostic ou le suivi du traitement de l'hépatite E au CNR ?
2. Y a-t-il des recommandations de bonne pratique en cours de publication ou d'élaboration ?
3. Le CNR voit-il d'autres points à aborder ?

Annexe 5. Compte-rendu de l'audition du Centre national de référence (CNR) de l'hépatite E

Type de réunion : Audition de partie prenante - Centre national de référence VHE

Titre : Actualisation des actes de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) relatifs au diagnostic et au suivi de l'hépatite E

Date : 06/12/2016

Participants :

Pr Jacques IZOPET, directeur du CNR-VHE

Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service SEAP

Irena GUZINA, chef de projet SEAP

Cette audition s'inscrit dans le cadre de l'évaluation par la HAS des examens biologiques relatifs à l'hépatite E, suite à une demande de la CNAMTS d'actualisation de la NABM. Le CNR-VHE a été entendu en tant que partie prenante au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013, pour recueillir son point de vue sur les différents examens de biologie médicale visant à diagnostiquer et suivre une infection par le VHE.

L'objectif de l'audition était aussi de clarifier certains éléments de la demande d'évaluation, le CNR ayant participé à la préparation de la demande.

Contexte général de l'hépatite E en France

1. Rappel de l'histoire naturelle de l'infection par le VHE

La majorité des patients infectés ne développent pas de symptômes cliniques. Néanmoins, on constate au plan biologique une cytololyse et une élévation de transaminases dans le sang. L'infection se résout habituellement spontanément.

Des formes graves d'infection peuvent tout de même survenir chez certains patients immunocompétents à risque (cités ci-dessous), ainsi que chez les patients immunodéprimés. Chez les patients immunocompétents, il s'agit de formes graves d'infection aiguë. Les patients immunodéprimés quant à eux ne développent pas habituellement de formes graves d'infection aiguë mais sont en revanche à risque de développer une forme chronique de l'hépatite E.

2. Les formes graves et les populations à risque

► Formes graves d'infection aiguë (patients immunocompétents)

Le CNR rappelle que les populations à risque en France d'une forme grave d'infection aiguë sont les personnes avec une **maladie chronique sous-jacente du foie**. L'infection peut en effet provoquer une décompensation hépatique dans cette population. Le CNR explique qu'il est difficile de fournir une estimation précise du sur-risque de décompensation hépatique, faute de recherche systématique sur ce virus. Ce point semble être un sujet de controverse au niveau international, avec des études reportant des résultats contradictoires (absence de sur-risque ou bien une survenue d'une décompensation hépatique allant de 10 à 70 % de cas). À noter tout de même que l'incidence s'avère la plus élevée dans les pays où circulent

le génotype 1 ou 4 (tel que l'Inde pour le GT 1). En effet, d'après les connaissances actuelles, ces génotypes semblent être les plus virulents dans cette population.

Selon le CNR, les femmes enceintes en France ne sont pas susceptibles de développer une forme grave d'hépatite E aiguë, aucun cas n'ayant été décrit. Les génotypes présents dans les pays industrialisés (GT 3 et 4) semblent avoir un pouvoir pathogène plus faible que ceux présents dans les pays en voie de développement (GT 1 et 2), qui sont les seuls associés jusqu'à présent à des formes graves de maladie dans cette population. Les femmes enceintes voyageant en zones d'endémie des génotypes 1 ou 2 pourraient potentiellement développer une forme sévère en cas d'infection. Cependant, aucun cas de ce type n'a encore été documenté. À noter que la physiopathologie de la forme sévère de l'infection aiguë chez les femmes enceintes n'est pas encore entièrement connue. Outre l'infection par un génotype particulier du virus (GT 1 ou 2), des facteurs génétiques ou encore nutritionnels pourraient jouer un rôle dans le développement de la maladie.

De même, la population pédiatrique en France n'est pas plus à risque d'hépatite E que la population adulte. Par ailleurs, aucun cas de transmission d'infection materno-fœtale n'a été documenté dans les pays industrialisés (contrairement aux pays en voie de développement où des cas de transmission materno-fœtale ont été décrits, notamment lorsque l'infection prend une forme sévère ou a lieu au troisième trimestre de la grossesse).

► Infection chronique (patients immunodéprimés)

Selon le CNR, ce sont les patients **transplantés** ou **traités pour une hémopathie maligne**, qui sont le plus à risque de développer cette forme de maladie. Selon des études sur les patients transplantés (organe solide, quel qu'il soit, ou cellules souches hématopoïétiques), l'infection devient chronique dans 60 % de cas, avec un risque de développement rapide de cirrhose hépatique (plus qu'avec le VHC). Cette forme chronique n'est généralement pas précédée d'une forme aiguë symptomatique au plan clinique. De plus, la cytolyse peut être peu importante.

En ce qui concerne les patients atteints du VIH, ils semblent peu concernés par un passage à la chronicité, uniquement en cas d'une immunodépression importante. Les traitements antirétroviraux que les patients reçoivent semblent permettre une restauration immunitaire suffisante assurant l'élimination du VHE au stade aigu de l'infection. La séroprévalence dans cette population est d'ailleurs identique à celle de la population générale.

3. Les manifestations extra-hépatiques

Les troubles neurologiques sont les plus fréquents, tels que le syndrome de Parsonage-Turner, le syndrome Guillain Barré, des encéphalites et des méningites. Ils peuvent survenir aussi bien au cours d'infections aiguës que chroniques. Le CNR estime la fréquence de leur survenue à 16 %, d'après une étude nationale de tous les cas d'hépatite E répertoriés.

On note également l'existence de manifestations rénales ou encore pancréatiques, exceptionnelles et dont la causalité n'est pas certaine.

Les mécanismes associés à la survenue de tous ces troubles sont peu connus à l'heure actuelle.

4. Modes de transmission

Le CNR rappelle que la **transmission zoonotique** (par voie alimentaire avec la consommation de viande crue ou insuffisamment cuite, ou par contact direct avec des animaux contaminés) est le principal mode de transmission de ce virus.

La transmission du virus par **les produits sanguins labiles contaminés** semble fréquente également. Une recherche de ce virus (par la RT-PCR) est systématiquement effectuée en France pour certains types de plasma (plasmas sécurisés par mise en quarantaine ou traités

à l'amotosalen) lorsqu'ils sont destinés aux patients considérés à risque de forme grave d'infection (patients immunodéprimés par exemple). Il n'y a pas de cas documentés de transmission avec les produits sanguins stables (médicaments dérivés du sang), le virus étant probablement éliminé par des procédés de fabrication.

La transmission par un greffon infecté est aussi possible, mais seul un petit nombre de cas (2-3) a été documenté dans la littérature jusqu'à présent. À la connaissance du CNR, le VHE n'est pas recherché avant transplantation.

Enfin, le virus étant présent dans l'environnement, la transmission par voie hydrique ne peut pas être exclue, mais il est difficile de documenter et d'apprécier le risque inhérent à ce type de transmission. Le CNR rappelle des cas groupés d'infection par le VHE liés à la consommation d'eau courante documenté en Auvergne en 2015 (sept personnes infectées dont une décédée). D'après les conclusions de l'enquête⁸⁸, il semblerait qu'il s'agissait d'une source privée dont l'eau contaminée s'est retrouvée dans le réseau public.

5. Répartition géographique de l'infection

Des études sur les donneurs du sang montrent une hétérogénéité de la circulation du virus en France, dont les raisons ne sont pas encore entièrement connues (habitudes alimentaires, environnement etc.).

Beaucoup de cas restent non-détectés du fait de caractère asymptomatique de l'infection. Le CNR estime l'incidence d'infection à plus de 100 000 cas/an en France. Sur cette base, le CNR considère que l'infection par le VHE serait la plus fréquente des infections par des virus hépatiques en France.

Les examens de biologie médicale pour le diagnostic et le suivi de l'hépatite E

1. La place de la recherche de l'hépatite E (par rapport aux autres virus) devant une suspicion d'hépatite aiguë

Selon le CNR, ce virus doit être recherché au même titre que les autres virus hépatiques devant toute élévation de transaminases, lorsqu'on suspecte une origine virale, car le VHE est le facteur étiologique le plus fréquent des hépatites virales.

L'infection semble toujours sous-diagnostiquée dans certains pays industrialisés (tels que les États-Unis), probablement faute de disponibilité des tests diagnostiques performants en pratique courante. Pour cette raison, il se peut que l'importance de la recherche de ce virus soit sous-estimée dans certaines recommandations de bonne pratique provenant du continent américain. Pourtant, des études récentes de séroprévalence aux États-Unis rapportent des chiffres similaires à ceux retrouvés en Europe, où l'importance de ce virus est plus reconnue.

2. Examens diagnostiques d'une infection aiguë

Selon le CNR, le diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents repose sur la recherche des IgM anti-VHE par des méthodes immunoenzymatiques.

Le recours à la recherche de l'ARN viral pour confirmer le diagnostic (comme indiqué dans l'algorithme diagnostique joint à la demande d'évaluation) n'est pas nécessaire en routine. Ce test est à effectuer (par un laboratoire spécialisé) si on souhaite disposer de plus d'informations sur les caractéristiques virologiques (génotype) et l'origine de l'infection ; cette caractérisation n'entre pas en ligne de compte dans la prise en charge du patient.

⁸⁸ invs.santepubliquefrance.fr/.../rapport_cas_groupe_infections_virus_hepatite_E.pdf, consulté en décembre 2016.

En ce qui concerne la population immunodéprimée, le diagnostic d'une infection aiguë repose aussi, selon le CNR, sur la recherche des IgM anti-VHE par des méthodes immunoenzymatiques, car ces anticorps sont quand même présents chez 80 % de ces patients, malgré leur état d'immunodépression.

Ce premier examen doit être complété par la mise en évidence de l'ARN viral en cas de résultats négatifs, pour poser le diagnostic d'une infection aiguë chez les patients chez qui les anticorps ne se sont pas développés, mais qui sont tout de même infectés.

La mise en évidence de l'ARN viral est également effectuée en cas de résultats IgM positifs, pour connaître le statut viral au moment du diagnostic et initier le suivi virologique de ces patients pouvant développer une infection chronique.

À noter que la mise en évidence des IgM permet d'effectuer un diagnostic dans la phase tardive d'une infection aiguë évoluant favorablement (disparition de l'ARN viral du sang).

Cette position sur la recherche des IgM se fonde sur des résultats d'études qui ont montré une sensibilité élevée (99 % chez l'immunocompétent) et une bonne spécificité par rapport à la PCR (études menées par le CNR sur des échantillons PCR positifs (Abravanel *et al.* J Clin Virol 2013 ; Pas *et al.* J Clin Virol 2013)). Par ailleurs, les IgM persistent dans le sang plus longtemps que l'ARN. Enfin, le faible coût de ces tests et leur grande disponibilité en font l'examen diagnostique de première ligne.

Ce constat est valable pour la recherche des IgM uniquement, la recherche des IgG anti-VHE n'apporte pas de valeur ajoutée pour le diagnostic en phase aiguë.

En ce qui concerne les autres tests diagnostiques évoqués dans la littérature, le CNR considère que :

- la recherche de l'antigène VHE par ELISA est un test qui est encore en cours de validation. Il pourrait à l'avenir constituer un test intéressant car ses performances semblent se rapprocher de celles de la PCR et car la charge de l'antigène VHE semble prédictive du risque de passage à la chronicité chez les patients immunodéprimés. À titre de comparaison, la charge virale mesurée par la PCR (pratique actuelle) ne permet pas de déterminer ce risque ;
- la recherche des anticorps par *Western blot* ou le test de l'avidité des IgG ne trouvent pas leur place dans le diagnostic d'une infection aiguë. Avec l'amélioration de la spécificité des méthodes immunoenzymatiques, l'utilisation du *Western blot* en tant que test de confirmation n'apporte plus de valeur ajoutée ;
- des techniques comme la recherche des particules virales dans les selles par l'immunomicroscopie électronique ou la culture cellulaire sont trop complexes pour une utilisation en routine à des fins diagnostiques.

3. Diagnostic d'une infection chronique

Selon le CNR, le diagnostic d'une infection chronique repose sur la mise en évidence de l'ARN viral dans le sang, par amplification génique, classiquement avec des techniques de RT-PCR, mais des techniques isothermes de type TMA (*Transcription-mediated amplification*) sont en cours de validation pour le VHE.

Le CNR considère que ce diagnostic peut être posé, si la virémie persiste de trois à six mois après le pic de cytolyse.

En ce qui concerne les patients transplantés, le risque de chronicité est quasi-identique entre les différents organes. Une fréquence légèrement plus élevée a été observée chez les transplantés hépatiques.

4. Suivi du traitement

C'est la mise en évidence de l'ARN viral qui selon le CNR est utilisée pour suivre l'efficacité du traitement d'une infection chronique :

- le traitement débute, si possible, en allégeant l'immunosuppression. L'efficacité de cette démarche (disparition de l'ARN viral) est rapidement vérifiée ;
- en cas de persistance de l'ARN viral, un traitement par la ribavirine est administré pendant trois mois. Son efficacité est vérifiée après un mois, à la fin du traitement (à trois mois) et ensuite trois mois après l'arrêt du traitement. Ces mesures peuvent être effectuées dans le sang ou dans les selles. Ce dernier mode devrait être privilégié pour la toute dernière mesure (après l'arrêt du traitement) car il permet de s'assurer d'absence de réactivation et de l'élimination complète du virus de l'organisme.

