
Conduite à tenir pour l'investigation de cas pédiatriques d'hépatite aiguë "d'étiologie inconnue"

(23/05/2022)

Ce document est destiné à proposer une conduite à tenir pour le signalement des cas d'hépatite aiguë d'étiologie inconnue chez les enfants sur le territoire national.

Ce document est susceptible d'être modifié en fonction de l'évolution de la situation nationale et internationale, notamment au Royaume-Uni (résultats des investigations en cours).

Définition d'un cas possible

Enfant âgé de moins de 18 ans, se présentant pour une hépatite aiguë avec cytolysse (ASAT et/ou ALAT) > 500 UI/L, depuis le 1^{er} janvier 2022, pour lequel est retrouvé :

- Une infection par un Adénovirus ou un SARS-CoV-2 * ;

OU

- Aucune étiologie (confirmée ou fortement suspectée) après un bilan de première intention comprenant la recherche :

- D'une hépatotoxicité liée à un médicament recensé sur le site international « LiverTox » : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/> ;
- D'une infection par un virus classiquement responsable d'hépatite aiguë : VHA, VHB, VHC, VHD, VHE, HSV ;
- D'une hépatopathie (déficit en a1AT, maladie de Wilson, hépatite auto-immune, cholestase intrahépatique familiale progressive), d'une maladie métabolique, d'une leucémie aiguë, d'un foie de choc, d'une hépatite hypoxique (anoxo-ischémie néonatale notamment), d'une cause traumatique

* sans retarder le signalement, un prélèvement de sang total (tube EDTA) devra être effectué pour tout patient ayant eu un prélèvement positif sur prélèvement respiratoire ou de selles pour compléter le bilan étiologique et déterminer l'imputabilité de l'infection dans la survenue de l'hépatite aiguë.

Circuit des signalements

- Toute hépatite aiguë avec ASAT et/ou ALAT > 500 UI/L chez un enfant doit conduire à la réalisation d'un bilan étiologique de 1^{ère} intention complet, à la recherche d'une étiologie, en particulier infectieuse, toxique, immuno-hématologique, auto-immune, métabolique, vasculaire ou d'une hépatopathie chronique. Aucune hypothèse ne doit être écartée d'emblée.

- Ce bilan étiologique doit notamment reposer sur des **prélèvements sanguins, respiratoires, urinaires, de selles et issus d'une biopsie hépatique** (idéalement). L'ensemble de ces prélèvements doivent être conservés dans des conditions optimales pour des recherches ultérieures, en particulier métagénomique.
- Pour cette analyse métagénomique, tous les types de prélèvements cliniques sont acceptés quelles que soient leurs modalités de conservation : **frais, congelés**, paraffinés, lames histologiques (par ordre décroissant de préférence pour accroître la sensibilité). Les prélèvements sanguins doivent être faits sur **tubes EDTA** (au moins 1 ml). Pour les autres prélèvements, les contenants stériles sont tous acceptés. Les prélèvements frais doivent être conservés à 4°C, les prélèvements congelés à -20°C.
- Un **prélèvement capillaire** pour la recherche ultérieure éventuelle de toxiques doit être si possible réalisé (modalités de prélèvement en annexe).
- Compte-tenu du niveau de transaminases retenu pour la définition de cas possibles, les signalements émaneront principalement des **services de réanimation pédiatrique et des centres de transplantation hépatique pédiatrique, mais pourront également être rapportés par des cliniciens exerçant en dehors de ces services**. Devant une suspicion de cas possible, ces derniers sont encouragés à se rapprocher pour avis du **réfèrent en hépato-gastro-pédiatrie du CHU dont ils dépendent**.

