Haut Conseil de la santé publique

AVIS

sur les mesures de prévention à prendre en raison du risque de transmission du virus de l'hépatite E par les donneurs de produits et éléments issus du corps humain

20 avril 2023

La Direction générale de la santé (DGS) a donné un avis favorable à la généralisation du dépistage de l'ARN du virus de l'hépatite E (HEV, abréviation internationale) sur l'ensemble des dons de sang à visée thérapeutique. La mise en œuvre de ce dépistage généralisé est planifiée au mois de mars 2023. Dans ce contexte, la DGS sollicite le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) pour évaluer les règles d'ajournement des donneurs de sang et la démarche d'hémovigilance associées à l'étendue de la mise en œuvre de ce diagnostic génomique viral (DGV) ; la DGS demande également au HCSP d'étudier l'opportunité d'élargir ce dépistage aux dons de tissus, cellules et autres produits ou éléments du corps humains.

Cette saisine fait suite aux questionnements de l'Établissement français du sang (EFS) et de l'Agence de la biomédecine (ABM) sur ces mêmes sujets.

Afin de répondre à cette saisine (cf. annexe 1), le groupe de travail permanent « Sécurité des produits du corps humain » (GT Secproch) du HCSP s'est réuni le 14 mars 2023 (cf. annexe 2).

1. Données virologiques

Connu depuis les années 1970 comme responsable d'épidémies d'hépatite aiguë non-A non-B, le virus de l'hépatite E (HEV) a été découvert en 1983 par le virologue russe Mikhail S. Balayan au niveau de ses propres selles dans les suites d'une auto-infestation expérimentale par voie orale [1]. Il s'agit d'un virus non enveloppé (nu) dans l'intestin et dans le milieu extérieur, à capside icosaédrique [2] et à génome ARN. Il est classé dans la famille des *Hepeviridae*, dans la sous-famille des *Orthohepevirinae* et dans le genre *Paslahepevirus*. La principale espèce qui infecte l'Humain est dénommée *Paslahepevirus balayani*, même si des cas humains ont été décrits avec l'espèce *Rocahepevirus ratti* dont le réservoir est murin [3] (Figure 1 adaptée de [4]).

1.1. Organisation génomique du HEV

Le génome de HEV est constitué d'une molécule d'ARN simple brin, linéaire, orientée dans le sens 5'-3' (donc messager) d'une longueur d'environ 7,2 kilobases (kb). L'ARN génomique présente une coiffe en 5' et une extrémité polyadénylée en 3'. Il existe trois cadres de lecture ou ORFs (*open reading frames*) conservés pour toutes les souches d'HEV : l'ORF1 qui code une polyprotéine incluant toutes les protéines non structurales, à savoir une méthyltransférase Met, un domaine Y, une cystéine protéase papaïne-like PCP, une région hypervariable HVR, une hélicase Hel et une ARN-polymérase ARN-dépendante RdRp, l'ORF2 qui code l'unique protéine de capside et l'ORF3 qui code une phosphoprotéine multifonctionnelle encore appelée VP13. Les protéines codées par

Cet avis doit être diffusé dans sa totalité, sans ajout ni modification

les ORF2 et 3 sont traduites à partir d'un ARN messager subgénomique d'une longueur de 2,2 kilobases. En plus de ces 3 cadres de lecture, le génome des souches d'HEV de génotype 1 (voir plus bas) possède un quatrième cadre de lecture (ORF4) qui code une protéine qui augmente la réplication virale [5].

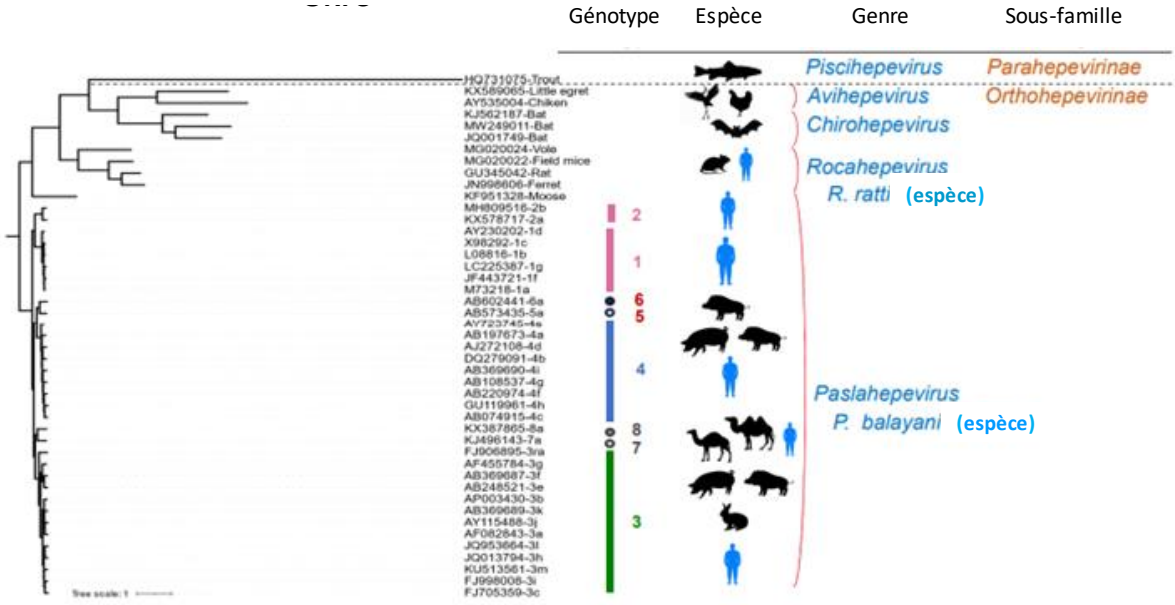


Figure 1. Taxonomie des virus de la famille des *Hepeviridae*.
Seuls les principaux animaux sensibles sont représentés (adapté de [4]).

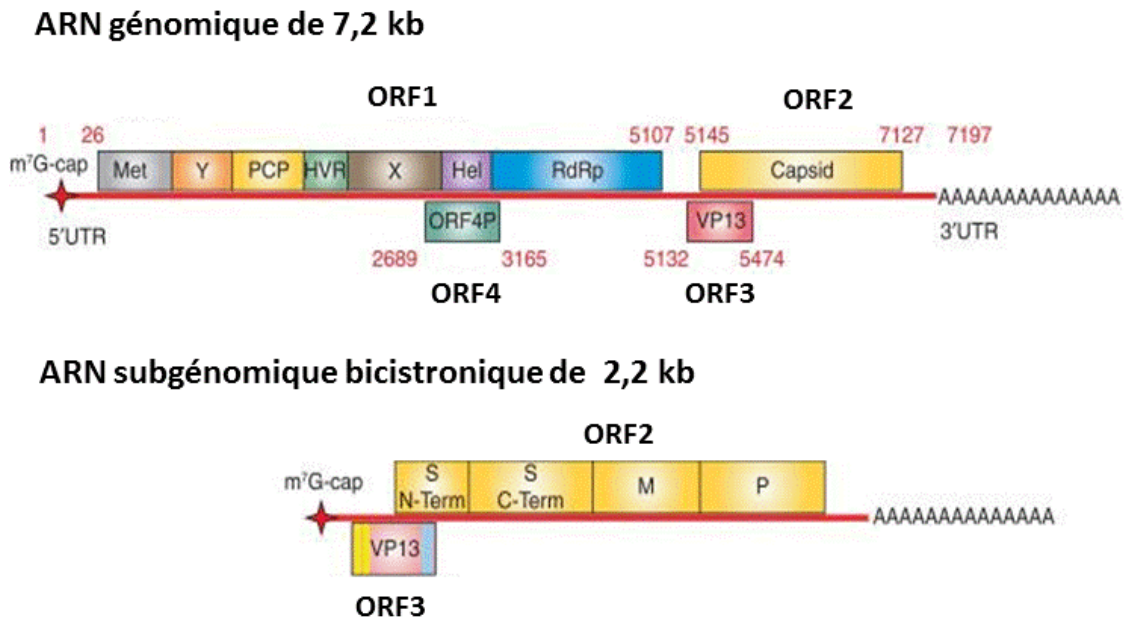


Figure 2. Organisation génomique de l'espèce *Paslahepevirus balayani* (l'ARN génomique représenté est celui du génotype 1 qui est le seul à présenter 4 cadres de lectures) **et stratégie de synthèse des protéines virales** à partir de l'ARN génomique pour l'ORF1 et l'ORF4 et d'un ARN subgénomique pour l'ORF2 et l'ORF3. ORF : *open reading frame* (cadre de lecture) (d'après [5]).

1.2. Cycle de réplication du HEV au niveau des entérocytes et des hépatocytes

Comme le montre la Figure 3, il existe deux formes virales de HEV :

- le virus nu retrouvé dans les selles et dans l'environnement, très résistant dans le milieu extérieur et sensible à la neutralisation par les anticorps protecteurs ;
- le virus quasi-enveloppé qui circule dans le sang à l'abri des anticorps neutralisants et qui est également produit *in vitro* dans les surnageants de culture cellulaire.

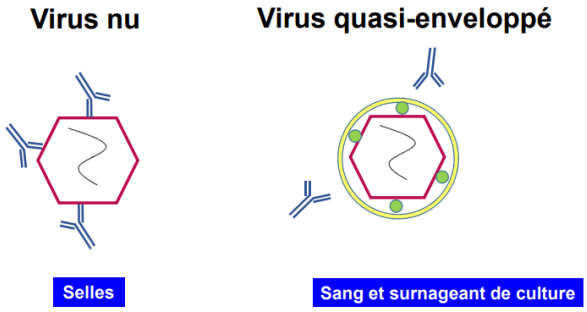


Figure 3. Les deux formes virales de HEV (adaptée de [6]).

Le virus nu (nHEV) se réplique au niveau des entérocytes et gagne les hépatocytes par la veine porte sous sa forme quasi-enveloppée (eHEV) où il s'y multiplie avant d'être excrété au pôle basal sous forme quasi-enveloppée (eHEV) et au pôle apical dans la bile où les sels biliaires dégradent l'enveloppe avant d'être évacué dans le bol fécal sous forme nue (nHEV) (Figure 4).

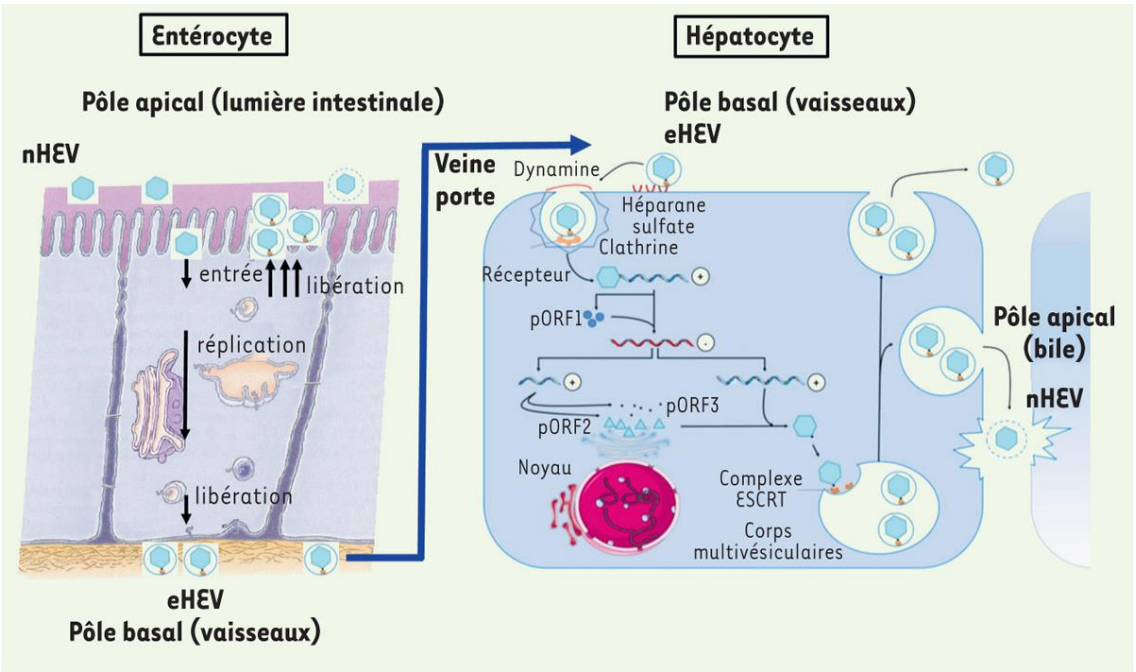


Figure 4. Représentation schématique de la réplication du virus de l'hépatite E (HEV) dans les entérocytes et dans les hépatocytes. Les entérocytes infectés à leur pôle apical par la forme nue de HEV (nHEV) produisent des particules enveloppées (eHEV) à leurs pôles apical et basal. Les particules eHEV libérées au pôle basal sont véhiculées par la veine porte jusqu'au foie, où elles infectent les hépatocytes. Les particules virales produites par les hépatocytes sont libérées à leur pôle basal (vasculaire) sous forme enveloppée et à leur pôle apical (biliaire) où elles deviennent des particules nues (nHEV) après dégradation de l'enveloppe lipidique par les sels biliaires. Complexe ESCRT : *endosomal sorting complex required for transport*. pORF1 : polyprotéine non-structurale ; pORF2 : protéine de capside ; pORF3 : phosphoprotéine multifonctionnelle [7].