En cas de non-réponse à la ribavirine, un nouveau traitement plus prolongé peut être proposé. En cas d'échec, il n'y a pas à ce jour d'alternative thérapeutique.

De même, le bénéfice de la ribavirine pour guérir les formes fulminantes chez les patients immunocompétents (par rapport à une guérison spontanée) n'a pas été démontré.

Par ailleurs, les traitements du stade aigu de l'infection chez les patients immunodéprimés n'ont pas été étudiés d'une manière contrôlée.

5. Détermination de l'immunité ancienne

L'immunité ancienne est déterminée en recherchant les IgG anti-VHE par des méthodes immunoenzymatiques.

Cette recherche est utilisée dans les études épidémiologiques pour estimer la séroprévalence. Elle n'a pas aujourd'hui d'impact sur la prise en charge de la maladie dans la pratique clinique. Elle pourrait être intéressante avant la transplantation pour estimer le risque de maladie (en cas de non-existence d'une immunité protectrice) ou bien pour distinguer une primo-infection d'une réinfection. Il est à noter tout de même que le titre des anticorps qui permettrait une protection en cas de réinfection n'est pas encore connu de manière précise.

6. Questions techniques et autres points sur les tests diagnostiques

- Il est rappelé que, en état d'immunocompétence, l'ARN viral apparaît dans le sang environ dix jours après l'infection, et les IgM environ un mois après (l'infection). Mis à part cette différence au début de l'infection, les deux marqueurs sont habituellement présents au moment du pic de la cytolyse (qui représente le signe d'appel pour cette maladie).
- Pour tout ce qui est de la recherche directe du virus, le libellé doit faire référence à la « mise en évidence » ou « recherche de l'ARN viral », et pas à la « charge virale », car la technique utilisée peut être qualitative (technique TMA) ou quantitative.
- Environ quinze laboratoires réalisent la PCR VHE actuellement en France (laboratoires de différents CHU et laboratoires privés spécialisés). Les demandes d'analyses viennent le plus souvent des services d'hépatologie ou de médecine interne.
La confirmation des résultats par le CNR n'est pas obligatoire. Le CNR peut en revanche effectuer des analyses de génotypage suite au diagnostic.
Selon les connaissances du CNR, aussi bien les kits avec le marquage CE, que les kits « maison », sont utilisés dans cette quinzaine de laboratoires.
- La littérature fait état d'une grande variabilité dans les performances des kits de recherche ELISA ou EIA des IgG ou IgM. Selon le CNR, cette variabilité concerne surtout actuellement les kits d'IgG.
- Le CNR compte parmi ses activités la comparaison des caractéristiques analytiques (limite de détection, spécificité analytique) des différents kits de recherche des anticorps (IgG ou IgM) ou de l'ARN viral présentes sur le marché, par rapport au standard de l'OMS. Comme évoqué ci-dessus, en ce qui concerne les kits d'IgG, des écarts impor-

tants (d'ordre de 10) ont été notés pour les limites de détection, certains kits ayant des limites assez élevées.

À noter qu'il n'y a pas de standard OMS pour les IgM.

- Certains kits de recherche des IgM (mais pas tous) peuvent donner des résultats faussement positifs liés à des réactions croisées avec d'autres virus (CMV, EBV).

Autres points

- Selon les connaissances du CNR, il n'y a pas de recommandations de bonne pratique en cours d'élaboration ou de publication.
- Les travaux de recherche en cours ne portent pas sur les tests qui sont proposés à l'inscription par la présente demande, mais étudient l'utilisation de l'antigène anti-VHE, les marqueurs de résistance à la ribavirine, etc.
- Le terme « cytolysse inexplicquée », qui est souvent utilisé dans le contexte du VHE, ne fait pas référence à l'absence d'un marqueur virologique particulier. Il fait référence à une situation où cette cytolysse ne peut s'expliquer par aucune autre cause fréquente (alcoolisme, prise de médicaments, l'obésité etc.) qu'un virus hépatique.
- Dans certains cas, l'infection par le VHE peut être confondue avec une hépatotoxicité médicamenteuse. À titre d'exemple, une étude au Royaume-Uni rapporte 13 % de diagnostics erronés, une autre conduite aux États-Unis 3 %.
- Un seul vaccin contre le VHE est actuellement disponible, en Chine uniquement (sur la base de données concernant les génotypes 1 et 4, endémiques en Chine). Il n'y a pas d'études sur son efficacité dans les pays où le génotype 3 est présent (dont la France).
- De nouveaux génotypes du VHE ont été découverts ces dernières années. La famille *Hepeviridae* est depuis divisée en deux genres : *Orthohepevirus* et les *Piscihepevirus*. Le premier genre contient l'espèce *Orthohepavirus A* regroupant sept génotypes infectant les mammifères, dont les quatre les plus décrits (GT 1-4). Le dernier genre contient un seul représentant chez la truite.

Annexe 6. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : retour du CNR sur l'argumentaire provisoire de la HAS

H – Retour sur l'argumentaire

Avez-vous connaissance de recommandations existantes non citées dans l'argumentaire ?

H1

Réponse : Oui. Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A, Cordonnier C, Berg T, Moradpour D, Wedemeyer H, Ljungman P, ECIL-5. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). Lancet Infect Dis 2016;16(5):606-17.

Avez-vous connaissance de recommandations de bonne pratique en cours de publication ou d'élaboration ?

H2

Réponse : Oui. Futures recommandations de l'European Association for the Study of Liver Diseases.

En matière de lisibilité et de forme du rapport provisoire, avez-vous des remarques ou propositions à faire ?

H3

Réponse : Non.

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

H4

Réponse : Non.

Annexe 7. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse du Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie

A – Place de la recherche du VHE

Selon votre organisme, quelles situations cliniques précises appellent à rechercher le virus de l'hépatite E ?

Réponse :

- A1**
- 1) *suspicion d'hépatite virale aiguë (cytolyse > 5N, signes cliniques)*
 - 2) *toute cytolyse (> N) chez un patient immunodéprimé*
 - 3) *atteintes neurologiques liées à l'infection par le VHE : syndrome de Parsonage Turner et Guillain Barré*

Votre organisme considère-t-il que, pour chacune des situations proposées à la question précédente, le virus de l'hépatite E doit être recherché en même temps que les autres virus hépatiques (A, B, C) ou après ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ? Merci de préciser si la position est différente pour la population immunocompétente et immunodéprimée.

A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apparaît pas convergente sur ce point (cf. page 22 et 38).

A2

Réponse :

- 1) *patient immunocompétent : recherche de l'hépatite E en première intention, avec l'hépatite A, l'hépatite B (et avant l'hépatite C sauf population particulière (toxicomanes))*
- 2) *patient immunodéprimé : recherche hépatite E première intention en même temps que l'hépatite B, C et A et autres virus (CMV, EBV, herpes en fonction du contexte)*

B – Diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents

Une fois la décision de rechercher le VHE prise, quels sont, selon votre organisme, les examens à réaliser (TAAN⁸⁹ et/ou tests sérologiques, ou autre) pour diagnostiquer une infection aiguë chez les patients immunocompétents ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apparaît pas convergente sur ce point (cf. page 22 et 38).

B1

Réponse :

Sérologie anti VHE (IgM), très bonne sensibilité et spécificité (Legrand-Abravanel et al Clin Vaccine Immunol 2009). Le dosage des IgG n'apporte rien de plus. Cette sérologie suffit chez la majorité des patients.

La RT-PCR doit être réservée pour des conditions particulières : hépatite grave (TP < 50 %, présence d'encéphalopathie hépatique, patient hospitalisé, manifestations extrahépatiques, c'est à dire les cas où se posent des indications de traitement

⁸⁹ Tests d'amplification des acides nucléiques.

spécifiques comme la ribavirine ou des indications de transplantation hépatique). Dans ces cas elle est associée à la sérologie.

B2 Si votre organisme préconise l'utilisation des TAAN, pourriez-vous préciser la technique (RT-PCR⁹⁰, TMA⁹¹...) et le type d'échantillon (sang, selles...) ? En cas d'utilisation de la RT-PCR, quelle est la nature du résultat : qualitatif ou quantitatif (dans cette indication d'infection aiguë chez l'immunocompétent) ?

Réponse :

Chez le patient immunocompétent et hors situations particulières (cirrhose, atteinte neurologique, autres manif extra hépatiques, hépatite grave ou fulminante) pas d'indication à l'utilisation des TAAN.

B3 Si votre organisme préconise l'utilisation des tests sérologiques, pourriez-vous préciser également l'isotype recherché (IgM et/ou IgG), ainsi que la technique pour réaliser cet examen dans cette indication ?

Réponse :

IgM, test ELISA, (tests immunochromatographiques un peu moins sensible)

B4 Votre organisme préconise-t-il un délai par rapport à l'apparition de symptômes pour effectuer le prélèvement en vue du diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents ? Ce délai varie-t-il en fonction du prélèvement (sang, selles) ?

Réponse :

Pas de délai, les Ac sont présents dès la cytolysse.

B5 Si plusieurs examens sont à effectuer (mentionnés en B1), votre organisme peut-il préciser leur séquence (diagnostic initial, confirmation de résultats) ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse :

Sérologie (IgM) en diagnostic initial et TAAN en confirmation (mais non obligatoire dans la plupart des situations).

B6 Quel est l'impact de la détection du VHE avec ces examens diagnostiques sur la prise en charge du patient ? Merci de préciser toute différence qui pourrait découler du moment où le diagnostic a été fait (phase précoce de la maladie, phase tardive (avec disparition des symptômes et de la virémie) etc.).

Réponse :

Pas d'impact pour la majorité des formes non graves (en dehors des précautions de contact pour l'entourage). La charge virale permet le suivi du patient pour les formes graves ou avec manifestations extra-hépatiques et lors des rares cas traités (par ribavirine)

⁹⁰ Reverse transcription polymerase chain reaction.

⁹¹ Transcription mediated amplification.

C – Diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunodéprimés

C1 Une fois la décision de rechercher le VHE prise, quels sont, selon votre organisme, les examens à réaliser (TAAN et/ou tests sérologiques, ou autre) pour diagnostiquer une infection aiguë chez les patients immunodéprimés ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse :

Sérologie (IgM) et obligation d'associer le TAAN. C'est l'indication ou la recherche directe du VHE par PCR est obligatoire.

C2 Si votre organisme préconise l'utilisation des TAAN, pourriez-vous préciser également la technique (RT-PCR, TMA...) et le type d'échantillon (sang, selles...) pour réaliser cet examen ? En cas d'utilisation de la RT-PCR, quelle est la nature du résultat : qualitatif ou quantitatif (dans cette indication d'infection aiguë chez l'immunodéprimé) ?

Réponse :

RT-PCR sur sang en première intention, peut être associé à un test sur les selles du patient. (TMA à valider et en cours d'étude)

C3 Si votre organisme préconise l'utilisation des tests sérologiques, pourriez-vous préciser également l'isotype recherché, ainsi que la technique pour réaliser cet examen dans cette indication ?

Réponse :

IgM, test ELISA

C4 Si votre organisme préconise l'utilisation des tests sérologiques dans cette indication, pourriez-vous préciser quel est leur apport par rapport aux TAAN ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse :

Les IgM peuvent permettre un diagnostic retardé si la virémie est déjà négative.

C5 Votre organisme préconise-t-il un délai par rapport à l'apparition de symptômes pour effectuer le prélèvement en vue du diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunodéprimés ? Ce délai varie-t-il en fonction du prélèvement (sang, selles) ?

Réponse :

Pas de délai. Cette recherche doit être faite immédiatement.

C6 Si plusieurs examens sont à effectuer (mentionnés en C1), votre organisme pourrait-il préciser leur séquence (diagnostic initial, confirmation de résultats) ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse :

La sérologie et le TAAN doivent être faits simultanément.

C7 Quel est l'impact de la détection du VHE avec ces examens diagnostiques sur la prise en charge de ces patients ? Merci de préciser toute différence qui pourrait découler du moment où le diagnostic a été fait (phase précoce de la maladie, phase tardive (avec disparition des symptômes et de la virémie) etc.).

Réponse :

Confirmation de la guérison pour la RT-PCR. La guérison ne peut être dans ce contexte confirmée que sur plusieurs prélèvements sang et selles (TAAN)

D – Diagnostic d'une infection chronique chez les patients immunodéprimés

D1 Selon votre organisme, quels sont les principaux examens à réaliser (et avec quelles techniques) dans le cadre du diagnostic d'une infection chronique à l'hépatite E ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse :

Présence du virus (TAAN) dans le sang ou les selles sur plus de 3 mois

D2 Sur quel type d'échantillon sont réalisés les examens mentionnés en D1 ? Quelle est la nature du résultat (qualitatif, quantitatif) ?

Réponse :

Résultat quantitatif (charge virale) dans le sang et qualitatif dans les selles.

D3 Selon votre organisme, quelle est la durée de virémie après le pic de cytolyse qui permet de poser le diagnostic d'une infection chronique ? A quel intervalle les mesures sont-elles réalisées ?

A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apparaît pas convergente sur ce point (cf. page 22 et 39).

Réponse :

Il faut confirmer la virémie sur plus de 3 mois, le plus simple est de faire une charge virale mensuelle.

Quel est l'impact du diagnostic d'une infection chronique sur la prise en charge du patient ?