A l'issue du 1^{er} bilan étiologique (Figure 1) :

- Si la recherche d'adénovirus et/ou de SARS-CoV-2 est POSITIVE (quel que soit le prélèvement) **ET qu'aucune autre étiologie n'est retrouvée, le cas est considéré comme possible** et doit donner lieu à un **signalement** à Santé publique France. Les prélèvements doivent être transmis pour analyse métagénomique.
- Si la recherche d'adénovirus et/ou de SARS-CoV-2 sur les prélèvements respiratoires et/ou de selles est **POSITIVE ET qu'une autre étiologie est retrouvée** (ou fortement suspectée), **le cas est considéré comme possible** et doit donner lieu à un **signalement** à Santé publique France. Dans ce cas de figure, il est demandé, dans la mesure du possible, **de réaliser une recherche complémentaire de ce ou ces virus sur sang total** (tube EDTA, sur un prélèvement antérieur si le cas est déclaré de façon rétrospective) si non réalisée. Des prélèvements doivent également être conservés jusqu'à **validation du cas** par un groupe multi-disciplinaire, pour éventuelle analyse métagénomique.
- Si la recherche d'adénovirus et de SARS-CoV-2 est NEGATIVE (quel que soit le prélèvement) **ET qu'aucune autre étiologie n'est retrouvée, le cas est considéré comme possible** et doit donner lieu à un **signalement** à Santé publique France. Les prélèvements doivent être transmis pour analyse métagénomique.

- Si la recherche d'**adénovirus et de SARS-CoV-2** sur les prélèvements respiratoires, de selles et si possible sanguins est **NEGATIVE ET qu'UNE autre étiologie est retrouvée** (ou fortement suspectée), **le cas est exclu** et ne donne pas lieu à un signalement.

Le signalement d'un cas possible doit se faire dans les jours qui suivent la réalisation du 1er bilan étiologique, une fois les résultats disponibles (Figure 2). Le signalement se fait par l'envoi d'un **questionnaire clinique et biologique** à déposer, une fois rempli, sur la plateforme <https://bluefiles.orange-business.com/spf/signal-hepatite>. L'envoi par tout autre moyen non sécurisé (ex : mail) est proscrit.

En cas de besoin, un retour vers le clinicien pourra être fait par Santé publique France pour demande d'informations complémentaires pour la validation du cas.

Si une étiologie est retrouvée après le signalement à Santé publique France, à partir de résultats complémentaires, cette information doit être transmise à Santé publique France (par un message sur la même plateforme de dépôt).

Investigation complémentaire

La recherche d'expositions à risque sera réalisée par les cellules régionales de Santé publique France auprès de la famille de l'enfant sur la base d'un **questionnaire exploratoire**.

Circuit des prélèvements biologiques

Tout cas possible doit donner lieu à **l'envoi de l'ensemble des prélèvements réalisés** au Centre national de référence (CNR) des hépatites B, C et Delta qui s'appuiera sur le laboratoire de virologie de l'hôpital Henri-Mondor pour réaliser un process complet de métagénomique, à visée diagnostique et de recherche. Les prélèvements seront adressés, accompagnés du bon de demande (en annexe) à l'adresse suivante :

Dr Christophe Rodriguez
CNR des hépatites B, C et Delta
Département PDTI/Plateforme « Génomiques »
CHU Henri Mondor Entresol 1
51 Av du Mal de Lattre de Tassigny
94010 Créteil

Le bon de demande devra impérativement préciser que cette exploration est réalisée dans le cadre de l'investigation des cas pédiatriques d'hépatite aiguë d'étiologie inconnue.

L'envoi des prélèvements se fera dans les conditions habituelles pour les prélèvements infectieux, à savoir à 4°C pour les prélèvements frais et à -20°C pour les prélèvements congelés.

En fonction des agents infectieux identifiés, le CNR des hépatites B, C et Delta adressera les prélèvements positifs aux CNR ou laboratoires experts concernés : CNR des virus entériques, CNR des infections

respiratoires, laboratoire de virologie de Saint-Louis disposant d'une expertise sur l'adénovirus ou autre laboratoire ou CNR le cas échéant.

Les résultats seront rendus au prescripteur renseigné sur le bon de demande.

Rétro-information des tutelles

Un bilan national des cas possibles sera réalisé et fera l'objet d'une mise à jour régulière sur le site internet de Santé publique France selon les résultats des investigations.