1.3. Résistance dans le milieu extérieur et sensibilité aux antiseptiques/désinfectants

Comme la plupart des virus entériques non enveloppés, le HEV est très résistant dans le milieu extérieur et des particules virales sont fréquemment détectées dans les eaux usées. *In vitro*, il est sensible à la chaleur (autoclavage à 120°C), aux désinfectants habituellement utilisés dans l'inactivation des virus entériques (hypochlorite de sodium pour le traitement de l'eau, la désinfection des surfaces, glutaraldéhyde, acide peracétique, rayonnements ultra-violets et peroxyde d'hydrogène pour le traitement des matériels médicaux non autoclavables). La présence de matières organiques diminue de manière significative l'efficacité de ces désinfectants[1]. Le HEV est résistant aux solutions hydro-alcooliques et aux antiseptiques à base d'ammonium quaternaires ou de chlorhexidine.

1.4. Diversité génétique de l'espèce *Paslahepevirus balayani* de HEV

L'espèce *Paslahepevirus balayani* de HEV présente une grande diversité génétique avec 8 génotypes -dont 4 majeurs- divisés eux-mêmes en plusieurs sous-types. Les génotypes 1 et 2 infectent essentiellement les primates humains et non humains (ainsi que les chevaux pour le génotype 1) tandis que les génotypes 3 à 8 sont zoonotiques (Figure 1). La Figure 5 (adaptée de [8]) illustre la distribution géographique des 4 principaux génotypes de HEV.

Les souches de génotypes 1 et 2 sont endémiques dans les pays où la fourniture en eau potable et l'assainissement sont défectueux et l'Humain est le réservoir majeur.

Les souches de génotype 3 sont endémiques en Europe, dans les Amériques et en Australie. Les virus de génotypes 3f, 3c, 3e sont les plus fréquents dans les pays de l'Union européenne [10]. De nombreuses espèces animales peuvent être infectées (singes, lièvres, lapins, rats, visons, mangoustes, chèvres, moutons, daims, dauphins, chevaux, vautours …) mais le principal réservoir à risque pour l'Humain est constitué par les suidés (porcs domestiques et sangliers).

Les souches de génotype 4 sont présentes principalement en Inde, en Chine, en Asie du Sud-Est et au Japon mais ont également été identifiées plus rarement chez l'Humain et les porcs en Europe. Les principales espèces animales infectées sont les singes, les gerbilles, les chiens, les ours, les léopards, les porcs, les bovins, les chèvres, les daims, les grues et les faisans.

Les souches de génotypes 5 et 6 infectent principalement les porcs sans aucun cas humain décrit tandis que les souches de génotypes 7 et 8 ont comme réservoir les camélidés et peuvent être responsables de rares cas humains.

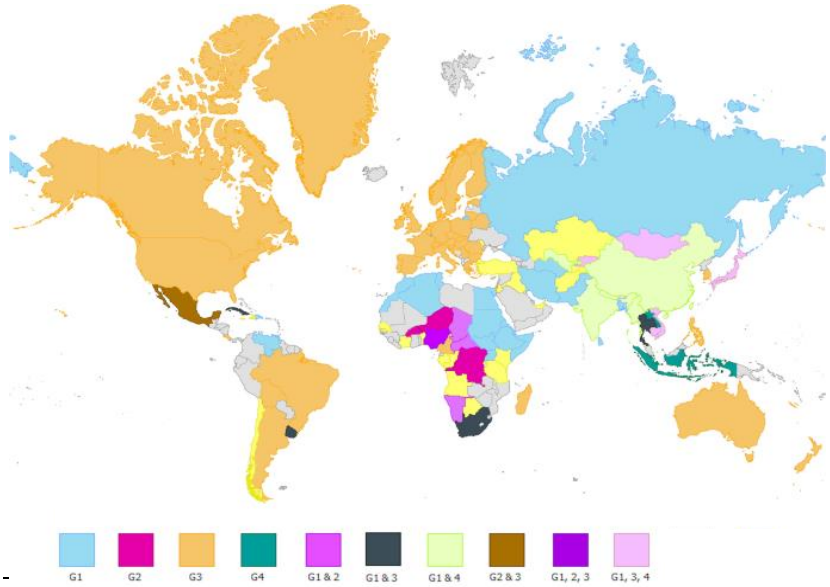


Figure 5. Répartition géographique des génotypes 1 à 4 de HEV en 2021 [8]. Les zones en jaune paille concernent des circulations virales où le génotype n'a pas été caractérisé. Les zones en gris clair n'ont pas rapporté de données.

[1] Un désinfectant, pour être actif contre les virus, doit respecter les critères de la norme EN 14476.

2. Modes de transmission

Le HEV est excrété dans les selles de personnes ou d'animaux infectés et pénètre habituellement dans l'organisme humain à partir de l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. La transmission directe à partir d'un sujet infecté est également possible quoique peu fréquemment décrite. La transmission directe à partir d'animaux domestiques infectés reste non documentée. La transmission à partir de produits issus du corps humain, qui fait l'objet de cette saisine, sera détaillée plus loin.

La Figure 6 illustre les modes de transmission de HEV à l'Humain.

.

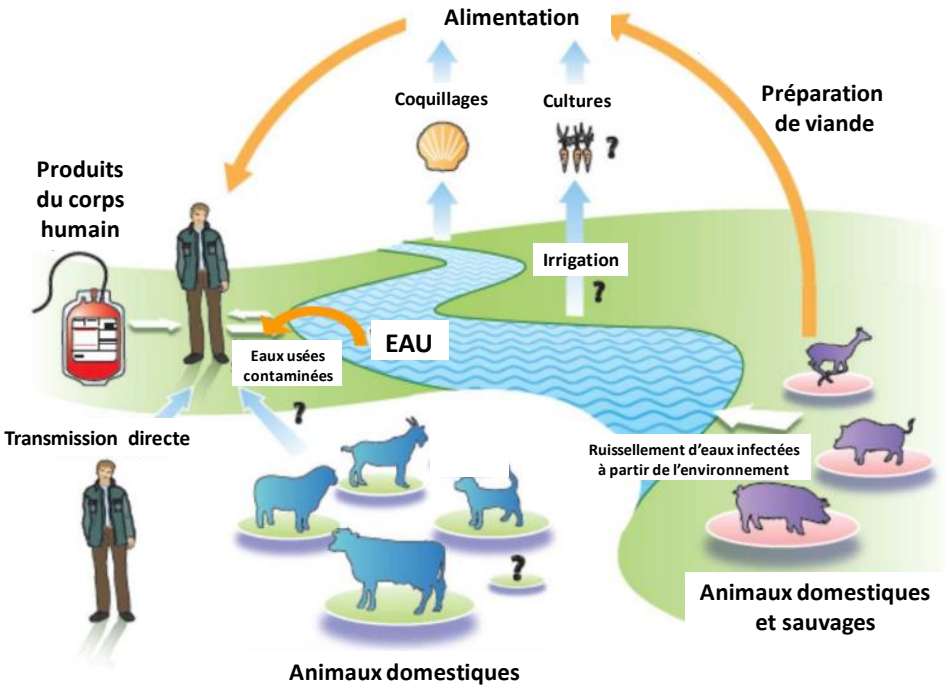


Figure 6. Modes de transmission de HEV à l'Humain. Les sources possibles quoique non encore documentées sont représentées par des points d'interrogations (d'après [11]).

3. Épidémiologie dans le monde et en France

3.1 Épidémiologie dans le monde

L'hépatite E est l'hépatite virale aiguë la plus fréquente dans le monde. Chaque année, il est estimé qu'il se produit 20 millions d'infections par HEV, ce qui entraîne quelque 3,3 millions de cas symptomatiques d'hépatite E. L'hépatite E est présente dans le monde entier (Figure 5), mais c'est en Asie de l'Est et en Asie du Sud qu'elle est la plus fréquente. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que l'hépatite E aurait provoqué environ 44 000 décès en 2015 (soit 3,3 % de la mortalité due à l'hépatite virale) [12]. Une méta-analyse de 2020 a conclu que quelque 939 millions de la population mondiale ont déjà été infectés par le HEV et que 15 à 110 millions de personnes ont une infection récente ou en cours [13].

3.2 Épidémiologie en France

Depuis 2002, la surveillance de l'hépatite E repose sur le Centre national de référence (CNR) des virus des hépatites à transmission entérique (hépatites A et E) dont l'antenne principale est localisée au CHU de Toulouse (responsable : Pr Jacques Izopet). Entre 2002 et 2016, le nombre de personnes pour lesquelles des échantillons ont été adressés pour un diagnostic d'hépatite E a augmenté de façon exponentielle (209 *vs* 76 000). Une augmentation du nombre de cas

diagnostiqués a également été observée, concernant principalement les cas autochtones (9 *vs* 2292). Depuis 2007, plus de 90 % des souches autochtones étaient de génotype 3. Parallèlement, le nombre de personnes hospitalisées pour hépatite E a augmenté (57 *vs* 653), avec des taux d'incidence annuelle plus élevés dans les régions du Sud. Les sources de contamination suspectées lors d'épisodes de cas groupés ont été le plus souvent la consommation de saucisses et de foie cru de porc [14].

A partir de 2010, la disponibilité de tests diagnostiques et une meilleure connaissance de l'hépatite E ont entraîné une augmentation considérable du nombre de personnes testées, d'où une incidence croissante du nombre de cas autochtones. Le porc, principal réservoir du HEV en France, est à l'origine d'une transmission alimentaire, particulièrement les produits à base de foie cru. La prévention repose sur l'information des consommateurs quant à la nécessaire cuisson à cœur de ces produits.

Une enquête sérologique nationale menée en 2011-2012 chez plus de 10 000 donneurs de sang a montré que la prévalence des IgG anti-HEV chez les donneurs de sang adultes français était de 22,4 %, avec des extrêmes allant de moins de 10 % à plus de 80 % en fonction des départements, et celle des IgM anti-HEV de 1 %, avec des extrêmes allant de 0,4 à 4,6 % (Figure 7) [15]. La comparaison directe de ces taux avec ceux rapportés dans d'autres régions du monde est problématique en raison de la variabilité de la sensibilité et de la spécificité des trousses de dosage des anticorps anti-HEV, de la population étudiée (donneurs de sang, population générale, personnes malades) et de la temporalité des enquêtes sérologiques. Cependant, les données de séroprévalence des IgG anti-HEV en France peuvent être comparées à celles obtenues chez des donneurs de sang d'autres pays européens utilisant le même test. La séroprévalence des IgG anti-HEV était de 29 % en Allemagne, de 27 % aux Pays-Bas, de 16 % en Angleterre et de 4,7 % en Écosse. La prévalence des IgG anti-HEV variait jusqu'à 10 fois entre les différentes régions administratives de France métropolitaine, les taux les plus élevés étant observés dans le Sud et le Nord-Est de la France [15].

