

---

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

(28/04/2022)

---

Ce document est destiné à proposer une conduite à tenir pour le signalement des cas d'hépatite aiguë sévère 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**, ayant présenté **depuis le 1er janvier 2022**, une **hépatite aiguë sévère**, définie par : une cytolyse (ASAT et/ou ALAT) > 500 UI/L et un taux de prothrombine (TP) < 50%

- **Avec un bilan étiologique de 1ère intention négatif :**

- Bilan toxicologique négatif : paracétamol, halothane, syndromes phalloïdiens, valproate de sodium, isoniazide, rifampicine, phénobarbital, sulfamides ;
- Pas d'hépatopathie chronique connue ou très fortement suspectée (déficit en a1AT, maladie de Wilson, hépatite auto-immune, cholestase intrahépatique familiale progressive), ni cause métabolique connue ou très fortement suspectée, ni de leucémie aiguë ;
- Aucun virus détecté parmi les suivants : VHA, VHB, VHC, VHE, HSV, HHV6/8, EBV, CMV, VZV, parvovirus, echovirus, coxsackie, SARS-CoV2, virus grippal.

- **OU avec un Adénovirus positif**, avec ou sans agent infectieux détecté, avec ou sans hépatopathie chronique, avec ou sans cause métabolique

### Circuit des signalements

- Toute hépatite aiguë sévère chez un enfant de moins de 18 ans doit conduire à la réalisation d'un bilan étiologique de 1ère 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 des biopsies hépatiques** (idéalement). L'ensemble de ces prélèvements doivent être conservés dans des conditions optimales pour des recherches ultérieures, en particulier métagénomique.
- Pour cette analyse, 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 réalisée (modalités de prélèvement en annexe).
- Compte-tenu du caractère sévère des hépatites aiguës retenu dans la définition de cas, les signalements émaneront principalement des **services de réanimation pédiatrique et des centres de transplantation hépatique pédiatrique**. Devant une suspicion de cas possible, tout clinicien exerçant en dehors de ces services peut en référer pour avis au **réfèrent en hépato-gastro-pédiatrie du CHU dont il dépend**.

A l'issue du 1<sup>er</sup> bilan étiologique (Figure 1) :

- Si une étiologie est identifiée ET que la recherche d'adénovirus sur les prélèvements respiratoires, sanguins et de selles est négative, **le cas est exclu** et ne donne pas lieu à un signalement.
- Si aucune étiologie n'est retrouvée OU si la recherche d'adénovirus est positive dans au moins un des prélèvements réalisés, **le cas est considéré comme possible** et doit donner lieu à un **signalement** à Santé publique France,

Le signalement d'un cas possible doit se faire dans les jours qui suivent la réalisation du 1<sup>er</sup> 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 (à la même adresse mail).

### 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...

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

### **Rétro-information des tutelles**

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

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

### **Remerciements**

Cette conduite à tenir a été élaborée avec la collaboration :

- d'hépatopédiatres : Dr N. Laverdure (HCL, Lyon), Dr M. Ruiz (HCL, Lyon), Dr M. Girard (Necker, Paris), Dr F. Lacaille (AP-HP Necker, Paris), Dr A. Fabre (AP-HM, Marseille) ;

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

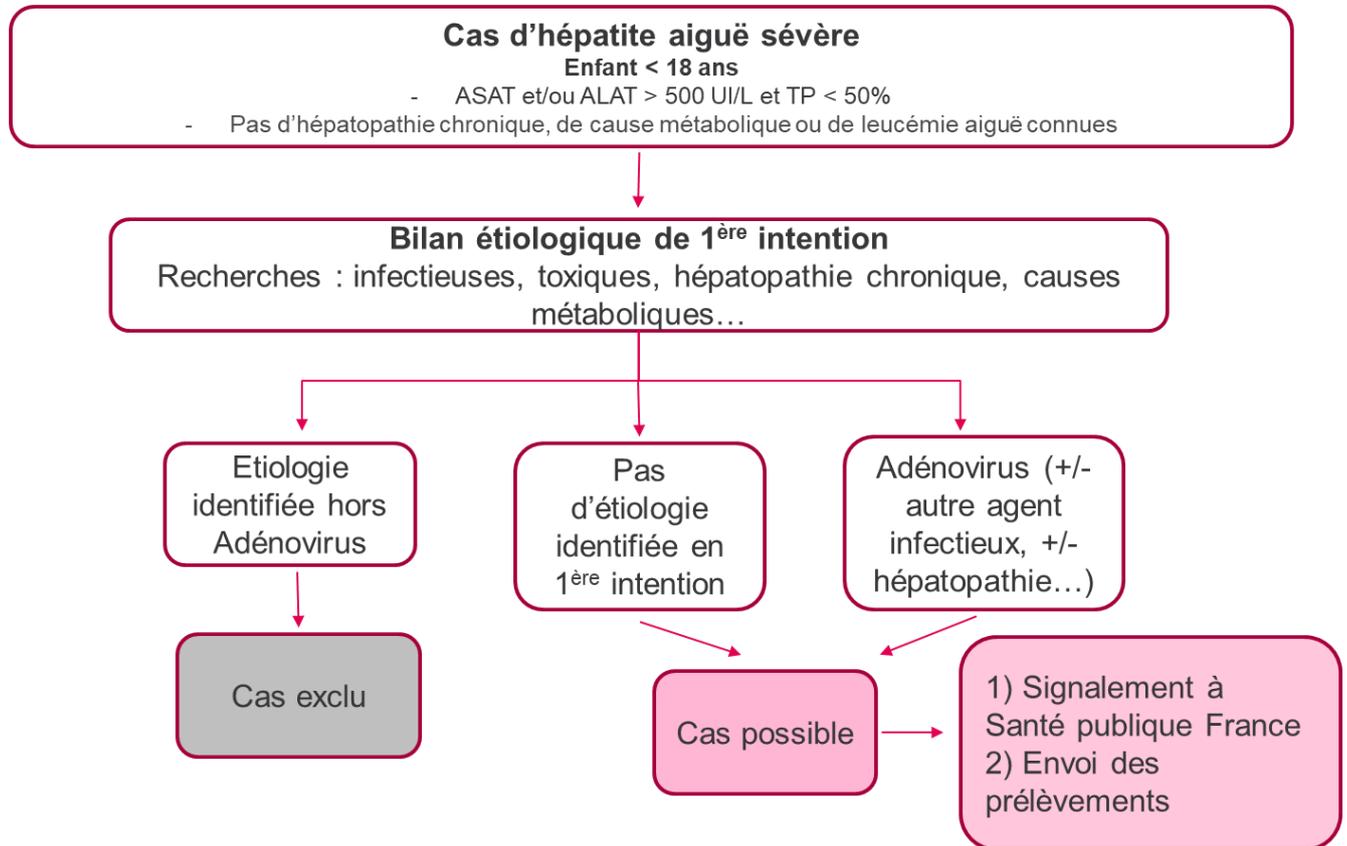
- de virologues : Pr J-M. Pawlotsky (CNR des hépatites B, C et delta, AP-HP, H. Mondor, Créteil), Pr J. Le Goff (AP-HP, hôpital St Louis, Paris), Pr A. De Rougemont (CNR des virus des gastro-entérites, Dijon), Pr B. Lina (CNR des infections respiratoires, Lyon), Pr S. Van der Werf (CNR des infections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