Les cas possibles feront l'objet d'une transmission à l'ECDC dans le cadre de la surveillance européenne des hépatites d'étiologie inconnue chez les enfants.

Remerciements

Cette conduite à tenir a été élaborée avec la collaboration :

- d'hépatopédiatres : Dr N. Laverdure (HCL, Lyon), Dr M. Girard (Necker, Paris), Dr F. Lacaille (AP-HP Necker, Paris), Dr A. Fabre, Dr A. Morand et Dr B. Roquelaure (AP-HM, Marseille), Dr E. Gonzales (AP-HP, Bicêtre) ;

- d'hépatologues : Pr N. Ganne-Carrié (AP-HP Avicenne, Bobigny), Pr M. Bourlière (Hôpital Saint-Joseph, Marseille) ;

- de virologues : Pr J-M. Pawlotsky (CNR des hépatites B, C et delta, AP-HP, H. Mondor, Créteil), Pr J. Le Goff (AP-HP, hôpital St Louis, Paris), Pr A. De Rougemont (CNR des virus des gastro-entérites, Dijon), Pr B. Lina et Dr L. Josset (CNR des infections respiratoires, Lyon), Pr S. Van der Werf (CNR des infections respiratoires, Paris), Dr C. Rodriguez (CNR des hépatites B, C et delta, AP-HP, H. Mondor, Créteil), Pr S. Chevaliez (CNR des hépatites B, C et delta, AP-HP, H. Mondor, Créteil), Pr P. Colson (AP-HM, Marseille).

Merci d'adresser toute question relative au signalement des cas à l'adresse suivante (ne pas envoyer de données identifiantes) : signal-hepatite@santepubliquefrance.fr