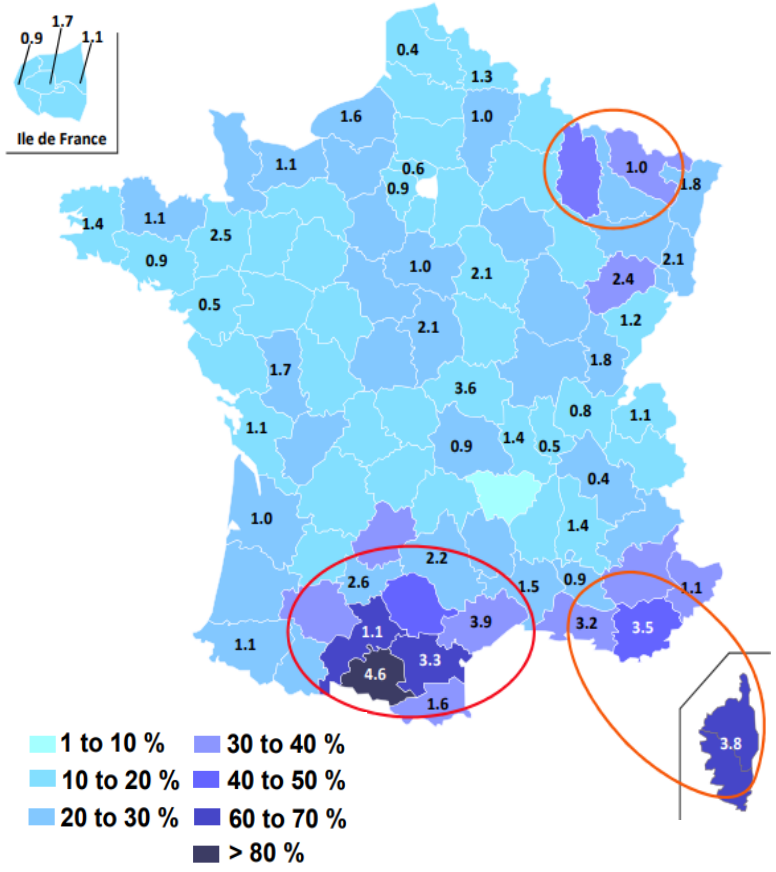


Figure 7. Prévalence par département des anticorps de classes IgG et IgM dirigés contre le virus de l'hépatite E chez 10 569 donneurs de sang français en 2011-2012.
Le code couleur correspond aux différentes classes de séroprévalence des IgG anti-HEV. Les chiffres noirs représentent la séroprévalence des IgM anti-HEV dans les départements testés [15]. Il convient de noter la grande hétérogénéité géographique des résultats.

L'infection aiguë par HEV est donc fréquente chez les donneurs de sang en France. Elle est asymptomatique dans la très grande majorité des cas, y compris pendant la période virémique. Les facteurs d'exposition ne sont pas spécifiques.

4. Données cliniques

La période d'incubation suivant l'exposition au HEV s'étend de 2 à 10 semaines, avec une moyenne de 5 à 6 semaines. Les personnes infectées excrètent le virus de quelques jours avant l'apparition de la maladie à 3 à 4 semaines après la phase aiguë.

4.1. Formes asymptomatiques et bénignes

Les formes asymptomatiques représentent 68 à 97 % des cas [11].

Dans les zones de forte endémie où prédominent les génotypes 1 et 2, la fréquence des infections symptomatiques est la plus forte chez les adultes de 15 à 40 ans ; l'infection touche aussi les enfants mais l'infection est souvent asymptomatique ou se présente sous une forme bénigne anictérique non diagnostiquée.

Dans les pays développés où prédominent les génotypes 3 et 4, les infections aiguës sont plutôt rapportées chez des personnes âgées de plus de 50 ans et sont souvent en relation avec des contaminations alimentaires.

Les symptômes typiques de l'hépatite aiguë due au HEV sont :

- à la phase prodromique, une fièvre modérée, une anorexie, des nausées ou vomissements, des douleurs abdominales, un prurit, des rashs cutanés ou des douleurs articulaires ;
- à la phase d'état, un ictère plus ou moins marqué (parfois limité à un subictère conjonctival) avec urines sombres et selles décolorées, parfois associé à une hépatomégalie modérée.

Ces symptômes sont souvent impossibles à distinguer de ceux qui accompagnent d'autres pathologies hépatiques et durent habituellement de 2 à 6 semaines. L'évolution est favorable dans la très grande majorité des cas.

4.2. Formes sévères et compliquées

Dans de rares cas, l'hépatite E aiguë peut être sévère d'emblée et évoluer vers une hépatite fulminante (insuffisance hépatique aiguë), qui peut entraîner la mort. Les femmes enceintes atteintes d'une hépatite E au cours des deuxième et troisième trimestres courent un risque accru d'insuffisance hépatique aiguë, de perte du fœtus et de décès. Le taux de létalité est de l'ordre de 20 à 25 %. Seuls les génotypes 1 et 2 sont associés à ces formes sévères chez la femme enceinte. Avec les 4 génotypes, il est possible d'observer des évolutions fulminantes chez les sujets présentant une affection hépatique préexistante (cirrhose par exemple).

Avec les génotypes 3 et 4 de HEV, il existe un risque d'hépatite E chronique définie par une persistante de la détection de l'ARN de HEV dans le sang au-delà de 3 mois après la phase aiguë. Ces évolutions concernent essentiellement des personnes immunodéprimées et notamment des transplantés d'organes [16]. L'évolution vers la cirrhose peut se faire dans un délai court de l'ordre de 3 ans. La plupart des hépatites E chroniques évolue néanmoins vers la guérison soit spontanément soit après un traitement de quelques semaines ou mois par la ribavirine (voir infra, paragraphe 8.2.).

Les hépatites E dues au génotype 3 peuvent présenter des manifestations extra-hépatiques dont les mieux connues sont les manifestations neurologiques (syndrome de Guillain-Barré, paralysie de Bell, amyotrophie névralgique (syndrome de Parsonage-Turner), myélite aiguë transverse, méningoencéphalite aiguë), les pancréatites aiguës, les glomérulonéphrites ou encore des manifestations hématologiques à type de cryoglobulinémie, de gammapathie monoclonale bénigne, de thrombopénie ou d'aplasie médullaire [17].

5. Prophylaxie vaccinale

En Chine, trois vaccins protéiques inactivés anti-HEV ont été rendus disponibles en prévention dans l'espèce humaine entre 2007 et 2015. Ils sont dérivés de la protéine de capside codée par l'ORF2 et ont été produits sous forme de VLP (*virus-like-particles*) [18] :

- le premier, dirigé contre le génotype 1, est une protéine de 495 acides aminés et a été cloné dans un vecteur baculovirus ;
- le deuxième, également dirigé contre le génotype 1, est une protéine de 239 acides aminés et a été cloné dans un vecteur *Escherichia coli* ;
- le troisième, dirigé contre le génotype 4, est une protéine de 179 acides aminés et a été cloné dans un vecteur *Escherichia coli*.

Ces vaccins ont montré une bonne efficacité et une excellente tolérance. Il existe une réactivité croisée entre les différents génotypes. Aucun de ces vaccins n'a reçu d'autorisation de mise sur le marché en Europe et en Amérique du Nord.

6. Diagnostic biologique

6.1. Cinétique des marqueurs non spécifiques

Indépendamment du génotype et de la présentation clinique (symptomatique ou pas), l'infection par HEV provoque une cytolyse hépatique et l'élévation des aminotransférases (alanine aminotransférase (ALT) et aspartate aminotransférase (AST)).

Au cours des hépatites E à génotype 3, il est fréquent d'observer des signes de cholestase.

6.2. Cinétique des marqueurs spécifiques [19]

L'élévation des anticorps anti-HEV de classe IgM est contemporaine de celle des marqueurs de cytolyse et peut persister jusqu'à cinq à douze mois après la primo-infection. Les anticorps anti-HEV de classe IgG apparaissent peu de temps après et persistent plusieurs années. Les cinétiques des IgM et des IgG anti-HEV sont indépendantes du génotype et de la présentation clinique (symptomatique ou pas). Cependant, chez les patients immunodéprimés, la réponse humorale peut être très diminuée ou absente.

La phase virémique, mesurée par la détection de l'ARN viral par technique génomique, dure environ quatre semaines et commence une semaine avant l'apparition de la cytolyse et des symptômes (quand ils sont présents). En cas d'infection aiguë qui se résout spontanément, la virémie peut devenir négative en deux à trois semaines, parallèlement à la normalisation des transaminases. L'excrétion du génome viral peut durer deux semaines supplémentaires dans les selles. L'infection chronique se définit par une poursuite de la détection de l'ARN viral dans le sang au-delà de 3 à 6 mois.

La Figure 8 illustre l'évolution des différents marqueurs biologiques au cours de l'hépatite C aiguë.

6.3. Indications des marqueurs biologiques [19,20]

Le diagnostic de l'hépatite E aiguë repose généralement sur la détection d'anticorps IgM spécifiques. Cette méthode est considérée comme suffisante dans les zones d'endémies. La recherche des IgG anti-HEV peut aussi être utilisée comme élément diagnostique d'une infection aiguë par le HEV (apparition récente ou multiplication du titre) ou pour déterminer le statut immunitaire vis-à-vis du HEV.

L'amplification génique, habituellement par RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) quantitative, est une autre modalité diagnostique, particulièrement indiquée chez les patients immunodéprimés. Les résultats sont exprimés par rapport à un étalon international de génotype 3a et sont exprimés en unités internationales (UI) par ml. La limite de détection varie de 5 à 20 UI/ml selon les tests.

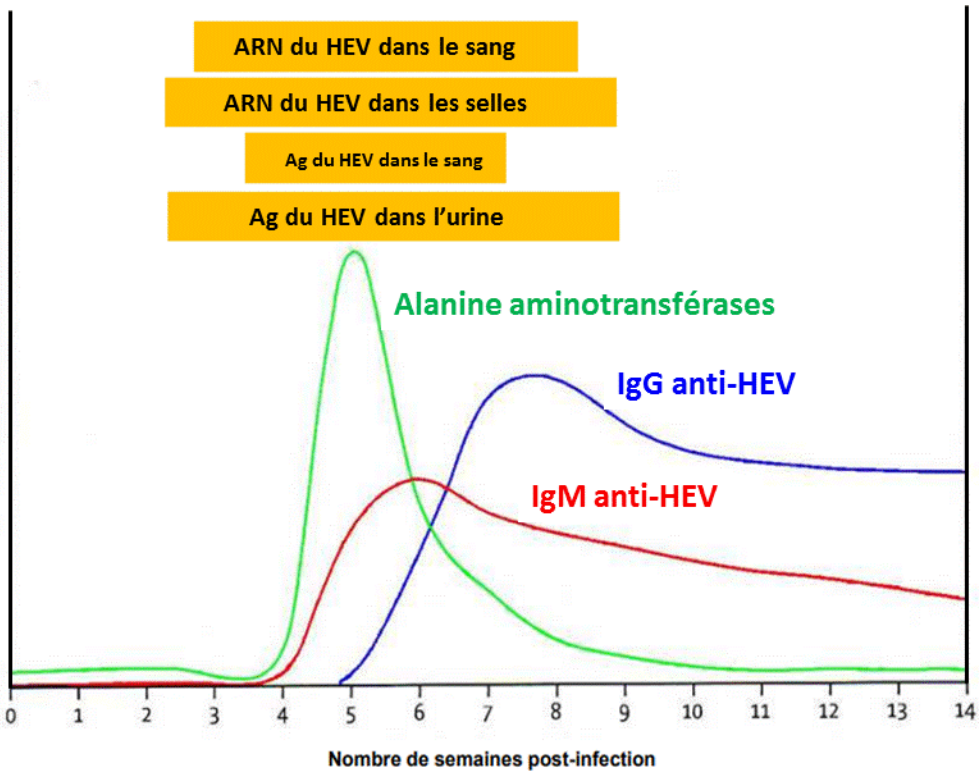


Figure 8. Évolution des paramètres biologiques lors de l'infection par HEV (adapté de [20]).
Les cadres ocres correspondent à la période de détection de chaque marqueur.
Ag : antigène de capside ORF2 du HEV.

Le diagnostic d'une infection chronique, spécifique à la population immunodéprimée, est mis en évidence en cas de persistance de l'ARN viral (démontrée habituellement par la RT-PCR) dans le sang ou les selles au-delà de trois à six mois [21].

6.4. Principaux tests disponibles sur le marché pour le diagnostic de l'hépatite E

Les tests sérologiques permettant la détection des IgM ou des IgG anti-HEV reposent sur des techniques immuno-enzymatiques en microplaque, sur des automates ou, pour les IgM, par technique immuno-chromatographique rapide (avec un délai de réalisation de moins de 30 minutes). Ces tests, très utiles chez l'immunocompétent pour faire le diagnostic d'une infection aiguë symptomatique, ont peu d'intérêt dans le cadre d'un dépistage du fait de la persistance des anticorps, même de classe IgM, très au-delà de la phase de contagiosité. **Ils ne sont donc pas indiqués dans le cadre de la sélection de donneurs de produits du corps humain.**

Les tests génomiques basés sur les méthodes d'amplification génique sont en revanche bien corrélés à la phase de contagiosité (Figure 8). Ils peuvent être effectués sur du sang ou des selles. Leur principal inconvénient est représenté par leur temps de réalisation qui est de l'ordre de 3 heures, avec la nécessité de les coupler à une phase d'extraction des acides nucléiques. En effet, à ce jour, en dehors des techniques génomiques qualitatives dédiées aux gros automates de transfusion, il n'existe pas de test commercial combinant l'extraction des acides nucléiques et l'amplification génique, contrairement à la situation observée pour le VIH et les virus des hépatites B (HBV) et C (HCV).