Réponse :

D4

Impact très fort car risque de cirrhose et complication de la cirrhose (hémorragie digestive par hypertension portale, ascite, cancer) Kamar N et al Am J Transplant 2008, Gerolami et al NEJM 2008, Haagsma Liver transplant 2008 et 2009, Pischke et al Liver transplant 2009).

Et il existe un traitement très efficace, la ribavirine (guérison > 90 %) Kamar et al NEJM 2014

E – Suivi du traitement d'une infection chronique chez les patients immunodéprimés

Selon votre organisme, quels sont les examens à réaliser (et avec quelles techniques) dans le cadre du suivi du traitement d'une infection chronique à l'hépatite E ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse :

E1

- 1) *Bilan biologique hépatique tous les mois*
- 2) *Charge virale à 15 jours puis tous les mois (Kamar et al Transplantation 2015)*
- 3) *Evaluation non invasive de la fibrose (fibroscan) au diagnostic et annuellement si le patient n'est pas traité*
- 4) *Biopsie hépatique au moment du diagnostic.*

Sur quel type d'échantillon sont réalisés les examens mentionnés en E1 ? Quelle est la nature du résultat (qualitatif, quantitatif) ?

E2

Réponse :

Charge virale dans le sang : quantitatif

Détection VHE dans les selles ou LCR : qualitatif

A quel intervalle les mesures sont-elles réalisées ?

E3

Réponse : voir question E1

Quel est l'impact des résultats de ces examens sur la prise en charge du patient ?

E4

Réponse :

Le diagnostic de cirrhose ou la sévérité de l'atteinte hépatique conditionnent le pronostique.

F – Détermination d'une immunité ancienne

F1 Selon votre organisme, quels sont les principaux examens à réaliser (et avec quelles techniques) dans la détermination d'une immunité ancienne à l'hépatite E ?

Réponse :

IgG test Wantai actuellement mais d'autres tests en cours d'évaluation.

F2 Selon votre organisme, dans quels cas est-on amené à rechercher une immunité ancienne ?

Réponse :

- 1) Bilan de cirrhose avant la transplantation hépatique.
- 2) Entourage d'un patient infecté par le VHE

F3 Quel est l'impact de cette détermination sur la prise en charge du patient ?

A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apporte pas d'éclaircissements sur ce point.

Réponse :

Permet (probablement) d'éliminer le risque d'infection en cas de présence d'IgG.

G – Autres questions concernant le diagnostic et le suivi d'une hépatite E

G1 La littérature fait état d'une grande variabilité dans les performances des kits de recherche ELISA ou EIA des IgG ou IgM. Selon votre organisme, qu'en est-il de cette variabilité en 2017 en France ? Les standards OMS sont-ils utilisés ?

Réponse :

Le test le plus fiable est jusqu'à présent le test Wantai.

G2 La littérature analysée traite principalement du traitement d'une infection chronique. Quelle est la position de votre organisme quant au traitement d'une infection aiguë (aussi bien chez les patients immunocompétents qu'immunodéprimés) ? En cas de traitement, quels sont les principaux examens à réaliser pour suivre son efficacité ? A quel intervalle ?

Réponse :

Tout patient immunodéprimé avec une infection chronique doit être traité.

L'indication de traitement des formes aiguës chez le patient immunocompétent peut se discuter après avis d'expert dans certains cas de figure :

- 1) cirrhose sous-jacente,
- 2) manifestations neurologiques, ou autre manifestation extrahépatiques graves

(insuffisance rénale, thrombopénie ...).

Dans ce cas la présence directe de VHE doit être confirmée par TAAN avant de débiter le traitement et le suivi du traitement se fera sur la présence de VHE dans le sang.

Dans votre pratique, quelle spécialité est concernée par la prescription de chacun des examens mentionnés en B, C, D, E et F ? Où sont réalisés ces examens (hôpital, ville) ?

Réponse :

Médecin généraliste

Hépatogastro-entérologue

Médecine interne

Rhumatologue

Neurologue

Néphrologue

G3

Selon votre organisme, la population pédiatrique est-elle particulièrement à risque d'infection au VHE ? Y a-t-il des différences dans la prise en charge par rapport à la population adulte ?

Réponse :

Peu de formes symptomatiques chez les enfants. Risque de formes chroniques chez l'enfant immunodéprimé.

G4

Selon votre organisme, la population des patients infectés par le VIH est-elle ou pas moins à risque d'infection par le VHE que les autres patients immunodéprimés ?

Réponse :

Le risque d'être infecté par le VHE lorsqu'on est porteur du VIH est le même que dans la population générale. Mais les conséquences sont différentes : 1) risque de forme chronique en cas d'immunosuppression ($CD4 < 200$) 2) complexité de maniement du tt anti VIH au cours de l'infection aiguë par le VHE (cytolyse, ictère ...)

G5

H – Retour sur l'argumentaire

Avez-vous connaissance de recommandations existantes non citées dans l'argumentaire ?

Réponse : non

H1

Avez-vous connaissance de recommandations de bonne pratique en cours de publication ou d'élaboration ?

Réponse : non

H2

En matière de lisibilité et de forme du rapport provisoire, avez-vous des remarques ou propositions à faire ?

H3

Réponse :

Il faut faire un arbre décisionnel simple en séparant les patients immunocompétents et les autres (cf site du CNR).

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

H4

Réponse :

Le traitement du VHE est hors AMM (ce qui est dit dans le texte), mais il y a des indications chez le patient immunocompétent (dans ce cas à faire valider par centre expert) et immunodéprimé.

Annexe 8. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse du Conseil national professionnel d'hématologie

A – Place de la recherche du VHE

Selon votre organisme, quelles situations cliniques précises appellent à rechercher le virus de l'hépatite E ?

A1

Réponse : Devant un tableau d'hépatite aiguë (immunodéprimé et immunocompétent) ou chronique (immunodéprimé) après élimination des autres étiologies notamment les autres causes virales (cf ci-dessous quant à la place de cette recherche en première ligne). cytolysse hépatique avec ou sans ictère à bilirubine conjuguée.

Votre organisme considère-t-il que, pour chacune des situations proposées à la question précédente, le virus de l'hépatite E doit être recherché en même temps que les autres virus hépatiques (A, B, C) ou après ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ? Merci de préciser si la position est différente pour la population immunocompétente et immunodéprimée.

A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apparaît pas convergente sur ce point (cf. page 22 et 38).

Réponse :

A2

Il n'y a à ce jour pas de données suffisantes, pas de recommandations d'expert suffisamment concordantes pour pouvoir répondre à cette question.

Aucune des deux revues présentées ne traitent de cette question. Les RBP sont discordantes, mais UNE SEULE propose la recherche du VHE en première ligne, versus 3 en seconde ; il n'y a aucune RBP recommandant spécifiquement la recherche d'VHE en première ligne chez les immunodéprimés. Tout cela est basé sur des niveaux de preuve faible, mais la recherche d'VHE ne peut être recommandée en première intention à ce jour devant une hépatite aiguë en même temps que les autres virus dans aucune des deux populations ; cette décision nécessite des études complémentaires et est trop précoce à ce jour avec les données présentées.

Chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques, une clairance virale peut être observée après diminution du traitement immunosuppresseur. Un diagnostic précoce de l'infection par le VHE permet d'initier dans la mesure du possible une diminution du traitement immunosuppresseur, en vue d'obtenir une clairance virale précoce pour éviter le développement d'une infection chronique, la chronicité étant possiblement associée avec un risque de cirrhose (Halac, The journal of pediatrics 2012).

B – Diagnostic d’une infection aiguë chez les patients immunocompétents

Une fois la décision de rechercher le VHE prise, quels sont, selon votre organisme, les examens à réaliser (TAAN⁹² et/ou tests sérologiques, ou autre) pour diagnostiquer une infection aiguë chez les patients immunocompétents ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n’apparaît pas convergente sur ce point (cf. page 22 et 38).

B1

Réponse : Les données présentées dans l’argumentaire ne permettent pas de répondre à cette question avec un niveau de preuve suffisant. Il faut noter qu’aucune des deux revues ne propose la sérologie SEULE comme test diagnostique puisque l’une évoque la nécessité d’un test de confirmation, sans préciser toutefois lequel, et l’autre recommande une combinaison PCR + sérologie (mais sans focaliser la population immunocompétente). Sur les 6 RBP qui ciblent cette question, on n’en note que DEUX qui vont dans le sens de la demande, c’est à dire un sérologie IgM suffisante, alors que les tests sérologiques semblent avoir des performances très variables selon les kits ; il y a notamment 2 RBP OPPOSEES à cette stratégie et qui soulignent l’insuffisance de la seule sérologie IgM. Sans une évaluation précise de la performance des tests sérologiques en termes de sensibilité et spécificité (très grosses divergences entre les publications), il n’y a pas suffisamment de données au vu des discordances des avis d’experts et des très faibles niveaux de preuve, pour valider une stratégie basée sur la sérologie IgM seule. Les données de l’argumentaire semblent souligner que la biologie moléculaire seule n’est pas recommandée en première intention chez l’immunocompétent car la phase de positivité est transitoire, mais il n’est pas possible de répondre ici au vu de l’argumentaire dans quelle mesure la sérologie IgM est suffisante ou doit être confirmée par un autre test, notamment TAAN. Les meilleures performances des tests de dernières générations décrits comme hautement spécifiques et sensibles (sensibilité de 97,5 %) chez les patients immunocompétents n’ont pas encore à ce jour abouti à des RBP concordantes (cf ci-dessus).

B2

Si votre organisme préconise l’utilisation des TAAN, pourriez-vous préciser la technique (RT-PCR⁹³, TMA⁹⁴...) et le type d’échantillon (sang, selles...) ? En cas d’utilisation de la RT-PCR, quelle est la nature du résultat : qualitatif ou quantitatif (dans cette indication d’infection aiguë chez l’immunocompétent) ?

Réponse : N/A

B3

Si votre organisme préconise l’utilisation des tests sérologiques, pourriez-vous préciser également l’isotype recherché (IgM et/ou IgG), ainsi que la technique pour réaliser cet examen dans cette indication ?

Réponse :

Les revues et RBP qui traitent de la sérologie soulignent toutes l’intérêt de la recherche d’IgM, soit seule (deux RBP) soit associées à la recherche d’IgG et /ou TAAN. Dans tous

⁹² Tests d’amplification des acides nucléiques.

⁹³ Reverse transcription polymerase chain reaction.

⁹⁴ Transcription mediated amplification.

les cas la recherche d'IgM se justifie, mais là encore pas de données suffisantes pour recommander cette recherche seule ou s'il faut un test de confirmation.

B4

Votre organisme préconise-t-il un délai par rapport à l'apparition de symptômes pour effectuer le prélèvement en vue du diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents ? Ce délai varie-t-il en fonction du prélèvement (sang, selles) ?

Réponse : Non, en ce qui concerne la recherche d'IgM, celle-ci persiste plusieurs mois.

B5

Si plusieurs examens sont à effectuer (mentionnés en B1), votre organisme peut-il préciser leur séquence (diagnostic initial, confirmation de résultats) ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse : N/A

B6

Quel est l'impact de la détection du VHE avec ces examens diagnostiques sur la prise en charge du patient ? Merci de préciser toute différence qui pourrait découler du moment où le diagnostic a été fait (phase précoce de la maladie, phase tardive (avec disparition des symptômes et de la virémie) etc.).

Réponse :

C – Diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunodéprimés

Une fois la décision de rechercher le VHE prise, quels sont, selon votre organisme, les examens à réaliser (TAAN et/ou tests sérologiques, ou autre) pour diagnostiquer une infection aiguë chez les patients immunodéprimés ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse : La faible sensibilité des tests sérologiques dans le diagnostic des infections aiguës VHE chez l'immunodéprimé justifie la réalisation en cas de sérologie IgM négative d'un test systématique de dépistage de l'ARN viral, comme le suggère le demandeur.

C1

Les deux revues citées dans l'argumentaire ne traitent pas cette question précise. Cependant, les 4 RBP qui traitent d'une infection aiguë soulignent toute la nécessité (recommandation pour une « préférence » pour les 3 autres) d'un test de détection de l'ARN viral chez l'immunodéprimé. Même si il n'y a pas de grade ou si le grade est faible, les opinions d'expert sont suffisamment concordantes pour le choix de TAAN dans cette indication.

La question de l'intérêt d'une biologie moléculaire en cas de positivité de la sérologie n'est pas évoquée dans la demande. Il est indiqué que « Le diagnostic positif est habituellement accompagné d'une détermination du statut viral (clairance ou persistance virale), en recherchant l'ARN VHE ». Faut-il en conclure que cette recherche est également demandée, comme le suggèrent les RBP, mais avec des grades très faibles ?

Plus précisément en hématologie, la sérologie n'est pas un outil fiable chez les patients immunodéprimés, en particulier après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (Mallet, Lancet Infect Dis 2016 ; Ahmed, International journal of hepatology 2015, Versluis, Blood 2013, Tavitian Journal of Clinical Virology 2010).

C2 Si votre organisme préconise l'utilisation des TAAN, pourriez-vous préciser également la technique (RT-PCR, TMA...) et le type d'échantillon (sang, selles...) pour réaliser cet examen ? En cas d'utilisation de la RT-PCR, quelle est la nature du résultat : qualitatif ou quantitatif (dans cette indication d'infection aiguë chez l'immunodéprimé) ?