Annexes

Figure 1 : Conduite à tenir pour les cliniciens devant un cas d'hépatite aiguë

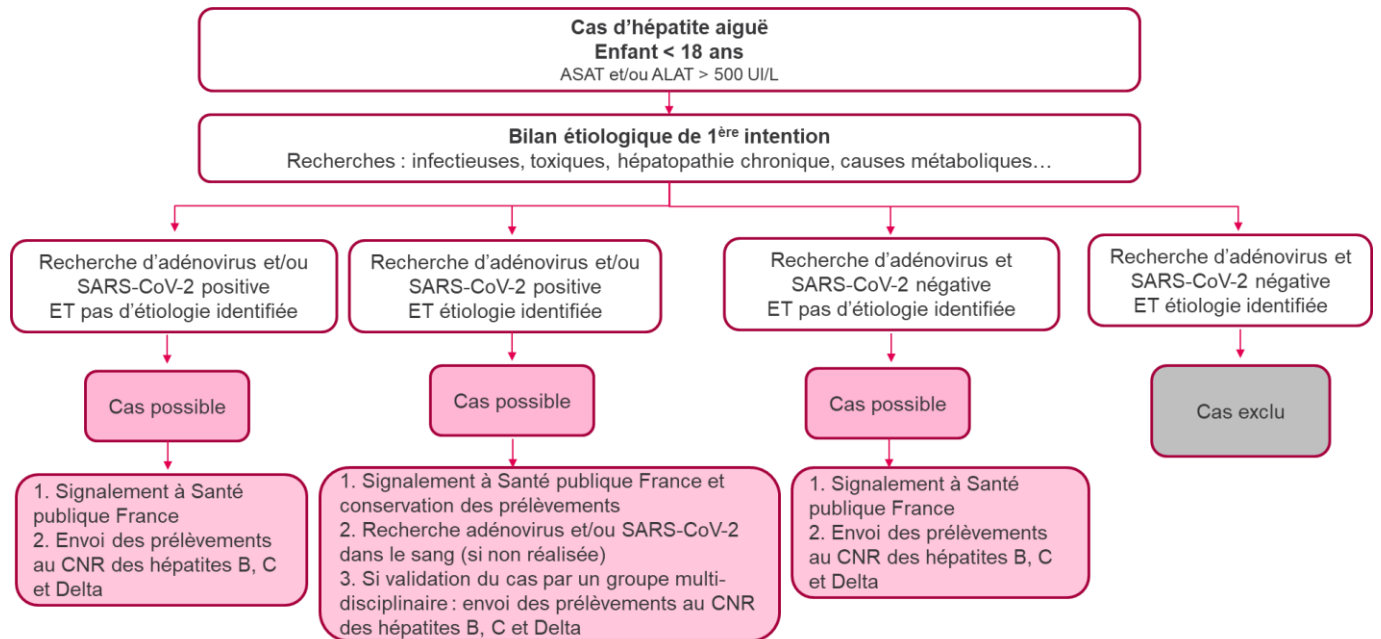
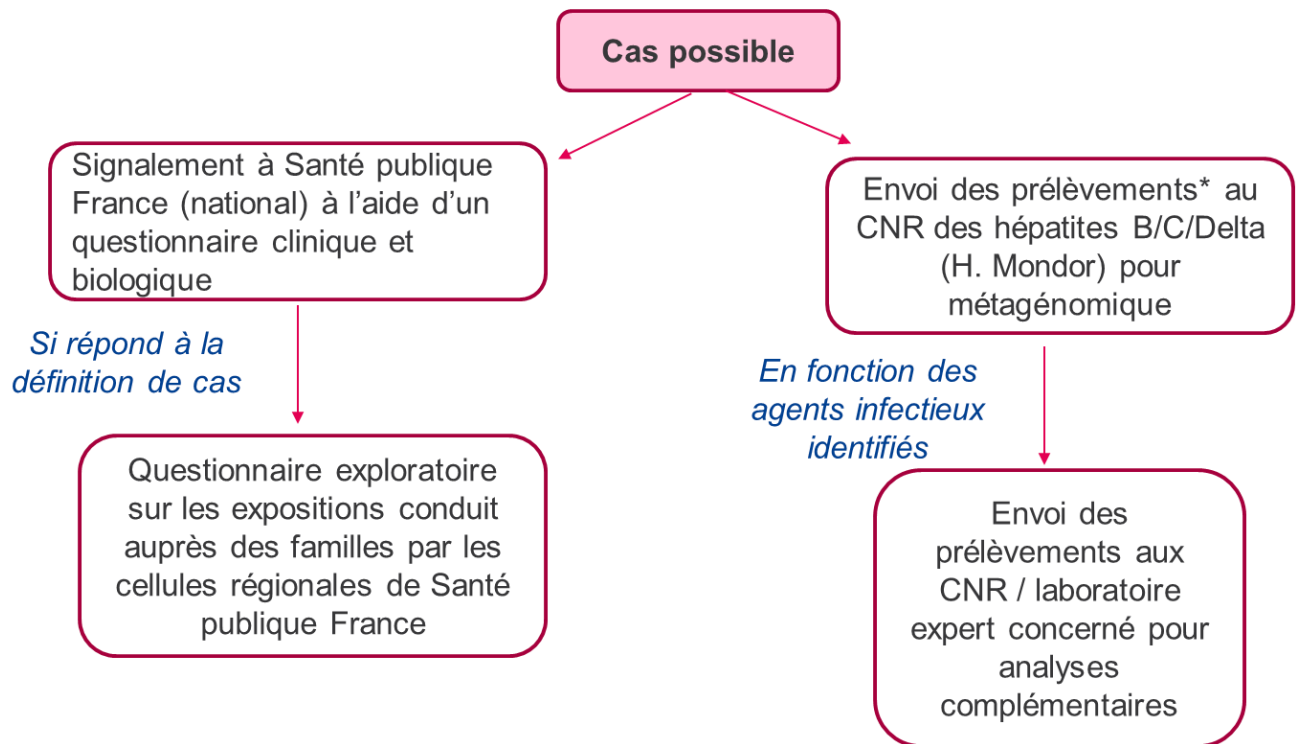


Figure 2 : Schéma de l'investigation épidémiologique et biologique




**Après validation du classement en cas possible par le groupe multi-disciplinaire, en cas de recherche d'adénovirus et/ou de SARS-CoV-2 positive sur prélèvements respiratoires et/ou de selles et d'une autre étiologie identifiée, à partir des résultats de la recherche complémentaire de ce ou ces virus sur sang total.*