Un test de détection au niveau sérique de l'antigène de capside ORF2 du HEV par technique immuno-enzymatique a également été développé [22]. Sa sensibilité est de l'ordre de 800 UI/ml. Récemment, il a été montré que la forme libre de l'antigène viral est retrouvée dans l'urine à des concentrations au moins 10 fois supérieures à celles présentes dans le sang circulant, du fait d'une concentration importante du virus au niveau rénal [23]. Comme le montre la Figure 8, la période de détection de l'antigène viral au niveau urinaire est superposable à celle de l'ARN viral dans le sang. Dans un proche avenir, ce dosage urinaire de l'antigène de capside du HEV pourrait permettre un diagnostic facile et rapide d'une infection active par HEV, par exemple pour le suivi d'une infection chronique ou pour un dépistage systématique de donneurs de produits du corps humain. Cependant, ce nouveau dosage est encore en cours d'évaluation et il n'existe qu'un seul fournisseur, ce qui n'est pas idéal pour un test réglementaire.

7. Modalités de dépistage pour les dons de sang

7.1. Composantes du risque transfusionnel

Le risque transfusionnel est constitué de celui de prélever un donneur de sang asymptomatique en période virémique additionné de celui que les produits sanguins associé à ce don soient responsables de formes sévères de l'infection chez les receveurs.

a) Les donneurs de produits sanguins

L'entretien médical pré-don est une mesure sécuritaire qui ne permet pas d'ajourner du don les candidats au don infectés par HEV. En effet, l'interrogatoire médical portant sur des signes cliniques ou des facteurs d'exposition est inefficace car l'infection HEV est très majoritairement asymptomatique (jusqu'à 97 % des cas) et les facteurs d'exposition sont non spécifiques.

L'infection par HEV est fréquente dans la population générale en France comme l'ont montré les études de séroprévalence [15].

La période virémique qui dure environ 30 jours (dans de rares cas plus de 100 jours [24]) est suffisamment longue pour permettre de dépister des donneurs asymptomatiques porteurs d'ARN du HEV. Le dépistage de l'ARN du HEV réalisé par l'EFS sur les dons de plasmas depuis 2012 a montré qu'environ 1 don de plasma / 1 000 est testé positif pour l'ARN du HEV [25].

La durée de la virémie [24,26] conditionne la durée d'ajournement des donneurs dépistés positifs pour l'ARN du HEV et les périodes à investiguer dans le cadre des enquêtes d'hémovigilance.

b) Les produits sanguins

Tous les produits sanguins labiles (PSL) sont concernés, y compris ceux bénéficiant d'une technique d'atténuation des pathogènes par amotosalen + UV-A[1]. Le risque de contamination est d'autant plus important que la charge virale du donneur est élevée et que le volume de plasma dans le PSL est important, ce qui induit la notion de dose minimale infectieuse. Les doses infectieuses les plus faibles associées à une infection transfusionnelle relevées dans la littérature sont de 3,8 log UI pour les concentrés de plaquettes [27], 4,5 log UI pour les concentrés d'érythrocytes [28] et 4,6 log UI pour le plasma frais congelé [29]. Il est à noter qu'il n'existe pas de cas rapporté de transmission par des médicaments dérivés du sang.

[1] L'amotosalen est un produit chimique qui présente la propriété de s'intercaler sous l'effet des UV-A entre certaines bases azotées des molécules d'ADN et d'ARN. Il est notamment utilisé pour l'inactivation virale, bactérienne et parasitaire dans les concentrés plaquettaires et le plasma. Avec le plasma sécurisé par quarantaine, le plasma viro-atténué par amotosalen est l'un des deux types de plasma thérapeutique produit par l'EFS à partir des dons de sang.

c) Les receveurs de produits sanguins

L'infection par HEV est plus sévère (hépatite chronique, hépatite fulminante, décompensation d'une cirrhose …) chez les sujets immunodéprimés (greffés d'organe notamment) ou chez les sujets présentant une hépatopathie sous-jacente.

7.2. Risques de transmission du HEV par des produits sanguins

Des cas ont été rapportés au Japon (20 cas entre 2000 et 2017) [29] et un premier cas en Europe au Royaume-Uni en 2006 [30]. En France, le premier cas a été observé en 2006 [31]. Depuis cette date, 41 cas d'imputabilité certaine ont été enregistrés par le système d'hémovigilance, principalement chez des patients immunodéprimés.

Aucun décès n'a été associé à une contamination par produits sanguins.

7.3. Stratégie de dépistage du HEV dans les produits sanguins en Europe

Depuis 2012, huit pays de l'Union européenne (UE) ont mis en place un dépistage du HEV (Tableau 1). Les taux locaux de séroprévalence et l'incidence de l'ARNémie et l'épidémiologie sont variables d'un pays à l'autre. Selon Boland *et al.* [32] en 2019, le taux de positivité de l'ARN du HEV variait de 1 sur 744 dons en France à 1 sur 8 636 dons au Pays de Galles avec un taux global moyen dans l'UE de 1 sur 3 109 dons, à partir de 3,2 millions de dons examinés. Les génotypes 3c, 3e et 3f du HEV étaient les sous-types les plus fréquemment signalés. Dans ces 8 pays, des politiques de dépistage universel (n = 5) ou sélectif (n = 3 dont la France) ont été introduites en utilisant soit une stratégie de dépistage en don individuel (n = 1) soit en « mini-pools » (MP) de 6, 18, 24 ou 96 dons (n = 7). L'étude décrit également l'expérience irlandaise de dépistage du HEV à l'aide d'un algorithme de sélection des donneurs qui prend en compte tous les dons positifs, y compris ceux qui ont une faible virémie ; 21 des 56 donneurs (37,5 %) avaient une charge virale (CV) inférieure à 100 UI/ml. Les résultats irlandais indiquent que 59 % des donneurs avec une CV < 450 UI/ml ne sont pas détectés quand on utilise des MP de 24 dons [32]. Il est à noter que la Suisse, qui ne fait pas partie de l'UE, a mis en place le dépistage en 2018 par MP de 24.

Tableau 1. Stratégie de dépistage du HEV dans les produits sanguins dans les 28 pays de l'UE en 2019 [32]. Les 12 pays non cités dans le Tableau n'avaient pas pris de décision en 2019.

Sélection des donneurs mise en œuvre dans 8 pays de l'UE	Sélection des donneurs non mise en œuvre dans 20 pays de l'UE	
	Décision de ne pas tester (n = 2/20)	Recherche du donneur complétée *a posteriori* (n = 6/20)
Irlande	Danemark	Italie
Royaume-Uni	Suède	Pologne
France		Portugal
Pays-Bas		Malte
Allemagne		Grèce
Espagne		Belgique
Autriche		
Luxembourg		

7.4. Mesures mises en place par l'EFS pour réduire le risque HEV en transfusion

a) Justification de la stratégie adoptée

En France, les mesures mises en place par l'EFS pour réduire le risque de faire entrer un don positif pour l'ARN du HEV dans la chaîne transfusionnelle sont basées sur la constatation que seul le dépistage virologique de l'infection est efficace et spécifique par le biais de la détection de l'ARN viral plasmatique. En effet, les autres mesures de prévention, non spécifiques sont soit peu efficaces (questions lors de l'entretien médical pré-don : signes cliniques, contacts avec un sujet infectieux, retour de voyage d'une zone géographique à risque…) du fait du caractère asymptomatique de l'infection HEV dans l'immense majorité des cas, soit inefficaces (atténuation des pathogènes par amotosalen + UV-A) du fait du caractère non enveloppé du virus.

Un dépistage du génome viral (DGV) partiel et sélectif (dons de plasma) a été introduit en 2012 en pool de 96, puis en MP de 6 échantillons depuis 2015. Une partie des dons de sang total ou d'aphérèse est testée en unitaire depuis 2022 pour des raisons organisationnelles (mise à disposition rapide de dons urgents et de produits à péremption courte).

Dès 2017, sur saisine de la DGS relative à l'évolution de la stratégie de dépistage du HEV sur les dons de sang à but thérapeutique, des discussions ont eu lieu dans le cadre d'un groupe de travail piloté par l'ANSM auquel ont participé Santé publique France (SpF), les deux CNR compétents en la matière (CNR risques infectieux transfusionnels et CNR des virus des hépatites A et E) ainsi que les deux opérateurs de la transfusion, à savoir l'EFS et le Centre de Transfusion de Santé des Armées (CTSA). Les conclusions de ce groupe transmises à la DGS ont fait ressortir les éléments suivants :

- le dépistage systématique de l'ARN du HEV sur tous les dons de sang à but thérapeutique représente la meilleure option ;
- tester les dons en unitaire n'apparaît pas nécessaire puisque depuis la mise en place du DGV HEV à l'EFS sur une partie des plasmas en MP de 6, aucun cas de transmission par le plasma n'a été déclaré.

Suite aux conclusions du groupe de travail, la DGS a donné un avis favorable à la généralisation du dépistage de l'ARN du HEV sur l'ensemble des dons de sang à visée thérapeutique. Toutefois, cette mesure a été retardée du fait la crise du COVID-19.

Dans ce contexte, un DGV HEV systématique pour tous les donneurs de sang a été mis en place à l'EFS depuis le 20 mars 2023.

b) Conditions pratiques de réalisation du dépistage génomique du HEV

Ce dépistage est généralisé à l'ensemble des dons à visée thérapeutique. Le plasma d'aphérèse à destination exclusive du fractionnement est exclu du périmètre car non requis par la réglementation et par le cahier des charges du Laboratoire français du fractionnement (LFB) en raison des biotechnologies mises en œuvre qui inactivent tous les pathogènes.

Le dépistage génomique du HEV est réalisé dans les 7 laboratoires de qualification biologique du don (QBD) qui sont répartis sur tout le territoire national selon l'une des 2 méthodes suivantes :

- en MP de 6 dons sur 90 % des dons en utilisant le test monoparamétrique Cobas HEV sur l'automate Cobas 8800 de la société Roche Diagnostic,

ou

- en unitaire dans les territoires ultra-marins et sur 10 % des dons de métropole pour les mélanges de concentrés de granulocytes de sang total du fait de la nécessité d'un résultat rapide, en utilisant le test multiparamétrique Ultrioplex E sur l'automate Panther ART de la société Grifols qui détecte simultanément les génomes de VIH-1, VIH-2, HCV, HBV et HEV.

Au total, une estimation réalisée à partir des données observées lors du dépistage des dons de plasma et extrapolées à la population générale des donneurs de sang indique que l'introduction du DGV HEV sur tous les dons permettrait d'écarter un don positif pour l'ARN du HEV sur 1682 dons testés et conduirait à exclure de la chaîne transfusionnelle environ 1500 dons par an [33].

Les algorithmes utilisés pour la qualification des dons vis-à-vis du HEV sont présentés dans l'annexe 3.

c) Gestion des donneurs dépistés positifs pour l'ARN du HEV

Les donneurs sont informés de l'infection par un courrier spécifique et sont invités à consulter leur médecin traitant ou à prendre contact avec l'EFS si besoin. Des mesures d'hygiène sont également recommandées pour prévenir une contamination de l'entourage due à l'excrétion virale dans les selles.

Ces donneurs sont ajournés pour une période de 4 mois incluant la durée de virémie maximale [24], ce qui est précisé dans le courrier. Pour information, la durée d'ajournement des donneurs dépistés positifs pour l'ARN du HEV est de 3 mois en Suisse et aux Pays-Bas, de 4 mois en Allemagne et de 6 mois au Royaume-Uni, au Japon, en Autriche et à Malte.

Au-delà des 4 mois d'ajournement, le donneur peut à nouveau faire un don et est à nouveau testé pour l'ARN du HEV comme tout donneur, ce qui permet de qualifier les produits issus de ce don et de vérifier la clairance virale chez le donneur.

Un questionnaire épidémiologique, élaboré avec SpF, est complété par le donneur et retourné par courrier à l'EFS (enveloppe pré-timbrée), ce qui contribue à l'amélioration des connaissances sur les infections aiguës dues au HEV et sur l'épidémiologie des cas incidents en France ; il est en effet rappelé qu'il n'existe pas de déclaration obligatoire de l'infection aiguë à HEV comme c'est le cas pour les hépatites à virus A et B.

d) Gestion des cas contacts HEV candidats au don de sang

Un cas contact est défini comme une personne vivant sous le même toit qu'une personne testée positive pour l'ARN du HEV. **Le cas contact candidat à un don de sang est également ajourné pour une période de 4 mois** à partir de la date de présentation au don. Dans le cadre de l'information post-don, les PSL sont bloqués et détruits même si le test génomique HEV est négatif.

e) Modalités des enquêtes d'hémovigilance

Les explorations biologiques sont centralisées et soumises à l'expertise du CNR des hépatites A et E de Toulouse.