Réponse : Il n'y a pas assez de données dans l'argumentaire pour recommander une technique plutôt qu'une autre.

C3 Si votre organisme préconise l'utilisation des tests sérologiques, pourriez-vous préciser également l'isotype recherché, ainsi que la technique pour réaliser cet examen dans cette indication ?

Réponse : NA

C4 Si votre organisme préconise l'utilisation des tests sérologiques dans cette indication, pourriez-vous préciser quel est leur apport par rapport aux TAAN ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse : NA

C5 Votre organisme préconise-t-il un délai par rapport à l'apparition de symptômes pour effectuer le prélèvement en vue du diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunodéprimés ? Ce délai varie-t-il en fonction du prélèvement (sang, selles) ?

Réponse : Non la seule question est la définition du passage à la chronicité d'une infection (TAAN à 3 ou 6 mois ?).

C6 Si plusieurs examens sont à effectuer (mentionnés en C1), votre organisme pourrait-il préciser leur séquence (diagnostic initial, confirmation de résultats) ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse : La question de la nécessité de réaliser systématiquement une biologie moléculaire chez l'immunodéprimé (même en cas de sérologie positive pour dépister une infection persistante) n'étant pas soulevée dans la demande, la chronologie (Sérologie IgM puis TAAN si la sérologie est négative ou sérologie+TAAN d'emblée) ne peut être tranchée au vu des données des deux revues et des différentes RBP. Il n'y a AUCUNE RBP traitant la question de l'immunodéprimé qui recommande la sérologie SEULE dans le diagnostic d'une infection aiguë VHE chez l'immunodéprimé.

Quel est l'impact de la détection du VHE avec ces examens diagnostiques sur la prise en charge de ces patients ? Merci de préciser toute différence qui pourrait découler du moment où le diagnostic a été fait (phase précoce de la maladie, phase tardive (avec disparition des symptômes et de la virémie) etc.).

Réponse : Pour les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques, l'infection aiguë par le VHE est un diagnostic différentiel de la réaction du greffon contre l'hôte.

Un diagnostic précoce d'infection aiguë est important pour la gestion du traitement immunosuppresseur (majoration en cas de réaction du greffon contre l'hôte, diminution en cas d'hépatite virale E aiguë). La détection précoce du VHE permet d'initier dans la mesure du possible une diminution du traitement immunosuppresseur, ou un traitement curatif s'il n'est pas possible de diminuer le traitement immunosuppresseur. Le but est d'éviter un passage à la chronicité, celle-ci étant associée avec un risque de cirrhose.

C7

En cas de détection du VHE en phase tardive, la quantification de la charge virale par RT-PCR permet d'apprécier l'évolution cinétique de l'infection, et le passage éventuel à la chronicité.

Pour les patients suivis en hématologie, l'infection aiguë par le VHE est un diagnostic différentiel d'une toxicité hépatique d'un médicament ou d'une chimiothérapie. La détection rapide du VHE permet d'adapter la prise en charge médicamenteuse et/ou de chimiothérapie en évitant possiblement le recours à des examens invasifs (biopsie hépatique).

D – Diagnostic d'une infection chronique chez les patients immunodéprimés

Selon votre organisme, quels sont les principaux examens à réaliser (et avec quelles techniques) dans le cadre du diagnostic d'une infection chronique à l'hépatite E ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

D1

Réponse : Test de biologie moléculaire prouvant la persistance de l'ARN viral: avis d'experts concordants essentiellement (seule une RPB combine sérologie et TAAN, mais essentiellement sur des critères de disponibilité du diagnostic moléculaire).

La sérologie n'est pas un outil fiable chez les patients immunodéprimés, en particulier après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Sur quel type d'échantillon sont réalisés les examens mentionnés en D1 ? Quelle est la nature du résultat (qualitatif, quantitatif) ?

D2

Réponse : La recherche dans le sérum, plasma ou selles : pas de d'éléments pour choisir un échantillon selon l'argumentaire proposé. Pas de données suffisantes pour le choix de la technique.

Selon votre organisme, quelle est la durée de virémie après le pic de cytolyse qui permet de poser le diagnostic d'une infection chronique ? A quel intervalle les mesures sont-elles réalisées ?

A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apparaît pas convergente sur ce point (cf. page 22 et 39).

Réponse :

D3 Les données présentées ne permettent pas de définir une durée basée sur des niveaux de preuve suffisants : trois mois pour la demande en cours, mais 6 mois pour la revue générale traitant cette question (l'autre revue ciblant la population pédiatrique ne définissant pas de délai) ; quant aux RBP, une définit 3 mois, l'autre 6 mois : dans ce contexte, la demande de définir l'infection chronique par la recherche d'une positivité de l'ARN viral à 3 mois ne paraît basée sur aucune donnée de grade élevé et ne semble relever d'aucun consensus d'expert.

Pas de données spécifiques pour les patients d'hématologie dans la littérature.

Quel est l'impact du diagnostic d'une infection chronique sur la prise en charge du patient ?

D4 Réponse : Cette question n'est pas du ressort de l'Hématologie générale.

En cas d'infection chronique chez un receveur d'allogreffe de CSH, le traitement immunosuppresseur sera dans la mesure du possible diminué. Si cela est impossible, un traitement médicamenteux (ribavirine) sera débuté.

E – Suivi du traitement d'une infection chronique chez les patients immunodéprimés

E1 Selon votre organisme, quels sont les examens à réaliser (et avec quelles techniques) dans le cadre du suivi du traitement d'une infection chronique à l'hépatite E ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse : Recherche de l'ARN viral, la demande étant sur ce point totalement concordante avec les revues et les RBP.

E2 Sur quel type d'échantillon sont réalisés les examens mentionnés en E1 ? Quelle est la nature du résultat (qualitatif, quantitatif) ?

Réponse : Plasma, sérum selles, cf D2 : impossible de trancher sur les bases de l'argumentaire apporté.

E3 A quel intervalle les mesures sont-elles réalisées ?

Réponse : Pas de données suffisantes dans l'argumentaire apporté pour répondre à cette question.

Quel est l'impact des résultats de ces examens sur la prise en charge du patient ?

E4

Réponse : Chez les receveurs de cellule souches hématopoïétiques, gestion du traitement immunosuppresseur et / ou par ribavirine. Dans la plupart des cas, le traitement par ribavirine a pu être arrêté après négativation de la PCR. Des cas de réactivation après négativation de la PCR ont été décrits (Willemse, Bone Marrow Transplantation 2017).

F – Détermination d'une immunité ancienne

F1

Selon votre organisme, quels sont les principaux examens à réaliser (et avec quelles techniques) dans la détermination d'une immunité ancienne à l'hépatite E ?

Réponse : La recherche d'IgG selon les deux revues systématiques.

F2

Selon votre organisme, dans quels cas est-on amené à rechercher une immunité ancienne ?

Réponse : Il n'y a pas dans l'argumentaire apporté de données suffisantes pour répondre en tant qu'hématologue à cette question.

F3

Quel est l'impact de cette détermination sur la prise en charge du patient ?

A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apporte pas d'éclaircissements sur ce point.

Réponse :

G – Autres questions concernant le diagnostic et le suivi d'une hépatite E

G1

La littérature fait état d'une grande variabilité dans les performances des kits de recherche ELISA ou EIA des IgG ou IgM. Selon votre organisme, qu'en est-il de cette variabilité en 2017 en France ? Les standards OMS sont-ils utilisés ?

Réponse : Cette question n'est pas de la compétence de l'Hématologie.

G2

La littérature analysée traite principalement du traitement d'une infection chronique. **Quelle est la position de votre organisme quant au traitement d'une infection aiguë (aussi bien chez les patients immunocompétents qu'immunodéprimés) ? En cas de traitement, quels sont les principaux examens à réaliser pour suivre son efficacité ? A quel intervalle ?**

Réponse : Cette question n'est pas de la compétence de l'Hématologie.

G3

Dans votre pratique, quelle spécialité est concernée par la prescription de chacun des examens mentionnés en B, C, D, E et F ? Où sont réalisés ces examens (hôpital, ville) ?

Réponse : Prescription hospitalière par le spécialiste en hépatologie/infectiologie.

G4

Selon votre organisme, la population pédiatrique est-elle particulièrement à risque d'infection au VHE ? Y a-t-il des différences dans la prise en charge par rapport à la population adulte ?

Réponse : NA

G5

Selon votre organisme, la population des patients infectés par le VIH est-elle ou pas moins à risque d'infection par le VHE que les autres patients immunodéprimés ?

Réponse : NA

H – Retour sur l'argumentaire

H1

Avez-vous connaissance de recommandations existantes non citées dans l'argumentaire ?

Réponse recommandations ECIL 5 pour la prise en charge des infections virales chez les patients suivis pour hémopathie maligne et receveur d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (Mallet et al, Lancet infect Dis 2016).

H2

Avez-vous connaissance de recommandations de bonne pratique en cours de publication ou d'élaboration ?

Réponse : NON

H3

En matière de lisibilité et de forme du rapport provisoire, avez-vous des remarques ou propositions à faire ?

Réponse :NON

H4

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

Réponse :

La demande est basée sur certains aspects (diagnostic...) sur des données peu argumentées sans niveau de preuve suffisant et sans concordance forte dans les avis d'experts (exemple : définition d'une chronicité, sérologie seule au diagnostic...).

Annexe 9. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse du Conseil national professionnel d'infectiologie (Fédération française d'infectiologie)

A – Place de la recherche du VHE

Selon votre organisme, quelles situations cliniques précises appellent à rechercher le virus de l'hépatite E ?

- A1** Réponse : Anomalies des tests hépatiques chez une personne à risque de forme grave (personnes immunodéprimées, âgées ou avec comorbidités, femmes enceintes), donneurs d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques, produits sanguins destinés à des receveurs à risque de forme grave.

Votre organisme considère-t-il que, pour chacune des situations proposées à la question précédente, le virus de l'hépatite E doit être recherché en même temps que les autres virus hépatiques (A, B, C) ou après ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ? Merci de préciser si la position est différente pour la population immunocompétente et immunodéprimée.

- A2** A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apparaît pas convergente sur ce point (cf. page 22 et 38).

Réponse : Le VHE est la première cause d'hépatite en France et doit être cherché en même temps que les autres virus hépatotropes. (Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saune K, Arnaud C, Pelletier B, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology*. 2016;63(4):1145-54.) Le statut immunodéprimé/immunocompétent n'intervient pas.

B – Diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents

Une fois la décision de rechercher le VHE prise, quels sont, selon votre organisme, les examens à réaliser (TAAN⁹⁵ et/ou tests sérologiques, ou autre) pour diagnostiquer une infection aiguë chez les patients immunocompétents ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

- B1** A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apparaît pas convergente sur ce point (cf. page 22 et 38).

Réponse : Recherche d'anticorps anti-VHE par test sérologique. Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Peron JM, Alric L, Rostaing L, et al. Performance of a new rapid test for detecting anti-hepatitis E virus immunoglobulin M in immunocompetent and immunocompromised patients. *J Clin Virol*. 2015;70:101-4.

⁹⁵ Tests d'amplification des acides nucléiques.

B2 Si votre organisme préconise l'utilisation des TAAN, pourriez-vous préciser la technique (RT-PCR⁹⁶, TMA⁹⁷...) et le type d'échantillon (sang, selles...) ? En cas d'utilisation de la RT-PCR, quelle est la nature du résultat : qualitatif ou quantitatif (dans cette indication d'infection aiguë chez l'immunocompétent) ?

Réponse : Recherche d'ARN non indiquée chez les individus immunocompétents.

B3 Si votre organisme préconise l'utilisation des tests sérologiques, pourriez-vous préciser également l'isotype recherché (IgM et/ou IgG), ainsi que la technique pour réaliser cet examen dans cette indication ?

Réponse : IgM anti-VHE avec une technique sensible, éventuellement avec une bandelette IgM (Quick test HEV IgM).

Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Peron JM, Alric L, Rostaing L, et al. Performance of a new rapid test for detecting anti-hepatitis E virus immunoglobulin M in immunocompetent and immunocompromised patients. *J Clin Virol.* 2015;70:101-4.

B4 Votre organisme préconise-t-il un délai par rapport à l'apparition de symptômes pour effectuer le prélèvement en vue du diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents ? Ce délai varie-t-il en fonction du prélèvement (sang, selles) ?

Réponse : Non

B5 Si plusieurs examens sont à effectuer (mentionnés en B1), votre organisme peut-il préciser leur séquence (diagnostic initial, confirmation de résultats) ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse : NA

B6 Quel est l'impact de la détection du VHE avec ces examens diagnostiques sur la prise en charge du patient ? Merci de préciser toute différence qui pourrait découler du moment où le diagnostic a été fait (phase précoce de la maladie, phase tardive (avec disparition des symptômes et de la virémie) etc.).

Réponse : Orientation du patient vers un centre expert en cas de signe de gravité. Début de traitement par ribavirine (bénéfice non prouvé à ce jour).

⁹⁶ Reverse transcription polymerase chain reaction.

⁹⁷ Transcription mediated amplification.

C – Diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunodéprimés

Une fois la décision de rechercher le VHE prise, quels sont, selon votre organisme, les examens à réaliser (TAAN et/ou tests sérologiques, ou autre) pour diagnostiquer une infection aiguë chez les patients immunodéprimés ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse : TAAN.