Modalités de réalisation du prélèvement capillaire

- 1) Enfiler des gants à usage unique
- 2) Demander à l'enfant de s'asseoir dos à vous et de baisser la tête vers l'avant
- 3) Relever les cheveux vers l'avant afin de dégager l'arrière de la tête (région occipitale),
- 4) Isoler une mèche de cheveux d'environ 4-5 mm de diamètre et d'au moins 3 cm de longueur
- 5) Couper la mèche de cheveux au plus près du scalp (crâne), à l'aide d'un unique coup de ciseaux franc et droit (ciseaux préalablement nettoyés)
- 6) Placer l'ensemble de la mèche sur un papier cartonné en orientant la partie « racine » vers son extrémité et agrafez-la (au niveau de la racine)
- 7) Placer la mèche dans une enveloppe
- 8) Fermer l'enveloppe et conserver-la à température ambiante



Bon de demande pour la métagénomique



DEPARTEMENT DE VIROLOGIE, BACTERIOLOGIE-HYGIENE, PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE (Pr. J.M PAWLITSKY)

MICROBIOLOGIE
NGS

NGS

Version 2022

Etiquette Patient

Etiquette Service

CONTACT LABO

DECT Dr. Christophe Rodriguez : 36485

Bureau Dr. Paul-Louis Woerther : 13984

Prescripteur :

Préleveur :

Réserve au laboratoire

Date et Heure de prélèvement

Jour 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 **Mois** 1 2 3 4 5 6
11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 7 8 9 10 11 12
21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

Heures 00 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 **Minutes** 00 15 30 45
12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23

Prélèvement transmis par le laboratoire de : Bactériologie Virologie Parasitologie/Mycologie

Renseignements cliniques Numéro de dossier :

<input type="checkbox"/> Fièvre	<input type="checkbox"/> Greffe organe	<input type="checkbox"/> Hépatopathie	<input type="checkbox"/> Reprise chirurgicale
<input type="checkbox"/> Choc septique	<input type="checkbox"/> Greffe moelle/Neutropénie	<input type="checkbox"/> Insuff. rénale	<input type="checkbox"/> Trait. immunosuppresseur
<input type="checkbox"/> Purpura	<input type="checkbox"/> Hémopathie/Cancer	<input type="checkbox"/> M.resp.chronique	<input type="checkbox"/> CD4 < 200
			<input type="checkbox"/> Diabète

Autres renseignements cliniques

Traitement anti-infectieux : Non Oui Précisez

PRELEVEMENT A VISEE DIAGNOSTIQUE

Prélèvement respiratoire (>400uL)

PDP /LBA Aspiration bronchique Autre :

Prélèvement tissulaire profond (Liquides: >400uL, biopsies :>50mg)

Biopsie tissulaire Indiquer la nature et la localisation

Ponction/aspiration tissulaire Indiquer la nature et la localisation

Collection/abcès Indiquer la nature et la localisation

Prélèvement sanguin

Sang total (EDTA) Indiquer le contexte :

Autre

Indiquer la nature et la localisation :

MODALITE DE CONSERVATION DU PRELEVEMENT

Prélèvement frais (+4°C)

Prélèvement congelé (-20°C à -80°C)

Prélèvement fixé (préciser la technique utilisée) :



Cadre réservé au laboratoire :

Antécédents médicaux.....

**Contexte clinique/
Motif d'hospitalisation**.....

Question posée

.....

.....

Type de prélèvement :

- Prélèvement tissulaire
- Prélèvement liquidien cellulaire
- Prélèvement liquidien acellulaire

Non conformité :

Date:	Heure :	Nom :	Signature :		
<input type="checkbox"/> NC identité	<input type="checkbox"/> NC prescription	<input type="checkbox"/> NC prélèvement	<input type="checkbox"/> NC transport	<input type="checkbox"/> NC Laboratoire	<input type="checkbox"/> NC Consequence