Une enquête descendante est réalisée lors de la découverte d'une virémie HEV chez un donneur connu, seulement si le don antérieur date de moins de 4 mois. Si le don le plus rapproché (n-1) est négatif pour l'ARN du HEV, l'enquête est arrêtée. Si le don n-1 est positif pour l'ARN du HEV, une enquête est effectuée chez le(s) receveur(s) ainsi qu'une recherche de virémie sur le don n-2, si celui-ci est également dans la période des 4 mois avant le don index. Si le don n-2 s'avère également positif pour l'ARN du HEV, la procédure se poursuit à l'identique pour les éventuels autres dons n-x effectués dans la période des quatre mois avant le don index, ce qui est peu fréquent compte tenu des délais à respecter entre 2 dons.

Une enquête ascendante est réalisée lors de la découverte d'une infection HEV récente chez un receveur selon les modalités habituelles définies par la procédure en vigueur en accord avec l'ANSM, avec des investigations remontant jusqu'à 3 épisodes transfusionnels ou jusqu'à 5 donneurs impliqués dans le ou les épisodes transfusionnels. Si un seul épisode transfusionnel est retrouvé et concerne plus de 5 donneurs (par exemple, mélange de concentrés plaquettaires), ils seront tous explorés.

7.5. Mesures mises en place par le CTSA

Le CTSA a mis en place un test de dépistage de l'ARN du HEV sur tous les dons de PSL depuis le 15 janvier 2019. Du 15 janvier 2019 au 16 mai 2022, tous les dons étaient testés par MP de 4 sauf pour les concentrés de plaquettes d'aphérèse qui étaient testés en unitaire afin d'éviter des destructions en cas de pool positif.

Depuis le 17 mai 2022, le test utilisé est le test multiparamétrique VIH-HBV-HCV-HEV de la société Grifols mentionné précédemment. Ainsi, tous les dons (y compris ceux impliquant d'autres tissus ou des cellules) sont désormais testés unitairement. Tous les échantillons positifs sont adressés au CNR des hépatites A et E pour génotypage.

Le Tableau 2 présente le bilan des tests génomiques réalisés depuis 2019 pour le dépistage du HEV chez les donneurs de produits du corps humain au CTSA.

Tableau 2. Tests génomiques HEV réalisés par le CTSA entre 2019 et 2022 chez des donneurs de produits du corps humains.

Année	Nombre total de dons testés	Dons testés négatifs	Dons testés positifs	Dons non confirmés positifs par le CNR
2019	20 066	20 044	22	3
2020	20 718	20 690	28	4
2021	20 475	20 447	28	15
2022*	18 866	18 812	54	15
Total	80 125	79 993	132	37

* Changement de test et passage aux tests multiplex unitaires.

Le taux de résultats positifs depuis 2019 est de 0,16 %. Il est à noter que sur les 132 dons testés positifs par le CTSA 37 échantillons (28,0 %) n'ont pas été confirmés positifs par le CNR.

8. Risques de transmission du HEV par les produits du corps humains hors PSL

8.1. Analyse de la littérature

a) Donneurs d'organes

Quelques publications rapportent des transmissions du HEV à partir de transplantations d'organes tels que le foie, le cœur, le poumon et le rein [34-38]. Au vu des données de la littérature, ce risque apparaît cependant comme relativement modéré.

Le premier cas de transmission du HEV par une greffe d'organe a été décrit en Allemagne dans les suites d'une transplantation hépatique réalisée en 2008. Le donneur, un homme de 65 ans porteur d'un diabète de type 1 et décédé d'une crise cardiaque, avait une sérologie et une PCR sanguine HEV négatives au moment du prélèvement. Le diagnostic a été posé *a posteriori* à partir d'une biopsie hépatique préimplantatoire qui a montré la présence d'ARN du HEV. Le receveur était un homme de 73 ans porteur d'un diabète de type 2 et présentant une cirrhose stéatosique non alcoolique (NASH) ; la greffe de foie a été décidée après la découverte d'un carcinome hépatique multinodulaire. Les suites de la greffe ont été marquées par une augmentation des enzymes hépatiques 37 jours post-greffe puis par l'installation d'une cirrhose hépatique objectivée par une biopsie hépatique à J150 puis J340 post-greffe. Un an après la greffe, la cirrhose s'est décompensée et le patient est décédé 14 mois après la greffe dans un tableau de choc septique

à *Escherichia coli*. Le diagnostic d'infection par HEV a été porté en post-mortem avec présence d'anticorps anti-HEV IgM et IgG et positivité de l'ARN du HEV dans le sang. Les tests pré-transplantation ont confirmé que l'infection par HEV avait été acquise lors de la greffe. Les souches issues du donneur et du receveur appartenaient au génotype 3e [34].

En France, il a été rapporté 2 cas de transmission par transplantation rénale (un homme âgé de 66 ans présentant une néphrosclérose hypertensive et un homme âgé de 65 ans porteur d'un diabète de type 2), survenus en 2013 à partir d'un même donneur. Ce dernier était un homme âgé de 73 ans décédé d'une hémorragie cérébrale ; il n'avait pas été testé au moment de la greffe ; les analyses rétrospectives ont montré la présence d'anticorps anti-HEV IgM et IgG positifs et une virémie HEV lors de la greffe. Une hépatite E chronique est survenue chez les 2 receveurs transplantés, respectivement 9 mois et 11 mois après la greffe. Le diagnostic a été porté par l'ARNémie HEV alors que les sérologies sont restées négatives. L'évolution a été favorable dans les deux cas, avec négativation de la charge virale HEV après réduction du traitement immunodépresseur et traitement par ribavirine. Aucun autre organe n'avait été greffé. Les souches issues du donneur et des receveurs ont montré des séquences identiques et appartenaient au génotype 3f [35].

A Hong-Kong, la contamination de 5 receveurs à partir d'un seul donneur d'organes (1 foie, 1 poumon, 1 cœur et 2 reins) a été rapportée en 2018 [36]. La donneuse était une femme âgée de 26 ans décédée d'une hémorragie méningée. Le diagnostic d'hépatite E a été porté *a posteriori* sur la charge virale sanguine (de l'ordre de 3 10^5 copies/ml) alors que les marqueurs sérologiques étaient négatifs. Les 5 donneurs présentaient les caractères suivants :

- Le cas index était un homme de 66 ans transplanté hépatique pour une cirrhose consécutive à une hépatite C guérie par les antiviraux. Dans les suites de la transplantation, une élévation des enzymes hépatiques à J40 post-greffe a été observée. Le diagnostic d'infection par HEV a été porté à J127 post-greffe sur la détection de l'ARN du HEV dans le sang et dans une biopsie de foie. L'infection par HEV a pu être contrôlée par l'administration de ribavirine, avec négativation de la charge virale HEV au bout de deux mois de traitement.
- Le deuxième cas a concerné un homme de 55 ans receveur de poumon pour une maladie pulmonaire obstructive chronique. Ce patient a nécessité une hospitalisation prolongée pour une pneumonie nécessitant une assistance respiratoire. Une élévation des enzymes hépatiques s'est produite à J65 post-greffe. A J161, le patient a développé une méningo-encéphalite à virus varicelle-zona associée à une éruption vésiculeuse du bas de l'abdomen et des cuisses. Malgré un traitement intraveineux par aciclovir, l'état du patient a continué à se détériorer et la mort est survenue dans un tableau de coagulopathie et de choc à J171. Le diagnostic d'hépatite E a été porté rétrospectivement par RT-PCR sur deux sérums à J21 et J162 post-greffe.
- Le troisième cas a concerné un garçon de 6 ans receveur d'un rein pour une glomérulosclérose focale segmentaire. Les enzymes hépatiques ont commencé leur ascension à J67 post-greffe. A la suite du diagnostic d'hépatite E chez les deux autres receveurs, l'infection par HEV a pu être documentée à J177 par RT-PCR sanguine. Le traitement immunosuppresseur a été modifié et un traitement par ribavirine a été initié à J180 post-greffe, ce qui a stabilisé le taux d'ARN HEV plasmatique sans le rendre négatif.
- Le quatrième cas était une femme de 54 ans greffée de rein pour une glomérulonéphrite chronique au stade d'insuffisance rénale terminale. A J54 post-greffe, les enzymes hépatiques ont commencé à s'élever. A J176 post-greffe, l'ARN du HEV a été détecté positif au niveau plasmatique. Le traitement immunosuppresseur a été modifié et un traitement par ribavirine a été institué, ce qui a conduit à une normalisation des enzymes hépatiques et à une négativation de la virémie HEV en deux mois.

- Le cinquième cas a concerné une femme de 49 ans qui a reçu une greffe de cœur pour une myocardite sévère. Les enzymes hépatiques ont commencé leur ascension à J34 post-greffe. Du fait de la découverte d'une hépatite E chez les autres receveurs, le diagnostic d'hépatite E a été porté à J177 post-greffe avec une forte positivité de l'ARN HEV plasmatique. Le traitement immunosuppresseur a été réduit et un traitement par ribavirine a été institué, ce qui a conduit à une baisse des enzymes hépatiques et à une réduction de la charge virale deux mois plus tard.

Au total, au moment de la rédaction de l'article, les 4 receveurs survivants qui ont reçu un traitement par ribavirine ont montré une baisse significative de la charge virale avec sa négativation pour deux d'entre eux. La souche du donneur et les 5 souches des receveurs ont fait l'objet d'un séquençage partiel du gène de l'ARN-polymérase ARN-dépendante ; le séquençage des souches a confirmé l'identité des séquences, toutes de génotype 4b [36].

Par ailleurs, une étude rétrospective espagnole a analysé, de façon anonyme, 210 échantillons de biopsies hépatiques provenant de 105 receveurs de foie décédés (explants hépatiques) et de 105 donneurs de foie (fragment conservé du foie greffé). Tous les explants ont été testés négatifs pour l'ARN du HEV tandis qu'un seul greffon a été testé positif avec une charge virale faible [37].

Une méta-analyse proposée par des auteurs espagnols [38] reprenant l'ensemble des données de la littérature a été publiée en 2022. Elle mentionne tous les cas mentionnés précédemment. Elle inclut à tort un nouveau cas qui correspond à une infection à génotype 4 probablement acquise par voie hydrique survenue en 2012 chez un transplanté rénal greffé en 2008 [39].

b) - Donneurs de tissus et de cellules

Cette méta-analyse n'a retrouvé aucun cas publié de contamination HEV à partir de tissus hors PSL [38].

S'il existe quelques cas publiés d'infection par HEV au décours d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) [40-45], ce risque a été évalué comme relativement modeste [46,47] et surtout **il ne semble pas exister dans la littérature de publication rapportant une transmission du HEV à partir d'une greffe de CSH provenant d'un donneur contaminé**.

Concernant les gamètes, si le HEV peut se transmettre au cours de la grossesse [48], il n'existe pas d'argument qui plaide en faveur d'une transmission sexuelle de ce virus [49,50]. Une étude récente a montré que HEV peut être détecté dans le sperme de sujets porteurs d'une hépatite E chronique [51].

8.2 Gestion des hépatites chroniques E chez les immunodéprimés

Les infections par les génotypes 3 et 4 du HEV peuvent conduire à une hépatite E chronique [16], ce qui n'est pas constaté pour les génotypes 1 et 2. La persistance de la réplication virale est dans ce cas d'au moins 3 mois [52] : 2/3 des transplantés d'organes solides développent une hépatite chronique s'ils sont infectés par HEV [53], et 10 % des patients ayant une hépatite E chronique développent une cirrhose dans un délai court de 3 à 4 ans après l'infection en l'absence de traitement [54].

En cas d'hépatite E chronique, une réduction de l'immunosuppression peut faciliter la clairance virale [53]. Dans un tiers des cas, il se produit une élimination naturelle du virus ; dans les cas restant, un traitement par ribavirine pendant 2 à 3 mois est nécessaire pour faciliter la clairance virale [55]. La posologie de la ribavirine est à adapter au niveau de la fonction rénale. Le mécanisme d'action de cette molécule sur HEV est inconnu. Son effet indésirable principal est le risque d'anémie hémolytique. L'ARN du HEV doit être recherché dans le sang et les selles avant l'arrêt du traitement ; en effet, si le traitement est arrêté alors que la présence du virus est toujours effective, le risque de récidive est important [56], alors que l'élimination du virus reste possible si le traitement est poursuivi plus longtemps [57]. En cas de rechute après arrêt de la ribavirine, il a

été montré qu'une reprise du traitement permettait d'éliminer le virus chez près de 90 % des patients transplantés [58]. Cependant, 10 % des transplantés ayant une hépatite E chronique sont dans une impasse thérapeutique et gardent une réplication virale. En effet, Il n'existe pas d'alternative en cas de rechute et de non réponse.