C1

Mallet V, van Bommel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). Lancet Infect Dis. 2016;16(5):606-17.

Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Miedouge M, Peron JM, Alric L, et al. Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. J Clin Virol. 2013;58(4):624-8.

Si votre organisme préconise l'utilisation des TAAN, pourriez-vous préciser également la technique (RT-PCR, TMA...) et le type d'échantillon (sang, selles...) pour réaliser cet examen ? En cas d'utilisation de la RT-PCR, quelle est la nature du résultat : qualitatif ou quantitatif (dans cette indication d'infection aiguë chez l'immunodéprimé) ?

C2

Réponse : RT-PCR dans le sang avec une technique quantitative.

Si votre organisme préconise l'utilisation des tests sérologiques, pourriez-vous préciser également l'isotype recherché, ainsi que la technique pour réaliser cet examen dans cette indication ?

C3

Réponse : NA

Si votre organisme préconise l'utilisation des tests sérologiques dans cette indication, pourriez-vous préciser quel est leur apport par rapport aux TAAN ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

C4

Réponse : NA

Votre organisme préconise-t-il un délai par rapport à l'apparition de symptômes pour effectuer le prélèvement en vue du diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunodéprimés ? Ce délai varie-t-il en fonction du prélèvement (sang, selles) ?

C5

Réponse : Non.

Si plusieurs examens sont à effectuer (mentionnés en C1), votre organisme pourrait-il préciser leur séquence (diagnostic initial, confirmation de résultats) ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

C6

Réponse : NA

C7

Quel est l'impact de la détection du VHE avec ces examens diagnostiques sur la prise en charge de ces patients ? Merci de préciser toute différence qui pourrait découler du moment où le diagnostic a été fait (phase précoce de la maladie, phase tardive (avec disparition des symptômes et de la virémie) etc.).

Réponse : Orientation du patient. Indication à un traitement antiviral.

D – Diagnostic d'une infection chronique chez les patients immunodéprimés

D1

Selon votre organisme, quels sont les principaux examens à réaliser (et avec quelles techniques) dans le cadre du diagnostic d'une infection chronique à l'hépatite E ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse : TAAN.

Mallet V, van Bommel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). Lancet Infect Dis. 2016;16(5):606-17.

D2

Sur quel type d'échantillon sont réalisés les examens mentionnés en D1 ? Quelle est la nature du résultat (qualitatif, quantitatif) ?

Réponse : Dans le sang

D3

Selon votre organisme, quelle est la durée de virémie après le pic de cytololyse qui permet de poser le diagnostic d'une infection chronique ? A quel intervalle les mesures sont-elles réalisées ?

A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apparaît pas convergente sur ce point (cf. page 22 et 39).

Réponse : Entre 12 et 24 semaines. Le traitement est indiqué si la virémie persiste plus de 12 semaines.

D4

Quel est l'impact du diagnostic d'une infection chronique sur la prise en charge du patient ?

Réponse : Orientation vers un centre expert pour traitement antiviral.

E – Suivi du traitement d'une infection chronique chez les patients immunodéprimés

Selon votre organisme, quels sont les examens à réaliser (et avec quelles techniques) dans le cadre du suivi du traitement d'une infection chronique à l'hépatite E ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse : ARN VHE par NAAT

E1 *Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al. Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Transplant Recipients. N Engl J Med. 2014;370(12):1111-20.*

Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Kamar N, Izopet J. Protracted fecal shedding of HEV during ribavirin therapy predicts treatment relapse. Clin Infect Dis. 2015;60(1):96-9.

Sur quel type d'échantillon sont réalisés les examens mentionnés en E1 ? Quelle est la nature du résultat (qualitatif, quantitatif) ?

Réponse : ARN VHE dans le sang (quantitatif) et dans les selles (quantitatif ou qualitatif).

E2 *La recherche d'ARN dans les selles est probablement l'examen le plus important pour suivre les patients sous traitement*

Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Kamar N, Izopet J. Protracted fecal shedding of HEV during ribavirin therapy predicts treatment relapse. Clin Infect Dis. 2015;60(1):96-9.

Travaux personnels en cours.

A quel intervalle les mesures sont-elles réalisées ?

E3 *Réponse : Tous les mois.*

Quel est l'impact des résultats de ces examens sur la prise en charge du patient ?

E4 *Réponse : Arrêt du traitement antiviral si ARN VHE indétectable dans les selles sur deux mesures consécutives (résultats personnels non publiés). Arrêt du traitement antiviral si pas de décroissance de ARN VHE dans le sang.*

F – Détermination d'une immunité ancienne

Selon votre organisme, quels sont les principaux examens à réaliser (et avec quelles techniques) dans la détermination d'une immunité ancienne à l'hépatite E ?

F1

Réponse : Recherche d'IgG anti-VHE par sérologie.

J'insiste sur le fait que l'immunité anti-VHE n'est pas durable et qu'une personne immunocompétente ou immunodéprimée perd les IgG anti-VHE avec le temps.

Selon votre organisme, dans quels cas est-on amené à rechercher une immunité ancienne ?

F2

Réponse : Aucun

Quel est l'impact de cette détermination sur la prise en charge du patient ?

F3

A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apporte pas d'éclaircissements sur ce point.

Réponse : NA

G – Autres questions concernant le diagnostic et le suivi d'une hépatite E

La littérature fait état d'une grande variabilité dans les performances des kits de recherche ELISA ou EIA des IgG ou IgM. Selon votre organisme, qu'en est-il de cette variabilité en 2017 en France ? Les standards OMS sont-ils utilisés ?

G1

Réponse : A ma connaissance, le test Wantai est le test sensible disponible en France.

La littérature analysée traite principalement du traitement d'une infection chronique. Quelle est la position de votre organisme quant au traitement d'une infection aiguë (aussi bien chez les patients immunocompétents qu'immunodéprimés) ? En cas de traitement, quels sont les principaux examens à réaliser pour suivre son efficacité ? A quel intervalle ?

G2

Réponse : Le traitement est indiqué pour toute forme sévère d'infection par VHE : hépatite chronique, hépatite aiguë avec signes biologiques de gravité.

Il n'y a pas de recommandation de traitement. La recherche d'ARN VHE dans le sang et dans les selles est nécessaire pour suivre les patients sous traitement. L'intervalle optimal est inconnu.

Dans votre pratique, quelle spécialité est concernée par la prescription de chacun des examens mentionnés en B, C, D, E et F ? Où sont réalisés ces examens (hôpital, ville) ?

Réponse : hépatogastroentérologie, infectiologie, transplantation, hématologie. Examens réalisés à l'hôpital et en ville.

G3

Je pense qu'il y a un sujet de réflexion sur le dépistage systématique du VHE au cours du bilan annuel des personnes avec une greffe d'organe par TAAN. Le VHE est prévalent en France. Les personnes se contaminent tout au long de leur vie. Le mode de transmission est mal compris. Environ 60% des greffés développent une infection chronique par VHE après contage. L'infection chronique par VHE est en général peu ou asymptomatique et l'hépatite (élévation des ALT) est modérée.

La réflexion doit être la même pour les patients d'hématologie avec une lymphopénie profonde (<500/mm³) suite au traitement hématologique.

Selon votre organisme, la population pédiatrique est-elle particulièrement à risque d'infection au VHE ? Y a-t-il des différences dans la prise en charge par rapport à la population adulte ?

G4

Réponse : Non.

Selon votre organisme, la population des patients infectés par le VIH est-elle ou pas moins à risque d'infection par le VHE que les autres patients immunodéprimés ?

G5

Réponse : Les patients infectés par le VIH avec faible taux de CD4 (< 250 / mm³) sont à risque d'infection chronique par le VHE. Les autres ont un risque similaire à la population générale.

H – Retour sur l'argumentaire

Avez-vous connaissance de recommandations existantes non citées dans l'argumentaire ?

H1

Réponse : Mallet V, van Bommel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). Lancet Infect Dis. 2016;16(5):606-17.

Avez-vous connaissance de recommandations de bonne pratique en cours de publication ou d'élaboration ?

H2

Réponse : 1. HEV SaBTO recommendations (<https://www.shotuk.org/hev-sabto-recommendations/>); 2. Recommandations EASL en cours d'élaboration.

H3 | **En matière de lisibilité et de forme du rapport provisoire, avez-vous des remarques ou propositions à faire ?**

Réponse : Non

H4 | **Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?**

Réponse : Dans le chapitre prévention, je pense qu'il est important d'expliquer que l'immunité anti-VHE n'est pas durable et qu'il est possible de s'infecter plusieurs fois par VHE au cours d'une vie. Zhang J, Li SW, Wu T, Zhao Q, Ng MH, Xia NS. Hepatitis E virus: neutralizing sites, diagnosis, and protective immunity. Rev Med Virol. 2012;22(5):339-49.

Annexe 10. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse de la Société francophone de transplantation

A – Place de la recherche du VHE

Selon votre organisme, quelles situations cliniques précises appellent à rechercher le virus de l'hépatite E ?

- A1** *Réponse : L'infection par le VHE doit être recherchée chez tout patient ayant une altération du bilan hépatique, ainsi que chez tout patient présentant une atteinte neurologique non inexpliquée ou une protéinurie de novo associée à une augmentation même modérée des transaminases.*

Votre organisme considère-t-il que, pour chacune des situations proposées à la question précédente, le virus de l'hépatite E doit être recherché en même temps que les autres virus hépatiques (A, B, C) ou après ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ? Merci de préciser si la position est différente pour la population immunocompétente et immunodéprimée.

- A2** A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apparaît pas convergente sur ce point (cf. page 22 et 38).

Réponse : Le VHE est le virus hépatique le plus prévalent dans le monde et en France. Par conséquent, il doit être recherché en même temps que les autres virus hépatiques chez les patients immunocompétents et les patients immunodéprimés.

B – Diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents

Une fois la décision de rechercher le VHE prise, quels sont, selon votre organisme, les examens à réaliser (TAAN⁹⁸ et/ou tests sérologiques, ou autre) pour diagnostiquer une infection aiguë chez les patients immunocompétents ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

- B1** A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apparaît pas convergente sur ce point (cf. page 22 et 38).

Réponse : Chez l'immunocompétent, un test sérologique peut être suffisant pour porter le diagnostic. La présence d'Ig M anti-VHE a une spécificité de près de 100% (Abravanel, J Clin Virol 2013)

⁹⁸ Tests d'amplification des acides nucléiques.

B2 Si votre organisme préconise l'utilisation des TAAN, pourriez-vous préciser la technique (RT-PCR⁹⁹, TMA¹⁰⁰...) et le type d'échantillon (sang, selles...) ? En cas d'utilisation de la RT-PCR, quelle est la nature du résultat : qualitatif ou quantitatif (dans cette indication d'infection aiguë chez l'immunocompétent) ?

Réponse : La recherche du VHE par PCR n'est pas nécessaire chez l'immunocompétent sauf en cas de nécessité de confirmer le diagnostic chez un patient ayant des manifestations extra-hépatiques. PCR dans le sang.

B3 Si votre organisme préconise l'utilisation des tests sérologiques, pourriez-vous préciser également l'isotype recherché (IgM et/ou IgG), ainsi que la technique pour réaliser cet examen dans cette indication ?

Réponse : IgM. Tous les tests ont une très bonne sensibilité avec une préférence pour le test Wantai.

B4 Votre organisme préconise-t-il un délai par rapport à l'apparition de symptômes pour effectuer le prélèvement en vue du diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents ? Ce délai varie-t-il en fonction du prélèvement (sang, selles) ?

Réponse : Non. En cas de symptômes, une sérologie +/- une PCR dans le sang peuvent être réalisées. Si les symptômes remontent à plus de 3 ou 4 semaines et que la PCR est négative dans le sang, une PCR peut être réalisée dans les selles car l'élimination fécale dans les selles persiste plusieurs semaines après la clairance virale du sang.

B5 Si plusieurs examens sont à effectuer (mentionnés en B1), votre organisme peut-il préciser leur séquence (diagnostic initial, confirmation de résultats) ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse : Sérologie suivi d'une PCR.

B6 Quel est l'impact de la détection du VHE avec ces examens diagnostiques sur la prise en charge du patient ? Merci de préciser toute différence qui pourrait découler du moment où le diagnostic a été fait (phase précoce de la maladie, phase tardive (avec disparition des symptômes et de la virémie) etc.).

Réponse : Pas d'impact si le patient n'a aucune comorbidité. Chez les patients ayant une maladie hépatique sous jacente et chez ceux ayant des manifestations extra-hépatiques le diagnostic à une phase précoce est nécessaire pour assurer une surveillance adéquate.

⁹⁹ Reverse transcription polymerase chain reaction.

¹⁰⁰ Transcription mediated amplification.

C – Diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunodéprimés

Une fois la décision de rechercher le VHE prise, quels sont, selon votre organisme, les examens à réaliser (TAAN et/ou tests sérologiques, ou autre) pour diagnostiquer une infection aiguë chez les patients immunodéprimés ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

C1 Réponse : Sérologie puis TAAN. Si IgM positif, confirmation du diagnostic. Des IgM négatives n'éliminent pas le diagnostic car la sensibilité des IgM est aux alentours de 85% (Abravanel, J Clin Virol). De nombreux cas d'infection aiguë à VHE sans marqueurs sérologiques ont été rapportés chez les patients transplantés d'organes solides (Kamar, Gastroenterology 2011).