---

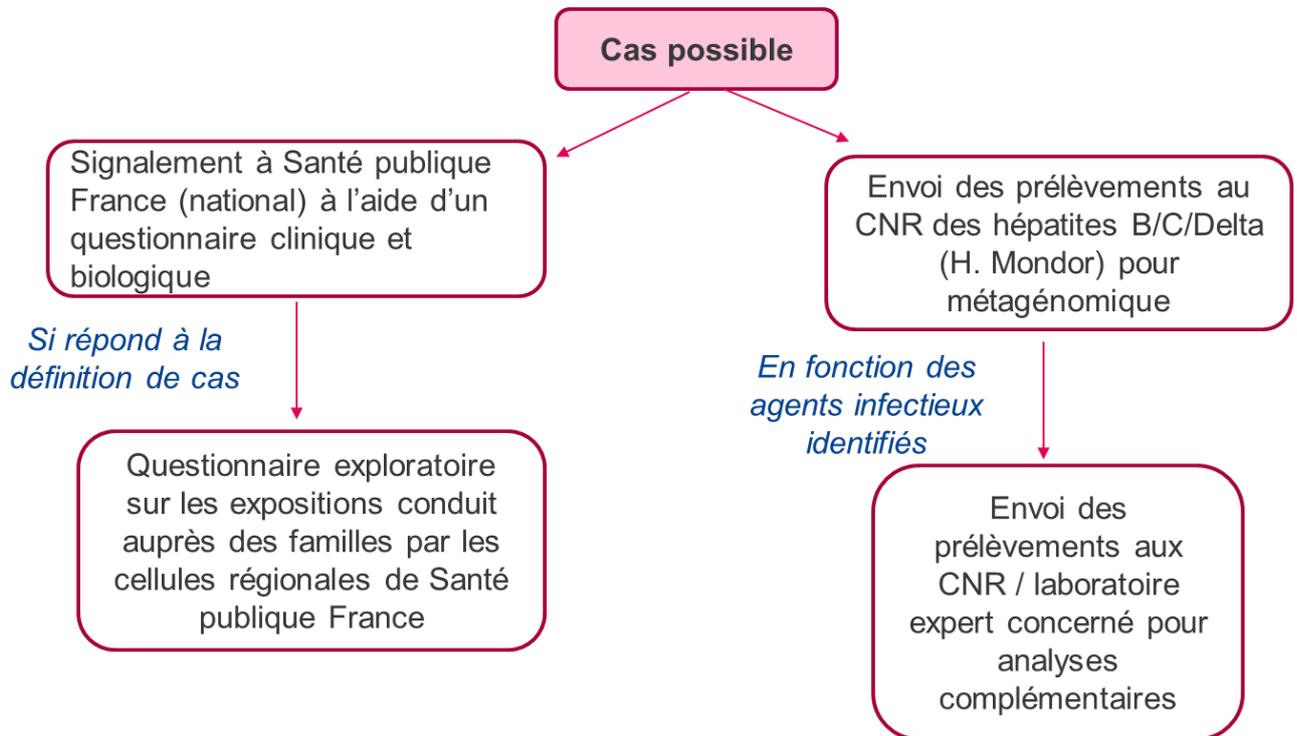
## Annexes

---

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



**Figure 2 : Schéma de l'investigation épidémiologique et biologique**



### **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 :**

Réservé 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 :**

<b>Date:</b>	<b>Heure :</b>	<b>Nom :</b>	<b>Signature :</b>		
<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