8.3. Recommandations internationales disponibles concernant les dons d'organes, de tissus et de cellules

La rareté des hépatites E transmises par des greffons explique l'absence de recommandations de dépistage systématique pour les donneurs d'organes, de tissus et de cellules. Deux pays ont cependant publié des recommandations, à savoir le Royaume-Uni [59,60] et l'Espagne [61]. Les recommandations britanniques [59] signalent que les tissus sont habituellement greffés à des sujets immunocompétents mais que, compte tenu du fait que certaines greffes peuvent concerner des immunodéprimés, la recommandation de tester est étendue à tous les tissus.

Tableau 3. Recommandations émises par le Royaume-Uni et l'Espagne pour le dépistage des donneurs d'organes, de tissus, de cellules-souches hématopoïétiques (CSH) et de gamètes.

	Organes	Tissus/autres produits d'origine humaine	CSH	Gamètes	Méthode(s) préconisée(s)
Royaume-Uni [59]	Dépistage systématique [60]	Risque identifié pour certains médicaments de thérapie innovante (ex : hépatocytes) et recommandation de dépistage systématique étendue à l'ensemble des tissus	Dépistage systématique	Dépistage NON recommandé	IgM IgG détection de l'ARN dans le sang
Espagne [61]	Dépistage systématique chez les donneurs vivants et décédés	Pas de recommandation	Pas de recommandation	Pas de recommandation	IgM IgG détection de l'ARN ou de l'antigène de capside dans le sang

Il existe des recommandations émises lors de la 5*th European Conference on Infection in Leukemia* et publiées en 2016 qui militent préconisent un dépistage systématique des donneurs de CSH [62].

Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) ne donne pas de recommandation spécifique et s'en tient à inciter les professionnels à suivre les recommandations nationales [63].

9. Considérants pris en compte par le HCSP

Le HCSP a bien noté que les discussions concernant le dépistage systématique de l'ARN du HEV de tous les donneurs de PSL sont antérieures à 2018, à une époque où le GT Secproch du HCSP n'existait pas et où l'ANSM était en charge des recommandations relatives aux risques infectieux associés aux produits issus du corps humain. A l'EFS, ce dépistage systématique a été mis en place le 20 mars 2023 ; la recherche est effectuée en majeure partie sur des MP de 6 échantillons et pour le restant par dépistage unitaire. Au CTSA, seuls des tests unitaires sont désormais effectués. **Le HCSP émet un avis favorable aux procédures proposées par ces deux institutions telles que rappelées aux paragraphes 7.4 et 7.5 du présent avis**, notamment en termes d'interprétation des résultats du DGV HEV (algorithmes de l'annexe 3) et de gestion des donneurs dépistés positifs et des cas contacts d'un sujet positif candidat à un don de sang, avec ajournement de 4 mois avant

un nouveau don. **Les procédures proposées en matière d'hémovigilance sont également approuvées par le HCSP**.

Concernant les dons d'organes, l'analyse de la littérature a permis d'identifier 3 publications décrivant la contamination de 8 receveurs d'organe (4 reins, 2 foies, 1 poumon, 1 cœur) par trois donneurs infectés par des souches de génotype 3 ou 4, avec deux décès et 6 hépatites chroniques plus ou moins résolutives après réduction du traitement immunosuppresseur et traitement par ribavirine. Il n'a pas été rapporté de transmission du HEV dans les suites de greffes de tissus ou de CSH ou après don de gamètes.

Le diagnostic virologique chez les donneurs de PSL, d'organes ou de cellules doit s'appuyer sur une recherche de génome du HEV par technique d'amplification génique. Les tests sérologiques sont non recommandés du fait de faux positifs, de faux négatifs et surtout d'une durée prolongée des marqueurs, même pour les anticorps de classe IgM, car leur utilisation conduirait à un rejet trop important de donneurs. La principale difficulté repose sur l'absence de test génomique facile à effectuer en urgence sur un mode unitaire. Les automates utilisés pour la qualification des dons de PSL sont inadaptés au diagnostic des donneurs d'organes ou de cellules. Dans le futur, des tests antigéniques rapides sur l'urine, sous réserve de leur acceptabilité par les donneurs, ou de nouveaux tests génomiques « rapides » pourraient permettre de simplifier les prises en charge.

Recommandations du HCSP

1. **Concernant les produits sanguins labiles (PSL),** le HCSP approuve les modalités de dépistage de l'infection par HEV mises en place chez les donneurs de PSL par l'EFS et le CTSA et détaillées aux paragraphes 7.4 et 7.5 du présent avis :

- choix du DGV en minipools (MP) de 6 échantillons en technique monoparamétrique ou en tests unitaires en technique multiparamétrique (détectant dans le même test les génomes des virus VIH, HBV, HCV et HEV),
- algorithmes d'interprétation des résultats disponibles en annexe 3,
- information des donneurs dépistés positifs par DGV HEV, assortie d'une période d'exclusion du don de 4 mois (incluant la durée maximale de la virémie HEV décrite dans la littérature),
- exclusion du don de 4 mois des cas contacts (définis comme vivants sous le même toit qu'une personne testée positive pour l'ARN du HEV) à partir de la date de présentation au don,
- enquêtes d'hémovigilance effectuées sous le contrôle du CNR des hépatites A et E :
    - <u>une enquête descendante</u> est réalisée lors de la découverte d'une virémie HEV chez un donneur connu, seulement si le don antérieur date de moins de 4 mois. Si le don le plus rapproché (n-1) est négatif pour l'ARN du HEV, l'enquête est arrêtée. Si le don n-1 est positif pour l'ARN du HEV, une enquête est effectuée chez le(s) receveur(s) ainsi qu'une recherche de virémie sur le don n-2, si celui-ci est également dans la période des 4 mois avant le don index. Si le don n-2 s'avère également positif pour l'ARN du HEV, la procédure se poursuit à l'identique pour les éventuels autres dons n-x effectués dans la période des 4 mois avant le don index ;
    - <u>une enquête ascendante</u> est réalisée lors de la découverte d'une infection HEV récente chez un receveur selon les modalités habituelles définies par la procédure en vigueur en accord avec l'ANSM, avec des investigations remontant jusqu'à 3 épisodes transfusionnels ou jusqu'à 5 donneurs impliqués dans le ou les épisodes transfusionnels. Si un seul épisode transfusionnel est retrouvé et concerne plus de 5 donneurs (mélange de concentrés plaquettaires par exemple), ils seront tous explorés.

2. Concernant les autres produits du corps humain (organes, tissus et cellules), le HCSP émet les recommandations suivantes :

a) Pour les tissus

Considérant qu'il n'existe aucun cas décrit de transmission du HEV par une greffe de tissus, que le receveur est le plus souvent immunocompétent et en l'absence de vascularisation des greffons tissulaires, **le HCSP recommande de ne pas mettre en place un dépistage systématique de l'ARN du HEV.** Si toutefois le donneur est reconnu comme cas positif, notamment dans le cadre d'un don multi-organes et tissus, les tissus ne sont pas proposés à la greffe.

b) Pour les donneurs vivants d'organes et de CSH (algorithme 1)

Le HCSP recommande d'effectuer une détection plasmatique d'ARN du HEV en amont du don.

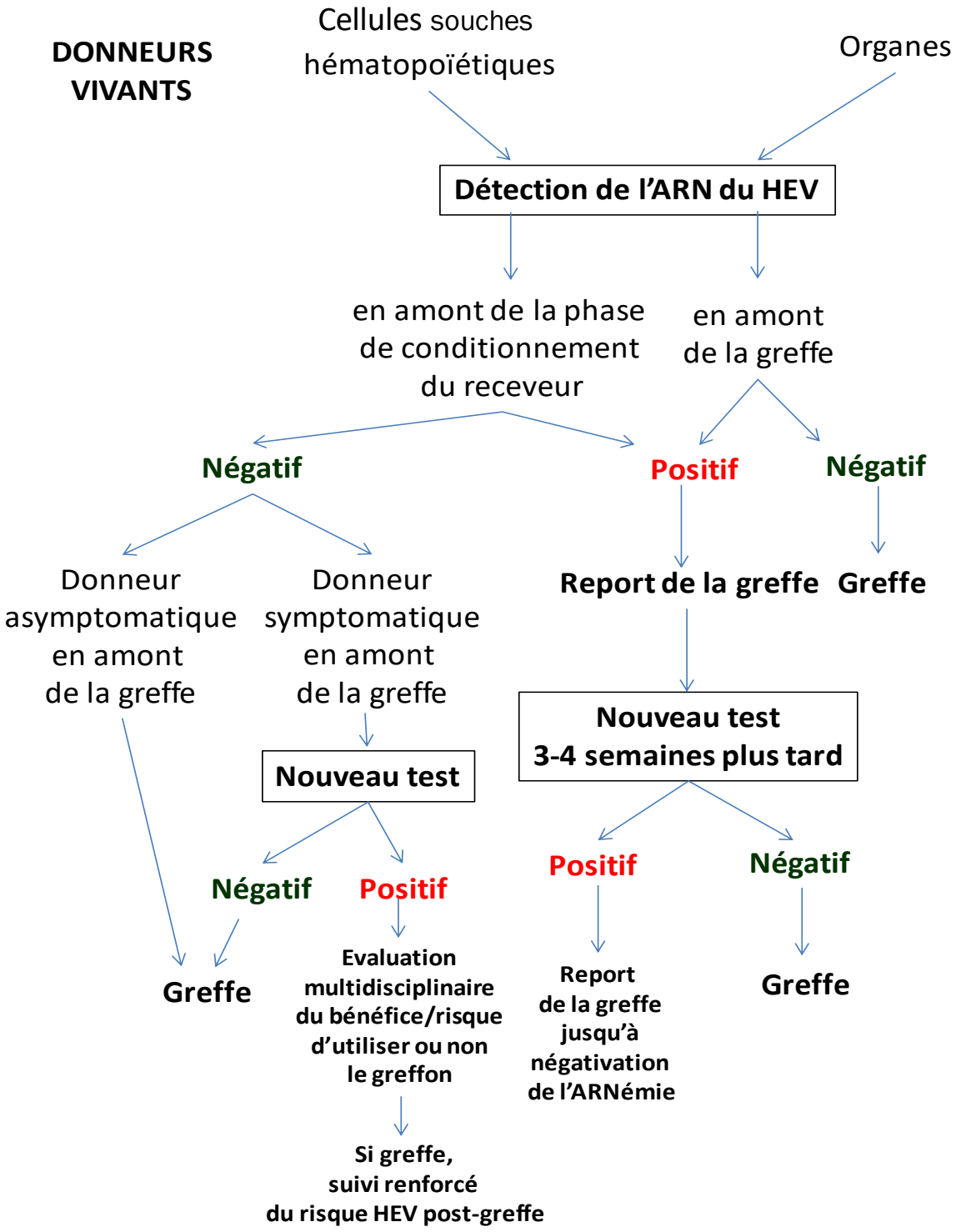
Les dons à partir de donneurs vivants pouvant être anticipés, la détection du génome du HEV doit être effectuée dans la semaine qui précède le prélèvement. Pour les donneurs de CSH, la détection doit être effectuée en amont de la phase de conditionnement du receveur.

En cas de résultat positif, le prélèvement du greffon ou le conditionnement du receveur est suspendu et le donneur doit être testé à nouveau 3-4 semaines plus tard, et ce jusqu'à négativation de l'ARNémie.

Pour les dons de CSH, dans le cas où le donneur présenterait une symptomatologie compatible avec une hépatite E après un premier test de sélection négatif, le test doit être refait en amont de la greffe. Si le résultat est positif, la décision de greffe est prise au cas par cas selon le rapport bénéfices-risques et la disponibilité éventuelle d'un autre donneur compatible, après concertation multidisciplinaire impliquant l'équipe de greffe, les experts de l'ABM et les virologues locaux et du CNR. S'il est décidé d'utiliser le greffon, le patient ou ses représentants doivent être informés et une surveillance renforcée des fonctions hépatiques et des marqueurs virologiques directs doit être mise en œuvre, avec recours possible à la ribavirine.

Tous les échantillons testés positifs doivent être contrôlés par le CNR des hépatites A et E.