Si votre organisme préconise l'utilisation des TAAN, pourriez-vous préciser également la technique (RT-PCR, TMA...) et le type d'échantillon (sang, selles...) pour réaliser cet examen ? En cas d'utilisation de la RT-PCR, quelle est la nature du résultat : qualitatif ou quantitatif (dans cette indication d'infection aiguë chez l'immunodéprimé) ?

C2 Réponse : RT-PCR dans le sang. Test quantitatif pour suivre l'évolution.

Si votre organisme préconise l'utilisation des tests sérologiques, pourriez-vous préciser également l'isotype recherché, ainsi que la technique pour réaliser cet examen dans cette indication ?

C3 Réponse : IgM et IgG.
Une augmentation du taux d'IgG est un marqueur de réinfection.
Les IgM signent une infection aiguë.

Si votre organisme préconise l'utilisation des tests sérologiques dans cette indication, pourriez-vous préciser quel est leur apport par rapport aux TAAN ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

C4 Réponse : Chez les immunodéprimés, les 2 sont nécessaires. La sérologie permet de porter le diagnostic et de s'assurer de la séroconversion.
La PCR permet de confirmer le diagnostic et de suivre l'évolution.

Votre organisme préconise-t-il un délai par rapport à l'apparition de symptômes pour effectuer le prélèvement en vue du diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunodéprimés ? Ce délai varie-t-il en fonction du prélèvement (sang, selles) ?

C5 Réponse : VHE à rechercher dès l'apparition des symptômes. Si persistance d'une élévation modérée des transaminases et PCR négative dans le sang, la recherche du VHE dans les selles permet de porter le diagnostic rétrospectivement.

- C6** Si plusieurs examens sont à effectuer (mentionnés en C1), votre organisme pourrait-il préciser leur séquence (diagnostic initial, confirmation de résultats) ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse : Sérologie puis PCR puis génotypage.

- C7** Quel est l'impact de la détection du VHE avec ces examens diagnostiques sur la prise en charge de ces patients ? Merci de préciser toute différence qui pourrait découler du moment où le diagnostic a été fait (phase précoce de la maladie, phase tardive (avec disparition des symptômes et de la virémie) etc.).

Réponse : L'hépatite E pouvant évoluer vers la chronicité. Un diagnostic précoce permet d'adapter la prise en charge (baisse de l'immunosuppression pour négativer le virus).

D – Diagnostic d'une infection chronique chez les patients immunodéprimés

- D1** Selon votre organisme, quels sont les principaux examens à réaliser (et avec quelles techniques) dans le cadre du diagnostic d'une infection chronique à l'hépatite E ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse : PCR positive dans le sang et/ou les selles depuis plus de 3 à 6 mois (Kamar, NEJM 2008, et Kamar, AJT 2013).

- D2** Sur quel type d'échantillon sont réalisés les examens mentionnés en D1 ? Quelle est la nature du résultat (qualitatif, quantitatif) ?

Réponse : Sang et selles (qualitatif ou quantitatif).

- D3** Selon votre organisme, quelle est la durée de virémie après le pic de cytolyse qui permet de poser le diagnostic d'une infection chronique ? A quel intervalle les mesures sont-elles réalisées ?

A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apparaît pas convergente sur ce point (cf. page 22 et 39).

Réponse : 3 mois. Pas de négativation spontanée de la virémie au delà de 3 mois post-infection (Kamar, AJT 2013). PCR réalisée habituellement à M1 puis M3. La majorité des clairances spontanées ont lieu dans le premier mois suivant l'infection.

- D4** Quel est l'impact du diagnostic d'une infection chronique sur la prise en charge du patient ?

Réponse : Risque d'hépatite chronique, de cirrhose et décès par décompensation. Nécessité de baisser l'immunosuppression ou de mettre en place un traitement par ribavirine.

E – Suivi du traitement d'une infection chronique chez les patients immunodéprimés

Selon votre organisme, quels sont les examens à réaliser (et avec quelles techniques) dans le cadre du suivi du traitement d'une infection chronique à l'hépatite E ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

E1 *Réponse : Les patients ayant une hépatite chronique doivent recevoir un traitement anti-viral. Surveillance par PCR sous traitement une fois par mois jusqu'à la fin du traitement puis 1, 3 et 6 mois après l'arrêt du traitement pour s'assurer d'une réponse virologique soutenue.*

Sur quel type d'échantillon sont réalisés les examens mentionnés en E1 ? Quelle est la nature du résultat (qualitatif, quantitatif) ?

E2 *Réponse : Suivi par PCR dans le sang. Avant l'arrêt du traitement, une PCR dans les selles doit être réalisée pour s'assurer de la négativation de la PCR dans les selles. Une PCR positive dans les selles à la fin du traitement un facteur associé à un risque augmenté de récurrence après l'arrêt du traitement. Dans ce cas, une prolongation de la durée du traitement est nécessaire.*

A quel intervalle les mesures sont-elles réalisées ?

E3 *Réponse : cf E1*

Quel est l'impact des résultats de ces examens sur la prise en charge du patient ?

E4 *Réponse : cf E2*

F – Détermination d'une immunité ancienne

Selon votre organisme, quels sont les principaux examens à réaliser (et avec quelles techniques) dans la détermination d'une immunité ancienne à l'hépatite E ?

F1 *Réponse : Recherche des IgG anti-VHE.*

Selon votre organisme, dans quels cas est-on amené à rechercher une immunité ancienne ?

F2 *Réponse : Cette recherche n'est pas nécessaire de façon systématique.*

- F3** **Quel est l'impact de cette détermination sur la prise en charge du patient ?**
A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apporte pas d'éclaircissements sur ce point.
Réponse : Aucune

G – Autres questions concernant le diagnostic et le suivi d'une hépatite E

- G1** **La littérature fait état d'une grande variabilité dans les performances des kits de recherche ELISA ou EIA des IgG ou IgM. Selon votre organisme, qu'en est-il de cette variabilité en 2017 en France ? Les standards OMS sont-ils utilisés ?**
Réponse : En effet, grande variabilité. Test le plus sensible et le plus spécifique chez l'immunodéprimé est le test Wantai. Non les tests OMS ne sont pas systématiquement utilisés en dehors du CNR.

- G2** **La littérature analysée traite principalement du traitement d'une infection chronique. Quelle est la position de votre organisme quant au traitement d'une infection aiguë (aussi bien chez les patients immunocompétents qu'immunodéprimés) ? En cas de traitement, quels sont les principaux examens à réaliser pour suivre son efficacité ? A quel intervalle ?**
*Réponse : Pas de preuve pour le traitement de l'infection aiguë chez l'immunocompétent ou l'immunodéprimé. Le traitement est envisagée chez les patients ayant des manifestations extra-hépatiques à la phase aiguë.
En cas de traitement, suivi avec des PCR quantitatives dans le sang.*

- G3** **Dans votre pratique, quelle spécialité est concernée par la prescription de chacun des examens mentionnés en B, C, D, E et F ? Où sont réalisés ces examens (hôpital, ville) ?**
Réponse : Toutes les spécialités médicales. Examens peuvent être réalisés en ville ou à l'hôpital.

- G4** **Selon votre organisme, la population pédiatrique est-elle particulièrement à risque d'infection au VHE ? Y a-t-il des différences dans la prise en charge par rapport à la population adulte ?**
Réponse : La population pédiatrique n'est pas plus à risque que la population adulte (prévalence et incidence moins élevées), mais en cas d'infection, les manifestations sont identiques à celles de l'adulte et la prise en charge est identique.

- G5** **Selon votre organisme, la population des patients infectés par le VIH est-elle ou pas moins à risque d'infection par le VHE que les autres patients immunodéprimés ?**
Réponse : Oui

H – Retour sur l'argumentaire

Avez-vous connaissance de recommandations existantes non citées dans l'argumentaire ?

H1

Réponse :

OUI

Mallet Lancet Infect Dis 2016

Kamar, NEJM 2014

Avez-vous connaissance de recommandations de bonne pratique en cours de publication ou d'élaboration ?

H2

Réponse :

OUI,

Guidelines : European Association for the Study of the Liver (EASL)

En matière de lisibilité et de forme du rapport provisoire, avez-vous des remarques ou propositions à faire ?

H3

Réponse :

NON

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

H4

Réponse :

NON

Annexe 11. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponse du Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière

A – Place de la recherche du VHE

A1

Selon votre organisme, quelles situations cliniques précises appellent à rechercher le virus de l'hépatite E ?

Réponse : toute hépatite aiguë ou cytolysse persistante chez un immunodéprimé.

A2

Votre organisme considère-t-il que, pour chacune des situations proposées à la question précédente, le virus de l'hépatite E doit être recherché en même temps que les autres virus hépatiques (A, B, C) ou après ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ? Merci de préciser si la position est différente pour la population immunocompétente et immunodéprimée.

A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apparaît pas convergente sur ce point (cf. page 22 et 38).

Réponse :

Il doit s'agir d'un diagnostic de 1^{ère} intention devant toute cytolysse (immunocompétent et immunodéprimé) : le CNR recense environ 1800 d'hépatite E diagnostiqués chaque année. C'est plus que le nombre de cas recensés par la déclaration obligatoire de l'hépatite A. Une séroprévalence de plus de 22% en France métropolitaine en fait une infection fréquente.

B – Diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents

B1

Une fois la décision de rechercher le VHE prise, quels sont, selon votre organisme, les examens à réaliser (TAAN¹⁰¹ et/ou tests sérologiques, ou autre) pour diagnostiquer une infection aiguë chez les patients immunocompétents ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apparaît pas convergente sur ce point (cf. page 22 et 38).

Réponse : chez l'immunocompétent, les IgM VHE suffisent dans la plupart des cas pour le diagnostic positif, l'infection est résolutive

En cas d'infection sévère (hépatite fulminante) avec recours éventuel à la transplantation hépatique, la recherche par TAAN peut être nécessaire au diagnostic différentiel et à la prise en charge thérapeutique au décours de la greffe.

¹⁰¹ Tests d'amplification des acides nucléiques.

B2 Si votre organisme préconise l'utilisation des TAAN, pourriez-vous préciser la technique (RT-PCR¹⁰², TMA¹⁰³...) et le type d'échantillon (sang, selles...)? En cas d'utilisation de la RT-PCR, quelle est la nature du résultat : qualitatif ou quantitatif (dans cette indication d'infection aiguë chez l'immunocompétent) ?

*Réponse : toute technique TAAN sensible peut être utilisée pour le diagnostic ; les techniques quantitatives dans le sang sont indiquées pour le suivi thérapeutique
Les indications sont marginales chez l'immunocompétent.*

B3 Si votre organisme préconise l'utilisation des tests sérologiques, pourriez-vous préciser également l'isotype recherché (IgM et/ou IgG), ainsi que la technique pour réaliser cet examen dans cette indication ?

Réponse : Seuls les IgM ont un intérêt dans le cadre du diagnostic de l'infection aiguë ; les tests rapides (immunochromatographie) ou les tests EIA ont des sensibilités équivalentes chez l'immunocompétent.

B4 Votre organisme préconise-t-il un délai par rapport à l'apparition de symptômes pour effectuer le prélèvement en vue du diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunocompétents ? Ce délai varie-t-il en fonction du prélèvement (sang, selles) ?

Réponse : Les IgM sont habituellement positives au moment des symptômes ; en cas de négativité de toutes les explorations, la répétition des IgM 15j-1mois permet de faire le diagnostic.

B5 Si plusieurs examens sont à effectuer (mentionnés en B1), votre organisme peut-il préciser leur séquence (diagnostic initial, confirmation de résultats) ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse : IgM en diagnostic initial, aucune confirmation si positif (sensibilité et spécificité acceptables >90%).

B6 Quel est l'impact de la détection du VHE avec ces examens diagnostiques sur la prise en charge du patient ? Merci de préciser toute différence qui pourrait découler du moment où le diagnostic a été fait (phase précoce de la maladie, phase tardive (avec disparition des symptômes et de la virémie) etc.).

Réponse : le diagnostic positif précoce d'infection VHE (infection fréquente), permet d'éviter des explorations supplémentaires et d'éviter la modification d'un éventuel traitement médicamenteux en cours ; en effet le VHE a souvent été associé à une pseudo toxicité médicamenteuse.

¹⁰² Reverse transcription polymerase chain reaction.

¹⁰³ Transcription mediated amplification.

C – Diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunodéprimés

Une fois la décision de rechercher le VHE prise, quels sont, selon votre organisme, les examens à réaliser (TAAN et/ou tests sérologiques, ou autre) pour diagnostiquer une infection aiguë chez les patients immunodéprimés ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

C1

Réponse : Chez l'immunodéprimé, la recherche de l'ARN viral est nécessaire pour détecter une infection persistante ; la persistance est fréquente chez le transplanté d'organes solides (2/3 des cas après infection aiguë) ; la baisse des transaminases ne suffit pas à déclarer l'infection guérie (les transaminases sont généralement peu élevées lors de l'infection persistante) ; cette infection persistante doit être traitée car 1)des fibroses hépatiques rapidement évolutives ont été décrites, 2)la persistance d'une infection par virus hépatotrope peut compliquer la prise en charge de patients nécessitant des traitement potentiellement hépatotoxiques (comme les chimiothérapies anticancéreuses).