Algorithme 1. Stratégie de gestion du risque HEV chez les donneurs vivants de cellules souches hématopoïétiques et d'organes (HCSP).



c) Pour les donneurs décédés d'organes (algorithme 2)

Le HCSP recommande d'effectuer une détection plasmatique d'ARN du HEV en amont du don.

Compte tenu des délais contraints de greffe des organes, deux situations peuvent se présenter :

- si le laboratoire de qualification est en mesure de fournir un résultat en amont de la greffe, cette solution doit être privilégiée ; une positivité du test ne contre-indique pas nécessairement la greffe ; la décision de greffe est prise au cas par cas selon le rapport bénéfices-risques et la disponibilité éventuelle d'un autre donneur, après concertation multidisciplinaire impliquant l'équipe de greffe, les experts de l'ABM et les virologues locaux et du CNR. S'il est décidé d'utiliser le greffon, le patient et son entourage doivent être informés et une surveillance renforcée des fonctions hépatiques et des marqueurs virologiques directs doit être mise en œuvre, avec recours possible à la ribavirine ;
- si le laboratoire de qualification est dans l'impossibilité de fournir le résultat en amont du don, les organes peuvent être greffés et la qualification du donneur est effectuée *a posteriori* dans les 48 heures (hors week-end) qui suivent la transplantation ; si le test s'avère positif, le patient et son entourage doivent être informés et une surveillance renforcée des fonctions hépatiques et des marqueurs virologiques directs doit être mise en œuvre, avec recours possible à la ribavirine ;
- tous les échantillons testés positifs doivent être contrôlés par le CNR des hépatites A et E et complétés, si possible, par un bilan sérologique.

d) Pour les donneurs de gamètes et d'embryons dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation, le HCSP recommande de n'effectuer aucun dépistage du génome du HEV.

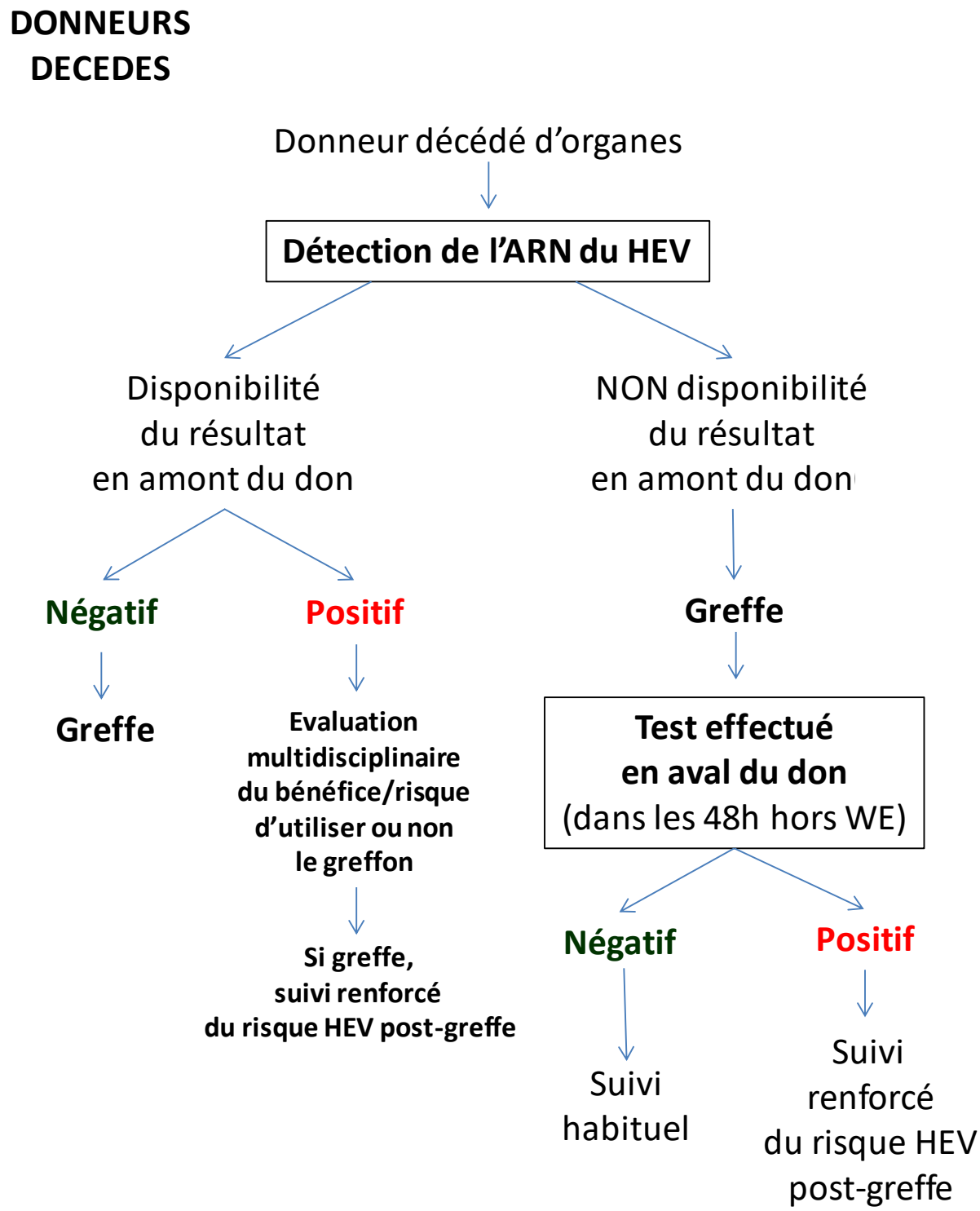
3. Sur la phase de déploiement et de montée en charge de la pratique des tests sur les organes et cellules sur le territoire national

Compte tenu des obstacles pratiques à surmonter pour la mise en place de ce dépistage à l'échelle du territoire national, le HCSP recommande :

- à court terme, le déploiement de ces recommandations au plus tard au 1er janvier 2024, après s'être assuré de la disponibilité et de l'opérationnalité des tests de détection de l'ARN HEV dans les laboratoires de qualification ou la possibilité de sous-traiter rapidement le test en cas d'impossibilité de l'effectuer sur place ; les laboratoires qui sont opérationnels peuvent anticiper ce délai en accord avec les coordinations locales de greffe ;
- à plus long terme, une réorganisation des laboratoires de qualification des donneurs d'organes, de cellules et de tissus afin de rendre possible dans tous les cas la réalisation de la détection de l'ARN du HEV en amont de la greffe d'organe ou de cellules ; la disponibilité sur le marché de nouveaux tests plus faciles et rapides à mettre en œuvre pourrait aussi simplifier ces recommandations.

En amont de la date de mise en œuvre de cette stratégie de dépistage, **le HCSP recommande la mise en place d'un contrôle de qualité de dépistage plasmatique de l'ARN du HEV placé sous l'égide du CNR des hépatites A et E, destiné à tous les laboratoires de qualification concernés**.

Algorithme 2. Stratégie de gestion du risque HEV chez les donneurs décédés d'organes (HCSP).



WE : week-end.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Validé le 20 avril 2023 par le président du Haut Conseil de la santé publique.

Références

1 Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. Intervirology. 1983;20:23–31.

2 Xing L, Li T-C, Mayazaki N, et al. Structure of hepatitis E virion-sized particle reveals an RNA-dependent viral assembly pathway. J Biol Chem. 2010;285:33175–83.

3 Reuter G, Boros Á, Pankovics P. Review of hepatitis E virus in rats: evident risk of species *Orthohepevirus* C to human zoonotic infection and disease. Viruses. 2020;12:1148.

4 Purdy MA, Drexler JF, Meng XJ et al. ICTV report. Family: *Hepeviridae*. https://ictv.global/report/chapter/hepeviridae/hepeviridae

5 Kenney SP, Meng XJ. Hepatitis E virus genome structure and replication strategy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019;9:a031724.

6 Chapuy-Regaud S, Dubois M, Plisson-Chastang C, et al. Characterization of the lipid envelope of exosome encapsulated HEV particles protected from the immune response. Biochimie. 2017;141:70-9.

7 Izopet J, Marion O, Kamar N, Lhomme S. Réplication du virus de l'hépatite E dans les cellules intestinales : une nouvelle facette de ce virus dévoilée. Med Sci (Paris) 2021; 37:320–2.

8 Treagus S, Wright C, Baker-Austin C, et al. The foodborne transmission of hepatitis E virus to humans. Food Environ Virol. 2021;13:127–45.

9 Ministère du Travail, de l'Emploi, et de la Santé, SpF. Prévenir l'hépatite E chez les personnes susceptibles de développer une forme grave. 2010. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_Hepatite_E.pdf

10 Santé publique France. Hépatite E. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-e

11 Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E [published correction appears in Lancet. 2012 Aug 25;380(9843):730]. Lancet. 2012;379:2477-88.

12 Organisation Mondiale de la Santé. Principaux repères sur l'hépatite E. https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e

13 Li P, Liu J, Li Y, et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: a systematic review and meta-analysis. Liver Int. 2020;40:1516–28.

14 Santé publique France. Surveillance de l'hépatite E en France, 2002-2016. 2019. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-e/surveillance-de-l-hepatite-e-en-france-2002-2016

15 Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. Hepatology. 2016;63:1145–54.

16 Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. N Engl J Med. 2008;358:811-7.

17 Pischke S, Hartl J, Pas SD, et al. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? J Hepatol. 2017;66:1082-95.

18 Li Y, Huang X, Zhang Z, et al. Prophylactic hepatitis E vaccines: antigenic analysis and serological evaluation. Viruses. 2020;12:109.

19 Haute Autorité de Santé. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et au suivi de l'hépatite E. 2017. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2657506/fr/actualisation-des-actes-de-biologie-medicale-relatifs-au-diagnostic-et-au-suivi-de-l-hepatite-e

20 Izopet J. Le virus de l'hépatite E. EM-Consulte. 2015. https://www.em-consulte.com/article/961501/le-virus-de-l-hepatite-e

21 Kamar N, Abravanel F, Lhomme S, et al. Hepatitis E virus: chronic infection, extra-hepatic manifestations, and treatment. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015;39:20–7.

22 Wen GP, Tang ZM, Yang F, et al. A valuable antigen detection method for diagnosis of acute hepatitis E. J Clin Microbiol. 2015;53:782-788.

23 Ying D, He Q, Tian W, et al. Urine is a viral antigen reservoir in hepatitis E virus infection. Hepatology. 2022;10.1002/hep.32745.

24 Westhölter D, Hiller J, Denzer U, et al. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. J Hepatol. 2018;69:36–42.

25 Bes M, Costafreda MI, Riveiro-Barciela M, et al. Effect of hepatitis E virus RNA universal blood donor screening, Catalonia, Spain, 2017–2020. Emerg Infect Dis. 2022;28:157-65,

26. Laperche S, Maugard C, Lhomme S, et al. Seven years (2015-2021) of blood donor screening for HEV-RNA in France: lessons and perspectives. Blood Transfus. 2023;21:110-8.

27 Huzly D, Umhau M, Bettinger D, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. Eurosurveillance. 2014;19:20812.

28 Dreier J, Knabbe C, Vollmer T. Transfusion-transmitted hepatitis E: NAT screening of blood donations and infectious dose. Front Med (Lausanne) 2018;5:5. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00005

29 Satake M, Matsubayashi K, Hoshi Y, et al. Unique clinical courses of transfusion-transmitted hepatitis E in patients with immunosuppression. Transfusion 2017;57:280–8.

30 Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a "nonhyperendemic" country. Transfus Med. 2006;16:79–83.

31 Colson P, Coze C, Gallian P, et al. Transfusion-associated hepatitis E, France. Emerg Infect Dis. 2007;13:648-9.

32 Boland F, Martinez A, Pomeroy L, et al. Blood donor screening for hepatitis E virus in the European Union. Transfus Med Hemother. 2019;46:95–103.

33 Pillonel J, Maugard C, Sommen C, et al. Risk of a blood donation contaminated with hepatitis E virus entering the blood supply before the implementation of universal RNA screening in France. Vox Sang. 2022;117:1411–4.

34 Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. J Hepatol. 2012;56:500–2.

35 Pourbaix A, Ouali N, Soussan P, et al. Evidence of hepatitis E virus transmission by renal graft. Transpl Infect Dis. 2017;19: 10.1111/tid.12624.

36 Sridhar S, Cheng VCC, Wong S-C, et al. Donor-derived genotype 4 hepatitis E virus infection, Hong Kong, China, 2018. Emerg Infect Dis. 2019;25:425–33.

37 Rivero-Juarez A, Aguado R, Lopez-Lopez P, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in liver donors in Spain. Clin Microbiol Infect. 2018;24:1218–9.