Si votre organisme préconise l'utilisation des TAAN, pourriez-vous préciser également la technique (RT-PCR, TMA...) et le type d'échantillon (sang, selles...) pour réaliser cet examen ? En cas d'utilisation de la RT-PCR, quelle est la nature du résultat : qualitatif ou quantitatif (dans cette indication d'infection aiguë chez l'immunodéprimé) ?

C2

*Réponse : toute technique TAAN sensible peut être utilisée pour le diagnostic ; Un résultat qualitatif dans le sang suffit au diagnostic positif ;
Les techniques quantitatives dans le sang sont indiquées pour le suivi thérapeutique
Les techniques qualitatives ou quantitatives dans les selles sont indiquées pour le suivi thérapeutique (le traitement ne doit pas être arrêté avant négativation de l'excrétion fécale).*

Si votre organisme préconise l'utilisation des tests sérologiques, pourriez-vous préciser également l'isotype recherché, ainsi que la technique pour réaliser cet examen dans cette indication ?

C3

Réponse : Une infection VHE virémique peut être associée à tout type de profil sérologique chez l'immunodéprimé (IgM et IgG négatifs, IgM Isolés, IgG isolés, IgM et IgG positifs) ; ce profil sérologique n'impacte pas la prise en charge ; la question est de déterminer si l'infection sera résolutive ou persistante donc pas d'indication des tests sérologiques.

Si votre organisme préconise l'utilisation des tests sérologiques dans cette indication, pourriez-vous préciser quel est leur apport par rapport aux TAAN ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

C4

Réponse : Une infection VHE virémique peut être associée à tout type de profil sérologique chez l'immunodéprimé (IgM et IgG négatifs, IgM Isolés, IgG isolés, IgM et IgG positifs) ; ce profil sérologique n'impacte pas la prise en charge ; la question est de déterminer si l'infection sera résolutive ou persistante donc pas d'indication des tests sérologiques.

C5 Votre organisme préconise-t-il un délai par rapport à l'apparition de symptômes pour effectuer le prélèvement en vue du diagnostic d'une infection aiguë chez les patients immunodéprimés ? Ce délai varie-t-il en fonction du prélèvement (sang, selles) ?

Réponse : une recherche du virus par TAAN dès la découverte d'une cytolyse hépatique permet de limiter l'errance diagnostique et d'ajuster rapidement la prise en charge.

C6 Si plusieurs examens sont à effectuer (mentionnés en C1), votre organisme pourrait-il préciser leur séquence (diagnostic initial, confirmation de résultats) ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse : la recherche du virus par TAAN apporte le diagnostic positif sans besoin de confirmation. La persistance virale doit être recherchée par TAAN à 3 ou 6 mois du diagnostic initial.

C7 Quel est l'impact de la détection du VHE avec ces examens diagnostiques sur la prise en charge de ces patients ? Merci de préciser toute différence qui pourrait découler du moment où le diagnostic a été fait (phase précoce de la maladie, phase tardive (avec disparition des symptômes et de la virémie) etc.).

Réponse : le diagnostic d'une infection aiguë virémique (TAAN) permet d'expliquer la cytolyse et de limiter l'errance diagnostique. le diagnostic d'une infection persistante (TAAN toujours positif à 3 ou 6 mois du diagnostic initial) permet sa prise en charge thérapeutique.

Si la recherche par TAAN est faite tardivement et que le patient a une infection résolutive (TAAN négatif), le diagnostic d'infection persistante est éliminé, et la prise en charge n'est pas modifiée.

D – Diagnostic d'une infection chronique chez les patients immunodéprimés

D1 Selon votre organisme, quels sont les principaux examens à réaliser (et avec quelles techniques) dans le cadre du diagnostic d'une infection chronique à l'hépatite E ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

Réponse : le diagnostic d'une infection persistante repose sur la recherche de l'ARN viral par TAAN; une recherche positive à 3 ou 6 mois d'intervalle signe l'infection persistante (nombreuses publications).

D2 Sur quel type d'échantillon sont réalisés les examens mentionnés en D1 ? Quelle est la nature du résultat (qualitatif, quantitatif) ?

Réponse : la recherche du virus par TAAN dans le sang est suffisante pour établir le diagnostic d'infection persistante.

Selon votre organisme, quelle est la durée de virémie après le pic de cytolyse qui permet de poser le diagnostic d'une infection chronique ? A quel intervalle les mesures sont-elles réalisées ?

D3

A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apparaît pas convergente sur ce point (cf. page 22 et 39).

Réponse : l'infection persistante est définie par la persistance de l'ARN viral 3 ou 6 mois après l'infection aiguë ; les travaux des équipes de kamar et izopet suggèrent qu'un délai de 3 mois est suffisant à établir ce diagnostic.

Quel est l'impact du diagnostic d'une infection chronique sur la prise en charge du patient ?

D4

Réponse : cette infection persistante doit être traitée car 1)des fibroses hépatiques rapidement évolutives ont été décrites, 2)la persistance d'une infection par virus hépatotrope peut compliquer la prise en charge de patients nécessitant des traitements potentiellement hépatotoxiques (comme les chimiothérapies anticancéreuses).

E – Suivi du traitement d'une infection chronique chez les patients immunodéprimés

Selon votre organisme, quels sont les examens à réaliser (et avec quelles techniques) dans le cadre du suivi du traitement d'une infection chronique à l'hépatite E ? Sur quels types de preuves cette position se fonde-t-elle ?

E1

Réponse : Seule la négativation de la virémie permet d'affirmer la guérison ; il faut donc suivre les patients traités par TAAN. Les techniques quantitatives permettent d'apprécier la qualité de la réponse virologique au traitement. La sérologie n'a pas d'indication dans ce contexte.

Sur quel type d'échantillon sont réalisés les examens mentionnés en E1 ? Quelle est la nature du résultat (qualitatif, quantitatif) ?

E2

Réponse : le suivi du traitement doit être réalisé par TAAN dans le sang et les selles. La négativation de l'ARN viral dans les selles doit être obtenue à l'arrêt du traitement ; les rechutes à l'arrêt du traitement sont décrites chez des sujets ayant négativés dans le sang mais avec une excrétion fécale persistante.

A quel intervalle les mesures sont-elles réalisées ?

E3

Réponse : la durée actuellement recommandée de traitement par ribavirine est de 3 mois. Une recherche par TAAN quantitatif à J0 et M1 permet d'apprécier la réponse précoce prédictive de la réponse virologique soutenue ; une recherche quantitative dans le sang et qualitative dans les selles à 3 mois de traitement est prédictive de RVS si les 2 sont négatives. Une recherche de l'ARN virale dans le sang 3 mois après l'arrêt du traitement permet d'affirmer la réponse ou la non réponse virologique.

Quel est l'impact des résultats de ces examens sur la prise en charge du patient ?

E4

Réponse : possible ajustement de la durée de traitement (prolongation au-delà de 3 mois en cas de positivité de la charge virale dans le sang à 1 mois, ou de l'ARN viral dans les selles à 3 mois)

Indication de retraitement en cas de rechute à 3 mois de l'arrêt.

F – Détermination d'une immunité ancienne

Selon votre organisme, quels sont les principaux examens à réaliser (et avec quelles techniques) dans la détermination d'une immunité ancienne à l'hépatite E ?

F1

Réponse : en dehors d'études épidémiologiques de séroprévalence, je ne vois pas l'intérêt diagnostique de la recherche d'immunité ancienne ; l'immunité n'est pas protectrice ; la présence d'IgG avant greffe n'évite pas les réinfections post greffes ; 15-20% des infections de l'immunocompétent sont associées à des avidités élevées suggérant des réinfections ; Des études sont nécessaires pour montrer/déterminer s'il existe un titre protecteur.

Selon votre organisme, dans quels cas est-on amené à rechercher une immunité ancienne ?

F2

Réponse : en dehors d'études épidémiologiques de séroprévalence, je ne vois pas l'intérêt diagnostique de la recherche d'immunité ancienne ; l'immunité n'est pas protectrice ; la présence d'IgG avant greffe n'évite pas les réinfections post greffes ; 15-20% des infections de l'immunocompétent sont associées à des avidités élevées suggérant des réinfections ; Des études sont nécessaires pour montrer/déterminer s'il existe un titre protecteur.

Quel est l'impact de cette détermination sur la prise en charge du patient ?

F3

A noter que, à ce stade de notre analyse, la littérature n'apporte pas d'éclaircissements sur ce point.

Réponse : aucune

G – Autres questions concernant le diagnostic et le suivi d'une hépatite E

La littérature fait état d'une grande variabilité dans les performances des kits de recherche ELISA ou EIA des IgG ou IgM. Selon votre organisme, qu'en est-il de cette variabilité en 2017 en France ? Les standards OMS sont-ils utilisés ?

G1

Réponse : Les tests les plus récents ont des performances équivalentes ; Une nouvelle version du standard OMS est en cours d'élaboration.

La littérature analysée traite principalement du traitement d'une infection chronique. **Quelle est la position de votre organisme quant au traitement d'une infection aiguë (aussi bien chez les patients immunocompétents qu'immunodéprimés) ? En cas de traitement, quels sont les principaux examens à réaliser pour suivre son efficacité ? A quel intervalle ?**

- G2** Réponse : Pas d'argument convaincant pour le traitement des infections aiguës de l'immunocompétent, uniquement des cas reports sans contrôles
En raison de la fréquence du passage à la chronicité chez l'immunodéprimé (2/3) le traitement de l'infection aiguë fait plus de sens et raccourcit la durée de prise en charge du patient pour cette infection ; la nature des examens et leur fréquence serait la même que pour les infections chroniques.

Dans votre pratique, quelle spécialité est concernée par la prescription de chacun des examens mentionnés en B, C, D, E et F ? Où sont réalisés ces examens (hôpital, ville) ?

- G3** Réponse : l'hépatite aiguë de l'immunocompétent est le plus souvent bénigne et donc vue en ville, par les généralistes, ou aux urgences et à l'aval des urgences (hépatogastro ou infectieux) quand l'infection est plus symptomatique
La cytolyse hépatique du patient immunodéprimé, correspondant potentiellement à une infection persistante est vue à l'hôpital dans les services de greffe.

Selon votre organisme, la population pédiatrique est-elle particulièrement à risque d'infection au VHE ? Y a-t-il des différences dans la prise en charge par rapport à la population adulte ?

- G4** Réponse : La prévalence chez l'enfant est faible, l'exposition augmentant avec l'âge
En cas d'exposition transfusionnelle, elle doit être recherchée.

Selon votre organisme, la population des patients infectés par le VIH est-elle ou pas moins à risque d'infection par le VHE que les autres patients immunodéprimés ?

- G5** Réponse : les infections chroniques chez le VIH n'ont été décrites que chez les patients profondément immunodéprimés ; Moins de risque dans cette population.

H – Retour sur l'argumentaire

H1 Avez-vous connaissance de recommandations existantes non citées dans l'argumentaire ?

Réponse : non.

H2 Avez-vous connaissance de recommandations de bonne pratique en cours de publication ou d'élaboration ?

Réponse : non.

H3

En matière de lisibilité et de forme du rapport provisoire, avez-vous des remarques ou propositions à faire ?

Réponse : non.

H4

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

Réponse : non.

Références

1. Haute Autorité de Santé. Evaluation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge de l'hépatite E en vue de l'actualisation de la NABM. Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.
2. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012;367(13):1237-44.
3. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(1):116-38.
4. Blasco-Perrin H, Abravanel F, Blasco-Baque V, Péron JM. Hepatitis E, the neglected one. *Liver Int* 2016;36(Suppl 1):130-4.
5. Shrestha AC, Faddy HM, Flower RLP, Seed CR, Keller AJ. Hepatitis E virus: do locally acquired infections in Australia necessitate laboratory testing in acute hepatitis patients with no overseas travel history? *Pathology* 2015;47(2):97-100.
6. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, *et al.* Hepatitis E. *Lancet* 2012;379(9835):2477-88.
7. Hartl J, Wehmeyer MH, Pischke S. Acute hepatitis E: two sides of the same coin. *Viruses* 2016;8(11):299.
8. Béguelin C, Fraga M, Wandeler G, Sahli R, Rauch A, Moradpour D. Hépatite E. *Forum Méd Suisse* 2016;16(24):510-4.
9. Kamar N, Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus: chronic infection, extra-hepatic manifestations, and treatment. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39(1):20-7.
10. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Adda R, Gautier A, Boudjedir K, Sandid I, Ounnoughene N, *et al.* Caractéristiques et évolution clinique des événements indésirables receveurs dus au virus de l'hépatite E, déclarés dans le système national d'hémovigilance [abstract] [En ligne] 2015.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/77122b0438c699b70f65fdf197ae6446.pdf
11. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Séroconversion au virus de l'hépatite E chez des receveurs rénaux. *Vigilances* 2014;(63):17.
12. Roque-Afonso AM. Hépatite E. POSTU 2016. Symposium du samedi 19 mars 2016. Session hépatologie [En ligne] 2016.
http://www.fmccgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2016/151_158_Roque-Afonso.pdf
13. Société française de microbiologie, Société française de mycologie médicale, Société française de parasitologie. Rémic 5.2. Référentiel en microbiologie médicale. Paris: SFM; 2015.
14. Morlat P, Conseil national du sida, Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2014 du rapport 2013. Paris: Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes; 2014.
http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/experts-vih_actualisations2014.pdf
15. British HIV Association, Wilkins E, Nelson M, Agarwal K, Awoyemi D, Barnes E, *et al.* British HIV Association guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013. *HIV Med* 2013;14(Suppl 4).
16. Debing Y, Moradpour D, Neyts J, Gouttenoire J. Update on hepatitis E virology: implications for clinical practice. *J Hepatol* 2016;65(1):200-12.
17. Blasco-Perrin H, Madden RG, Stanley A, Crossan C, Hunter JG, Vine L, *et al.* Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: a prospective UK/French study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(5):574-81.
18. Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA, Ciccaglione AR, Couturier E, de Sousa R, *et al.* Hepatitis E virus: assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol* 2016;82:9-16.
19. Blasco Perrin H, Blasco-Baque V, Abravanel F, Bureau C, Robic MA, Vinel JP, *et al.* Autochthonous hepatitis E: a new risk factor for cirrhosis decompensation [abstract]. The International Liver Congress™ 2016, april 13-17, Barcelona, Spain. *J Hepatol* 2016;64(Suppl 2):362.
20. Arends JE, Ghisetti V, Irving W, Dalton HR, Izopet J, Hoepelman AIM, *et al.* Hepatitis E: an emerging infection in high income countries. *J Clin Virol* 2014;59(2):81-8.
21. Kamar N, Legrand-Abravanel F, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus: what transplant physicians should know. *Am J Transplant* 2012;12(9):2281-7.
22. Izopet J, Lhomme S, Abravanel F, Roque AM, Kamar N. Le virus de l'hépatite E. *Presse Méd* 2015;44(3):328-32.
23. Hartl J, Otto B, Madden RG, Webb G, Woolson KL, Kriston L, *et al.* Hepatitis E seroprevalence in Europe: a meta-analysis. *Viruses* 2016;8(8):211.
24. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saune K, Arnaud C, Pelletier B, *et al.* A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology* 2016;63(4):1145-54.
25. Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Saune K, Miedouge M, Ellis V, *et al.* Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis* 2011;17(12):2309-12.