38 Villalba R, Mirabet V. Risk assessment of hepatitis E transmission through tissue allografts. World J Gastrointest Pathophysiol. 2022;13:50–8.

39 Wang Y, Chen G, Pan Q, Zhao J. Chronic hepatitis E in a renal transplant recipient: the first report of genotype 4 hepatitis E virus caused chronic infection in organ recipient. Gastroenterol. 2018;154:1199–1201.

40 Halac U, Beland K, Lapierre P, et al. Cirrhosis due to chronic hepatitis E infection in a child post-bone marrow transplant. J Pediatr. 2012;160:8714:e871.

41 Versluis J, Pas SD, Agteresch HJ, et al. Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2013; 122:1079–86.

42 Bettinger D, Schorb E, Huzly D, et al.. Chronic hepatitis E virus infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an important differential diagnosis for graft versus host disease. Ann Hematol. 2015;94:359–60.

43 Carré M, Thiebaut-Bertrand A, et al. Fatal autochthonous fulminant hepatitis E early after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2017;52:643–5.

44 Swartling L, Norden R, Samuelsson E, et al. Hepatitis E virus is an infrequent but potentially serious infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant. 2020; 55:1255–63.

45 Chen Z, Wei J, Jiang L, et al. Case report: chronic hepatitis E in a hematopoietic stem cell transplant recipient: the first report of hepatitis E virus genotype 4 causing chronic infection in a non-solid organ recipient. Front Immunol. 2022;13:954697.

46 Abravanel F, Mansuy JM, Huynh A, et al. Low risk of hepatitis E virus reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. J Clin Virol. 2012;54:152–5.

47 Koenecke C, Pischke S, Heim A, et al.. Chronic hepatitis E in hematopoietic stem cell transplant patients in a low-endemic country? Transpl Infect Dis. 2012;14:103–6.

48 Chaudhry SA, Verma N, Koren G. Hepatitis E infection during pregnancy. Can Fam Physician. 2015;61:607-8.

49 Migueres, M, Ducours, M, Dimeglio, C, et al. No evidence of sexual transmission of HEV among individuals using HIV pre-exposure prophylaxis. J Viral Hepatol. 2020;27:1495.

50 Abravanel F, Lhomme S, Fougère M, et al. HEV infection in French HIV-infected patients. J Infect. 2017;74:310-3.

51 Horvatits T, Wißmann JE, Johne R, et al. Hepatitis E virus persists in the ejaculate of chronically infected men. J Hepatol. 2021;75:55-63.

52 Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, et al. How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? Am J Transplant. 2013;13:1935–6.

53 Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. Gastroenterol. 2011;140:1481–9.

54 Kamar N, Abravanel F, Selves J, et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. Transplantation. 2010;89:353–60.

55 Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. N Engl J Med. 2014;370:1111–20.

56 Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, et al. Protracted fecal shedding of HEV during ribavirin therapy predicts treatment relapse. Clin Infect Dis. 2015;60:96–9.

57 Marion O, Lhomme S, Del Bello A, et al. Monitoring hepatitis E virus fecal shedding to optimize ribavirin treatment duration in chronically infected transplant patients. J Hepatol. 2019;70:206–9.

58 Kamar N, Abravanel F, Behrendt P, et al. Ribavirin for hepatitis E virus infection after organ transplantation: a large European retrospective multicenter study. Clin Infect Dis. 2020;71:1204–11..

59 Guidelines from the expert advisory committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs (SaBTO) on measures to protect patients from acquiring hepatitis E virus via transfusion or transplantation. 2018. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/680297/Hepatitis_E_Guidelines.pdf

60 British Transplantation Society. Guidelines for hepatitis E & solid organ transplantation. 2021.https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2017/06/BTS_HEV_Guideline-FINAL.pdf

61 Rivero-Juárez A, Aguilera A, Avellón A, et al. Executive summary: consensus document of the diagnosis, management and prevention of infection with the hepatitis E virus: Study Group for Viral Hepatitis (GEHEP) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2020;38:28–32.

62 Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, 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;16:606–17.

63 European Center for Disease Control. Options for national testing and surveillance for hepatitis E virus in the EU/EEA - Operational guidance. 2019. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/options-national-testing-and-surveillance-hepatitis-e-virus-eueea-operational

Annexe 1 : saisine de la Direction générale de la santé en date du 28 septembre 2022

De : EMERY, Grégory (DGS)
Envoyé : mercredi 28 septembre 2022 20:13
À : LEPELLETIER, Didier (DGS/MSR/SGHCSP) ; HCSP-SECR-GENERAL
Objet : Saisine du Haut Conseil de la Santé publique sur les mesures de prévention à prendre en raison du risque de transmission de l'hépatite E par les donneurs de produits et éléments issus du corps humain

Monsieur le Président, cher Didier,

La direction générale de la santé a donné un avis favorable à la généralisation du dépistage de l'ARN du virus de l'hépatite E (VHE) sur l'ensemble des dons de sang à visée thérapeutique. La mise en œuvre de celui-ci est planifiée au mois de mars 2023. Dans ce contexte, je me permets de **solliciter le HCSP pour évaluer les règles d'ajournement des donneurs de sang, la démarche d'hémovigilance associées à l'étendue de la mise en œuvre de ce diagnostic génomique viral DGV et également pour étudier l'opportunité d'élargir ce dépistage aux dons de tissus, cellules et autres produits ou éléments du corps humains.**

Cette saisine fait suite, au questionnement de l'établissement français du sang EFS sur les règles d'ajournement des donneurs à adopter après découverte d'une virémie VHE détectable et notamment si celles-ci doivent être identiques à celles déjà en place pour les donneurs de plasma testés par DGV-VHE et sur la démarche d'hémovigilance à encadrer. Elle fait également suite à la demande formulée par l'EFS à l'agence de la biomédecine (ABM) sur l'opportunité d'étendre le périmètre du dépistage systématique du VHE aux tissus et cellules, les laboratoires de qualification biologique du don ayant aussi une activité de qualification de ces produits issus du corps humains.

Sur le plan pratique, les modalités de dépistage devront être déterminées à l'avance : pour les dons de sang, le dépistage sera réalisé sur des pools de six dons, ce qui ne sera probablement pas possible pour des dons de tissus/cellules et des dons d'organes pour lesquels le dépistage sera sans doute unitaire. Par ailleurs, une revue bibliographique (en pièce jointe) effectuée par l'ABM illustre un risque de transmission du VHE par d'autres produits du corps humains et notamment les organes. En effet, en mars 2022, un cas de transmission d'une hépatite E d'un donneur à un receveur de rein a été déclaré à l'ABM via le système de biovigilance.

Dans ce contexte, **il me parait opportun d'étudier l'intérêt et l'impact du dépistage systématique du VHE selon les types de dons réalisés d'organes, de tissus ou de cellules, aussi d'émettre des recommandations sur la phase de déploiement et de montée en charge de la pratique de ces tests sur le territoire national et enfin de disposer de votre avis sur les modalités à mettre en place pour les donneurs de produits sanguins labiles testés par DGV VHE et pour les enquêtes d'hémovigilance.**

Compte tenu de ces éléments, je souhaite pouvoir disposer de votre avis au plus tard le 1er mars 2023. Je te remercie par avance de ton retour sur cette proposition de calendrier.

Mes équipes et moi-même restons à votre disposition pour toute précision.

Amitiés

Dr Grégory EMERY
Directeur général adjoint de la santé
Ministère de la santé et de la prévention
14, avenue Duquesne – 75007 Paris
www.solidarites-sante.gouv.fr

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PRÉVENTION
Liberté Égalité Fraternité
Direction générale de la santé

Annexe 2 – Composition du groupe de travail

Personnalités qualifiées

Dominique CHALLINE, hôpital Henri Mondor, Créteil

Bernard CLÉRO, Renaloo

Sabine HENRY, CS-MIME

Bruno HOEN, Cs MIME, copilote

Jacques IZOPET, CNR des virus des hépatites A et E

Edith de MEYER, hôpital Henri Mondor, Créteil

Bruno POZZETTO, Cs MIME, pilote

Aliénor XHAARD, hôpital Saint-Louis, Paris

Membres de droit

Stéphanie DIETERLE, ABM

Sixtine DROUGARD, ANSM

Julie FIGONI, SpF

Muriel FROMAGE, ANSM

Pierre GALLIAN, EFS

Edmond-Luc HENRY, AFH

Jean-Jacques LATAILLADE, CTSA

Anne LEGENDRE, EFS

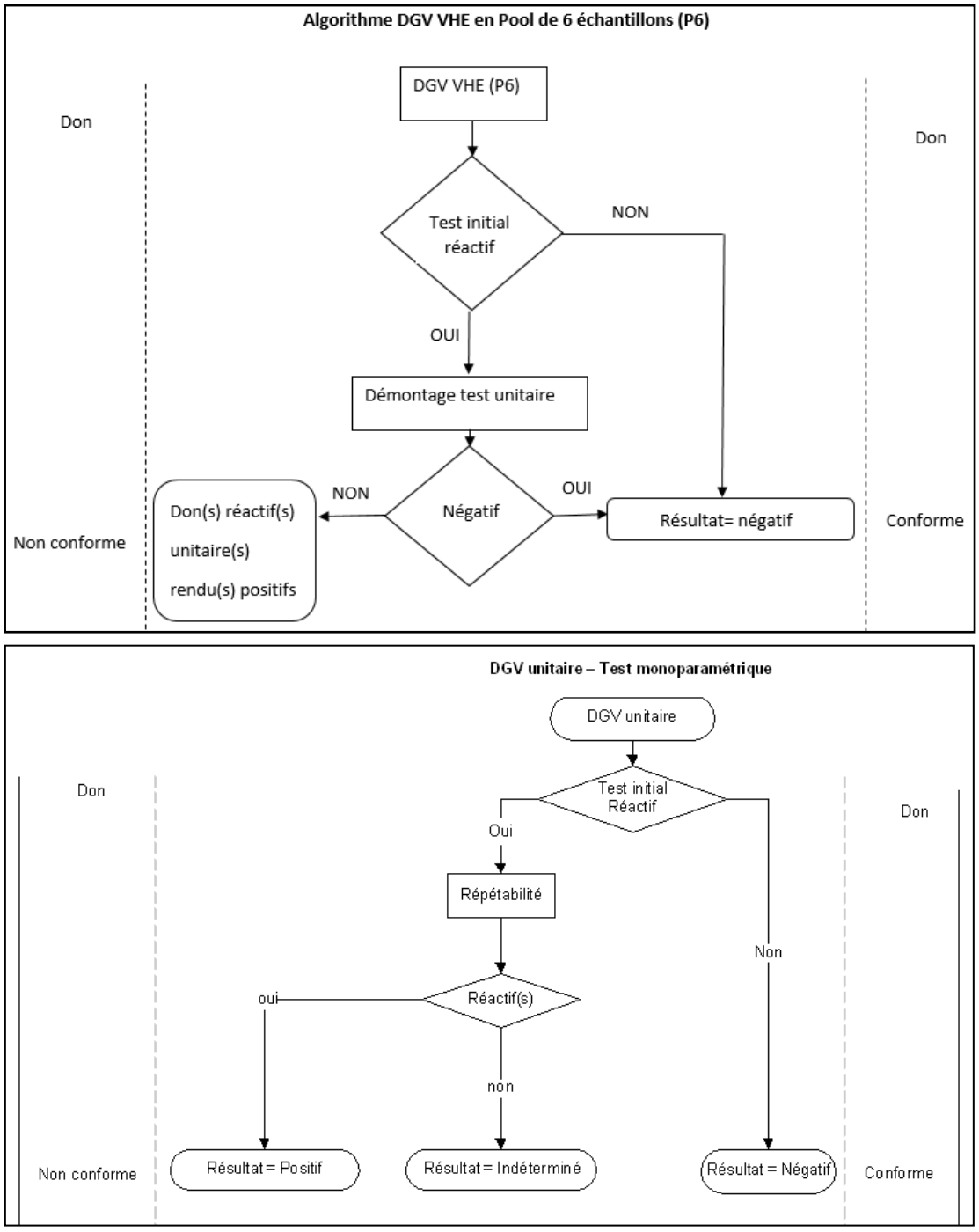
Sophie LUCAS-SAMUEL, ABM

Pascale RICHARD, EFS

Secrétariat général du HCSP

Marc DURAND

Annexe 3 – Algorithmes proposés par l'Établissement français du sang (EFS) pour l'interprétation des résultats de dépistage de l'ARN du génome du virus de l'hépatite E.



Avis produit le

Le 20 avril 2023

Haut Conseil de la santé publique
14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP
www.hcsp.fr

Cet avis doit être diffusé dans sa totalité, sans ajout ni modification