26. Société de pathologie exotique. Vers un contrôle mondial des hépatites virales. Colloque, mardi 19 mai 2015, Institut Pasteur, Amphithéâtre Jacob, Paris. Paris: SPE; 2015.
http://www.pathexo.fr/docfiles/2015_hep_resumes.pdf
27. Centre national de référence virus des hépatites à transmission entérique. Plan du rapport annuel d'activité 2015. Année d'exercice 2014. Toulouse: CNR VHE; 2015.
<http://www.cnrva-vhe.org/wp-content/uploads/2012/03/2014-Rap-Act-VHE-VHA.pdf>
28. Organisation mondiale de la santé. Hépatite E. Aide-mémoire n°280 [En ligne] 2016.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/fr/>
29. Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse : position de l'OMS à propos du vaccin contre l'hépatite E, mai 2015. Relevé Epidémiol Hebdo 2015;90(18):185-200.
30. Communicable Diseases Network Australia. Revised surveillance case definitions. Commun Dis Intell Q Rep 2013;37(2):E189-92.
31. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales (à l'exclusion du dépistage en cas de dons de sang, d'organes ou de tissus). Paris: ANAES; 2001.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Hepatitis_virales_recos.pdf
32. Manka P, Verheyen J, Gerken G, Canbay A. Liver failure due to acute viral hepatitis (A-E). Visc Med 2016;32(2):80-5.
33. Peters van Ton AM, Gevers TJG, Drenth JPH. Antiviral therapy in chronic hepatitis E. A systematic review. J Viral Hepat 2015;22(12):965-73.
34. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. L'hépatite E [En ligne] 2016.
<https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99h%C3%A9patite-e>
35. Public Health England. Public health operational guidelines for hepatitis E. Health protection response to reports of hepatitis E infection. London: PHE; 2015.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/396909/PH_Operational_Guidelines_for_HepE_051214_Standard_template_CT.pdf
36. World Health Organization. WHO expert committee on biological standardization. Sixty-sixth report. WHO Techn Rep Ser 2016;(999).
37. Hyams C, Mabayoje DA, Copping R, Maranao D, Patel M, Labbett W, *et al.* Serological cross reactivity to CMV and EBV causes problems in the diagnosis of acute hepatitis E virus infection. J Med Virol 2014;86(3):478-83.
38. World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardization, Baylis SA, Mizusawa S, Okada Y, Hanschmann KMO. Collaborative study to establish a World Health Organization International Standard for hepatitis E virus RNA for nucleic acid amplification technology (NAT)-based assays. Expert Committee on Biological Standardization, Geneva, 17-21 October 2011. Geneva: WHO; 2011.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70783/1/WHO_BS_2011.2175_eng.pdf
39. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Fischler B, Baumann U, Dezsofi A, Hadzic N, Hierro L, *et al.* Hepatitis E in children: a position paper by the ESPGHAN Hepatology Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;63(2):288-94.
40. American Association for the Study of Liver Diseases, Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASLD position paper: the management of acute liver failure: update 2011. Alexandria: AASLD; 2011.
https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/alfenhanced.pdf
41. Verghese VP, Robinson JL. A systematic review of hepatitis E virus infection in children. Clin Infect Dis 2014;59(5):689-97.
42. Herremans M, Bakker J, Duizer E, Vennema H, Koopmans MPG. Use of serological assays for diagnosis of hepatitis E virus genotype 1 and 3 infections in a setting of low endemicity. Clin Vaccine Immunol 2007;14(5):562-8.
43. Legrand-Abravanel F, Thevenet I, Mansuy JM, Saune K, Vischi F, Peron JM, *et al.* Good performance of immunoglobulin M assays in diagnosing genotype 3 hepatitis E virus infections. Clin Vaccine Immunol 2009;16(5):772-4.
44. El-Sayed Zaki M, El-deen Zaghoul MH, El Sayed O. Acute sporadic hepatitis E in children: diagnostic relevance of specific immunoglobulin M and immunoglobulin G compared with nested reverse transcriptase PCR. FEMS Immunol Med Microbiol 2006;48(1):16-20.
45. Clayson ET, Myint KSA, Snitbhan R, Vaughn DW, Innis BL, Chan L, *et al.* Viremia, fecal shedding, and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. J Infect Dis 1995;172(4):927-33.
46. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, *et al.* Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. Gastroenterology 2011;140(5):1481-9.
47. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, *et al.* Pegylated interferon- α for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. Clin Infect Dis 2010;50(5):e30-3.
48. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Lhomme S, Esposito L, *et al.* Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. Gastroenterology 2010;139(5):1612-8.
49. Legrand-Abravanel F, Mansuy JM, Dubois M, Kamar N, Peron JM, Rostaing L, *et al.* Hepatitis E virus

- genotype 3 diversity, France. *Emerg Infect Dis* 2009;15(1):110-4.
50. Drobeniuc J, Meng J, Reuter G, Greene-Montfort T, Khudyakova N, Dimitrova Z, *et al.* Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: pangenotypic evaluation of performances. *Clin Infect Dis* 2010;51(3):e24-7.
51. Chauhan A, Jameel S, Dilawari JB, Chawla YK, Kaur U, Ganguly NK. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet* 1993;341(8838):149-50.
52. Chandra NS, Sharma A, Malhotra B, Rai RR. Dynamics of HEV viremia, fecal shedding and its relationship with transaminases and antibody response in patients with sporadic acute hepatitis E. *Virology* 2010;7:213.
53. Koshy A, Grover S, Hyams KC, Shabrawy MA, Pacsa A, Al-Nakib B, *et al.* Short-term IgM and IgG antibody responses to hepatitis E virus infection. *Scand J Infect Dis* 1996;28(5):439-41.
54. Goldsmith R, Yarbough PO, Reyes GR, Fry KE, Gabor KA, Kamel M, *et al.* Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of acute sporadic hepatitis E in Egyptian children. *Lancet* 1992;339(8789):328-31.
55. Favorov MO, Fields HA, Purdy MA, Yashina TL, Aleksandrov AG, Alter MJ, *et al.* Serologic identification of hepatitis E virus infections in epidemic and endemic settings. *J Med Virol* 1992;36(4):246-50.
56. Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res* 2011;161(1):84-92.
57. Mast EE, Alter MJ, Holland PV, Purcell RH. Evaluation of assays for antibody to hepatitis E virus by a serum panel. *Hepatology* 1998;27(3):857-61.
58. Zhang JZ, Im SWK, Lau SH, Chau TN, Lai ST, Ng SP, *et al.* Occurrence of hepatitis E virus IgM, low avidity IgG serum antibodies, and viremia in sporadic cases of non-A, -B, and -C acute hepatitis. *J Med Virol* 2002;66(1):40-8.
59. Wenzel JJ, Preiss J, Schemmerer M, Huber B, Jilg W. Test performance characteristics of anti-HEV IgG assays strongly influence hepatitis E seroprevalence estimates. *J Infect Dis* 2013;207(3):497-500.
60. Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton H. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol* 2010;82(5):799-805.
61. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Péron JM, Guitard J, *et al.* Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358(8):811-7.
62. Gérolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient [letter]. *N Engl J Med* 2008;358(8):859-60.
63. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection [letter]. *N Engl J Med* 2009;361(10):1025-7.
64. Halac U, Béland K, Lapierre P, Patey N, Ward P, Brassard J, *et al.* Cirrhosis due to chronic hepatitis E infection in a child post-bone marrow transplant. *J Pediatr* 2012;160(5):871-4 e1.
65. Hoerning A, Hegen B, Wingen AM, Cetiner M, Lainka E, Kathemann S, *et al.* Prevalence of hepatitis E virus infection in pediatric solid organ transplant recipients: a single-center experience. *Pediatr Transplant* 2012;16(7):742-7.
66. Ghabrah TM, Tsarev S, Yarbough PO, Emerson SU, Strickland GT, Purcell RH. Comparison of tests for antibody to hepatitis E virus. *J Med Virol* 1998;55(2):134-7.
67. Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Thurairajah P, Dalton HR. Serological response to hepatitis E virus genotype 3 infection: IgG quantitation, avidity, and IgM response. *J Med Virol* 2008;80(1):95-101.
68. Mansuy JM, Peron JM, Bureau C, Alric L, Vinel JP, Izopet J. Immunologically silent autochthonous acute hepatitis E virus infection in France. *J Clin Microbiol* 2004;42(2):912-3.
69. American Gastroenterological Association Institute, Flamm SL, Yang YX, Singh S, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the diagnosis and management of acute liver failure. *Gastroenterology* 2017;152(3):644-7.
70. American College of Gastroenterology, Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112(1):18-35.
71. European Conference on Infections in Leukaemia, Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, *et al.* Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *Lancet Infect Dis* 2016;16(5):606-17.
72. Public Health England. UK standards for microbiology investigations. Acute infective hepatitis. London: PHE; 2014.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/455096/S_11i.3.pdf
73. Toward Optimized Practice. Serological testing for suspected viral hepatitis. Clinical practice guideline. Edmonton: TOP; 2014.
http://www.topalbertadoctors.org/download/392/hepatitis_guideline.pdf?_20160716030759
74. American Society of Transplantation, Levitsky J, Doucette K. Viral hepatitis in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):147-68.
75. Guidelines and Protocols Advisory Committee, British Columbia Ministry of Health, British Columbia Medical Association. Viral hepatitis testing. Victoria: GPAC; 2012.

<http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/vihp.pdf>

76. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006;44(Suppl 1):S6-9.

77. Wu WC, Su CW, Yang JY, Lin SF, Chen JY, Wu JC. Application of serologic assays for diagnosing acute hepatitis E in national surveillance of a nonendemic area. *J Med Virol* 2014;86(4):720-8.

78. Kaba M, Richet H, Ravaux I, Moreau J, Poizot-Martin I, Motte A, *et al.* Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 2011;83(10):1704-16.

79. Kenfak-Foguena A, Schöni-Affolter F, Bürgisser P, Witteck A, Darling KEA, Kovari H, *et al.* Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2011;17(6):1074-8.

80. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2012;142(6):1388-97 e1.

81. Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C, Barg-Hock H, Heim A, Kamar N, *et al.* Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2010;16(1):74-82.

82. Aggarwal R. Hepatitis E: historical, contemporary and future perspectives. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 (Suppl 1):72-82.

83. Pas S, Molenkamp R, Schinkel J, Rebers S, Copra C, Seven-Deniz S, *et al.* Performance evaluation of the new Roche cobas AmpliPrep/cobas TaqMan HCV test, version 2.0, for detection and quantification of hepatitis C virus RNA. *J Clin Microbiol* 2013;51(1):238-42.

84. Neukam K, Barreiro P, Macías J, Avellón A, Cifuentes C, Martín-Carbonero L, *et al.* Chronic hepatitis E in HIV patients: rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin. *Clin Infect Dis* 2013;57(3):465-8.

85. Sagnelli E, Pisaturo M, Stanzione M, Messina V, Alessio L, Sagnelli C, *et al.* Clinical presentation, outcome, and response to therapy among patients with acute exacerbation of chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(9):1174-80 e11.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Évaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Juillet 2017
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Évaluation des techniques et des indications des tests de biologie médicale utilisés dans le diagnostic et le suivi de l'hépatite E
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.3.1
Demandeur	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Irena GUZINA, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Cf. Chapitre 2.3.1
Recherche documentaire	De janvier 2011 à juin 2017 (stratégie de recherche documentaire décrite en Annexe 1) Réalisée par Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Irena GUZINA, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : juillet 2017
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Avis HAS (juillet 2017) disponible sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr