

Les sérologies Hépatite E sur vos analyseurs cobas e

Elecsys® Anti-HEV IgM et Elecsys® Anti-HEV IgG



L'hépatite E sur vos analyseurs cobas e

Elecsys® Anti-HEV IgM et Elecsys® Anti-HEV IgG

Le virus de l'hépatite E (VHE), virus à ARN monocaténaire icosaoédrique, non enveloppé, à sens positif est membre de la famille des *Hepeviridae*, sous famille *Orthohepevirinae* qui comprend 8 génotypes, dont les **génotypes 1-4 sont les plus fréquemment détectés au niveau mondial**.¹

Génotype	Distribution géographique	Réservoir	Mode de transmission*	Epidémiologie	Evolution de la maladie	Infection chronique	Complications obstétricales	Séquelles neurologiques/rénales
VHE-1 VHE-2	Principalement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (Asie, Afrique et Mexique)	Homme et primate	Oro-fécal via l'eau contaminée	Flambées épidémiques et cas sporadiques	Hépatite spontanément résolutive dans la plupart des cas	✗	✓	Peu documentées
VHE-3 VHE-4	Principalement dans les pays développés	Zoonotique	Ingestion de viande animale insuffisamment cuite, contact étroit avec un animal infecté	Cas sporadiques seulement		✓ (Immunodéprimés)	✗	✓

* Les transfusions de sang et transplantations d'organes peuvent aussi être des voies de transmission du VHE. Adapté de 25. Peron et al.

En France, la séroprévalence des IgG anti-VHE chez les donneurs de sang a été estimée, en 2016, à 22,4% avec des disparités géographiques importantes (Sud-Ouest, Corse et Nord-Est étant les régions avec la séroprévalence la plus forte).²

Comment se transmet le virus ?

Le virus de l'hépatite E se transmet principalement par voie alimentaire³ :

- par la consommation d'eau non potable, c'est le mode de contamination dominant dans les pays à faible revenu,
- par la consommation de produits contaminés par une eau souillée (coquillages, légumes, fruits),
- par la consommation de produits issus d'un animal porteur du virus.

La transmission de l'hépatite E est aussi possible par la contamination manu portée liée à une hygiène des mains insuffisante, par contact direct ou indirect avec les animaux vivants ou leurs carcasses (professionnels particulièrement exposés : éleveurs de porc, vétérinaires, chasseurs, personnes travaillant dans les abattoirs).

Chez l'homme, la maladie est soit asymptomatique, soit se traduit par un tableau d'hépatite aiguë comme on peut l'observer pour l'hépatite virale A (fatigue, nausées, vomissements ainsi qu'un ictère et une cytolyse hépatique). **Il s'agit d'une inflammation du foie habituellement bénigne, mais pouvant cependant être à l'origine de formes graves.**^{4,5}

Quelles sont les personnes les plus à risque de développer une forme grave de la maladie ?

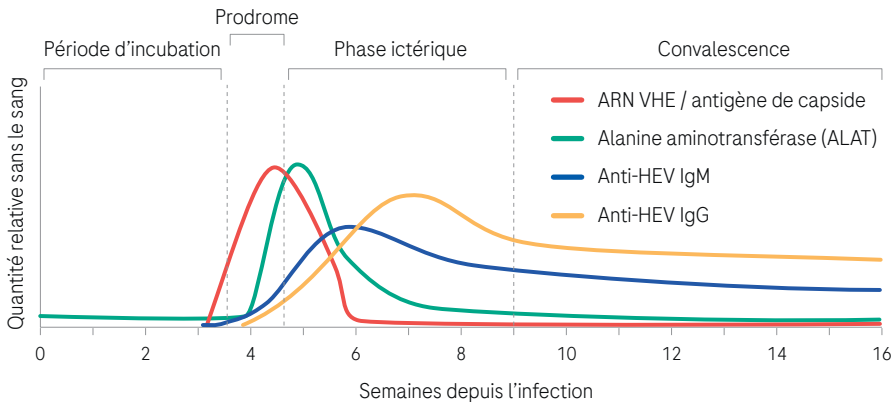
Les **patients immunodéprimés**^{4,6,7,8}, les **patients atteints d'hépatopathie chronique**, les **personnes âgées** et les **femmes enceintes**^{10, 11, 12-14, 24} représentent les populations à haut risque.

- **Patients immunodéprimés** (greffés sous immunosuppresseurs, personnes traitées pour un cancer, ou infectées par le VIH) : **l'hépatite E aiguë (génotypes 3 et 4) peut évoluer vers un portage chronique du virus.** Les infections aiguës et chroniques à VHE-3 et VHE-4 ont également été associées à des manifestations extra-hépatiques en particulier neurologiques et rénales.^{4, 6, 14, 19}
- **Femmes enceintes** : **l'infection par le VHE-1 peut entraîner des complications cliniques sévères** (hépatite fulminante) avec un taux de mortalité allant jusqu'à 30%.^{4, 9, 11, 12, 13, 15} La transmission verticale de la mère au fœtus peut être responsable d'accouchement prématuré et de mortalité périnatale.¹⁶⁻¹⁹

Quels sont les profils des marqueurs virologique et sérologique ? ^{6,23}

Le diagnostic d'hépatite E repose habituellement sur la détection, dans le sang, d'anticorps de classe IgM spécifiquement dirigés contre le VHE (sérologie) et la détection du virus par amplification génique (RT-PCR).²¹

La période d'incubation dure 2-8 semaines. Le virus pénètre dans le foie et se multiplie dans les hépatocytes. Les lésions des hépatocytes au cours de l'infection sont liées à la destruction par l'hôte des cellules infectées par le virus lors de la réponse immunitaire, plutôt que par un effet de la réplication virale.



La virémie (ARN VHE) apparaît plusieurs jours avant l'apparition des symptômes, atteint un pic en même temps que celui des transaminases, est détectable environ 2 semaines après l'exposition virale, persiste 2-3 semaines dans le sang et un peu plus longtemps dans les selles.

Les transaminases (ALAT) persistent pendant 2 à 3 semaines et sont associées à l'excrétion fécale du VHE.

Les anticorps de type **IgM** apparaissent en premier, devenant détectable soit tardivement dans la période d'incubation ou brièvement après l'apparition des symptômes et sont présents 4-6 mois. **Ils sont un marqueur clé de l'infection aiguë ou récente.**

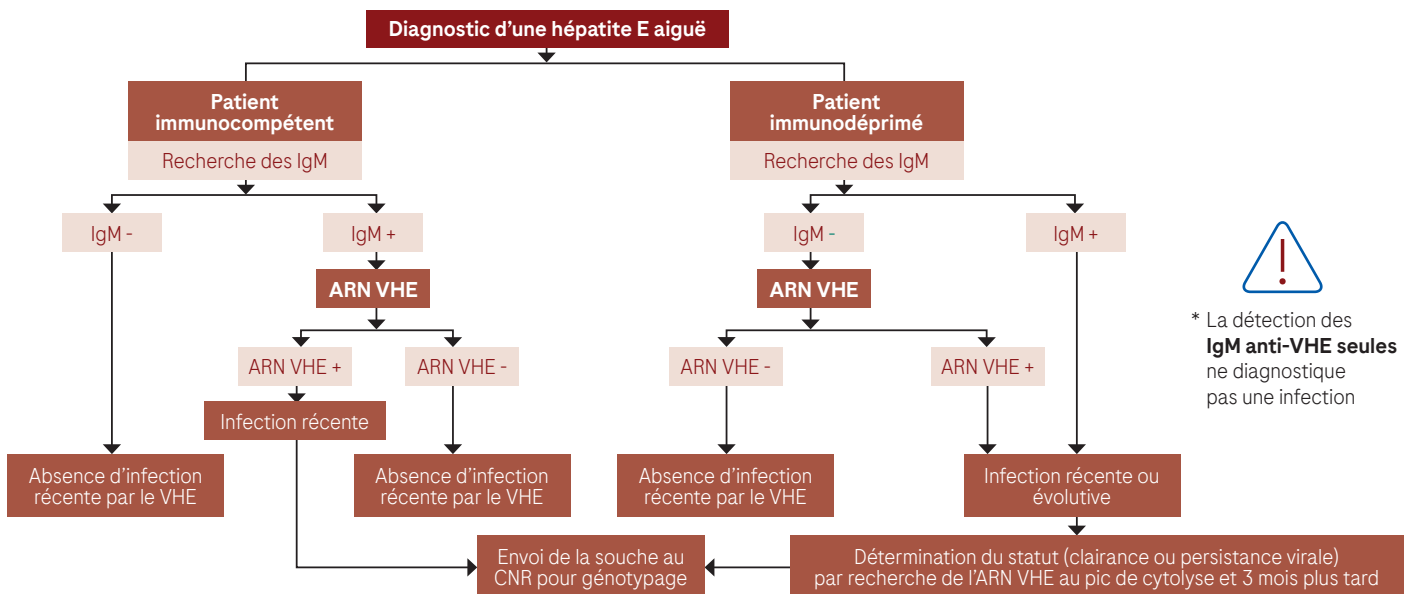
Les anticorps de type **IgG** apparaissent peu de temps après les IgM et restent détectables pendant une période plus longue. La durée exacte reste incertaine.

Chez les patients immunodéprimés qui développeront une **infection chronique**, la **présence d'ARN** dans le sang, les selles et les liquides organiques persistera pendant **plus de 3 mois**.

Les patients immunodéprimés sont susceptibles d'avoir des taux faibles ou indétectables d'anticorps anti-VHE.

Adapté selon 23. Aggarwal et al.

Algorithme d'interprétation des résultats des tests diagnostiques²¹



Un dépistage de l'hépatite E est recommandé chez tous les patients présentant des symptômes compatibles avec une hépatite aiguë, les patients présentant des poussées inexpliquées d'hépatite chronique et chez tous les patients (immunodéprimés ou non) présentant des anomalies inexpliquées des tests de la fonction hépatique.^{6, 19}

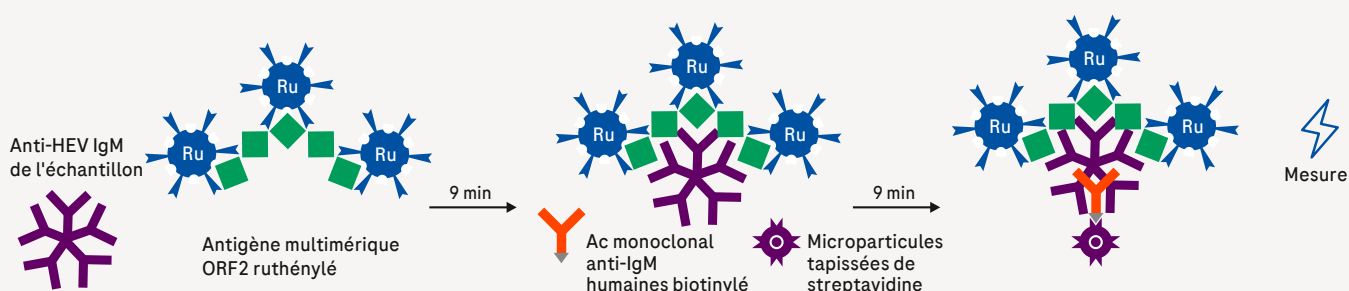
*CNR VHE : Laboratoire de Virologie Institut Fédératif de Biologie - 330 av. de Grande Bretagne, 31059 Toulouse cedex 9. <http://www.cnrvha-vhe.org/>

Elecsys® Anti-HEV IgM

Détection qualitative des anticorps de type IgM dirigés contre le virus de l'hépatite E (VHE) dans le sérum et le plasma humains²⁶

Elecsys® Anti-HEV IgM

Test en μ -capture (18 minutes)



Antigènes = protéines recombinantes basées sur les domaines structuraux de l'ORF2 du VHE (génotypes 1 et 3).

Caractéristiques du test Elecsys® Anti-HEV IgM

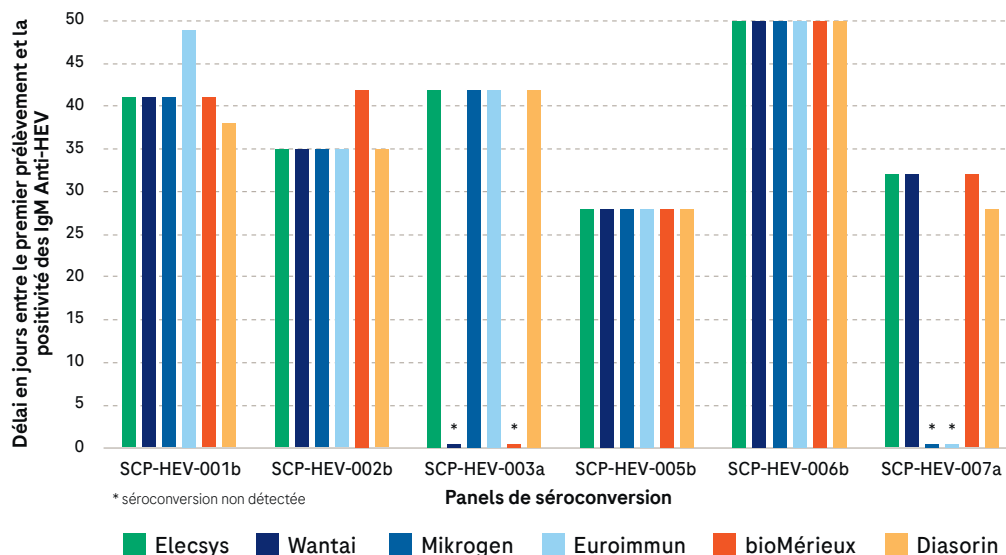
Systèmes	cobas e 411 cobas e 601 / cobas e 602	cobas e 402 cobas e 801
Temps d'analyse	18 minutes	
Principe du test	μ -capture, qualitatif	
Calibration	2 points	
Traçabilité	Standard de référence de Roche	
Interprétation	COI* < 1,0 = non-réactif pour anti-HEV IgM COI \geq 1,0 = réactif pour anti-HEV IgM	
Types d'échantillons	Sérum : tubes standard ou contenant un gel séparateur. Plasma : Li-héparine, Na-héparine, K ₂ -EDTA, K ₃ -EDTA et Na-citrate avec ou sans gel séparateur.	
Volumes d'échantillon	10 μ L	6 μ L
Stabilité à bord du réactif	4 semaines	16 semaines
Précision intermédiaire pour les échantillons positifs	cobas e 411 : CV** 2,4 – 3,0 % cobas e 601/602 : CV 5,9 – 6,8 %	CV : 5,1 – 6,1 %

* cutoff index ; ** coefficient de variation

Sensibilité de séroconversion

La sensibilité de séroconversion du test Elecsys® Anti-HEV IgM a été testée grâce à 6 panels de séroconversion (88 échantillons) comparés à 5 autres tests commercialisés.

Le test Elecsys® Anti-HEV IgM a détecté des IgM anti-HEV dans tous les panels testés.



Sensibilité relative

Echantillons testés avec Elecsys® Anti-HEV IgM et 3 tests Anti-HEV IgM disponibles dans le commerce sur 3 sites d'étude différents :

- 440 échantillons de patients présentant une suspicion d'infection aiguë [252 échantillons de génotype 3 (Europe) et 188 échantillons de génotype 1 (Vietnam et Bangladesh)]
- 217 échantillons positifs pour l'ARN du VHE.

De plus, 50 échantillons de génotype 4 confirmé ont été mesurés sur un site d'étude en Chine avec le test Elecsys® Anti-HEV IgM et 3 tests Anti-HEV IgM disponibles sur le marché chinois.

Les échantillons ont été considérés comme positifs si le résultat était réactif dans tous les tests comparatifs.

Cohorte	N	Echantillons considérés positifs	Elecsys® Anti-HEV IgG positif congruent	Sensibilité (IC 95 %)
Suspicion d'infection aiguë*	440	359	354	98,6 % (96,8 – 99,5 %)
Suspicion d'infection aiguë**	50	49	49	100 % (92,7 – 100 %)
ARN VHE positif	217	69	68	98,6 % (92,2 – 100 %)
Total	707	477	471	98,7 % (97,3 – 99,5 %)

* Incluant 252 échantillons d'Europe (HEV-3) et 188 échantillons du Vietnam et Bangladesh (HEV-1). ** Chine (génotype 4 confirmé). IC : Intervalle de Confiance

Spécificité relative

8011 échantillons provenant de donneurs de sang, de patients suspectés d'hépatite virale et de femmes enceintes ont été testés dans 4 centres en Europe avec le test Elecsys® Anti-HEV IgM et 3 tests Anti-HEV IgM disponibles dans le commerce.

Les échantillons ont été considérés comme négatifs pour les IgM anti-VHE s'ils n'étaient pas réactifs dans 2 des 3 tests comparatifs.

Cohorte	N	Echantillons considérés négatifs	Elecsys® non-reactive	Spécificité (IC 95 %)
Donneurs de sang	5040	4995	4977	99,64 % (99,43 – 99,79 %)
Patients de routine	2427	2375	2348	98,86 % (98,35 – 99,25 %)
Femmes enceintes	544	531	531	100 % (99,31 – 100 %)
Total	8011	7901	7856	99,43 % (99,24 – 99,58 %)

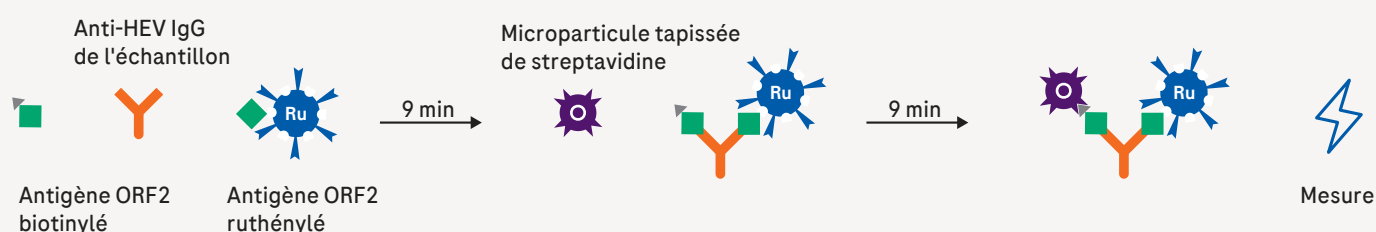
IC : Intervalle de Confiance

Elecsys® Anti-HEV IgG

Détection quantitative des anticorps de type IgG dirigés contre le virus de l'hépatite E (VHE) dans le sérum et le plasma humains²⁷

Elecsys® Anti-HEV IgG

Double-Antigène Sandwich (DAGS) (18 minutes)



Antigènes = protéines recombinantes basées sur des domaines structuraux de l'ORF2 du VHE (génotypes 1 et 3)

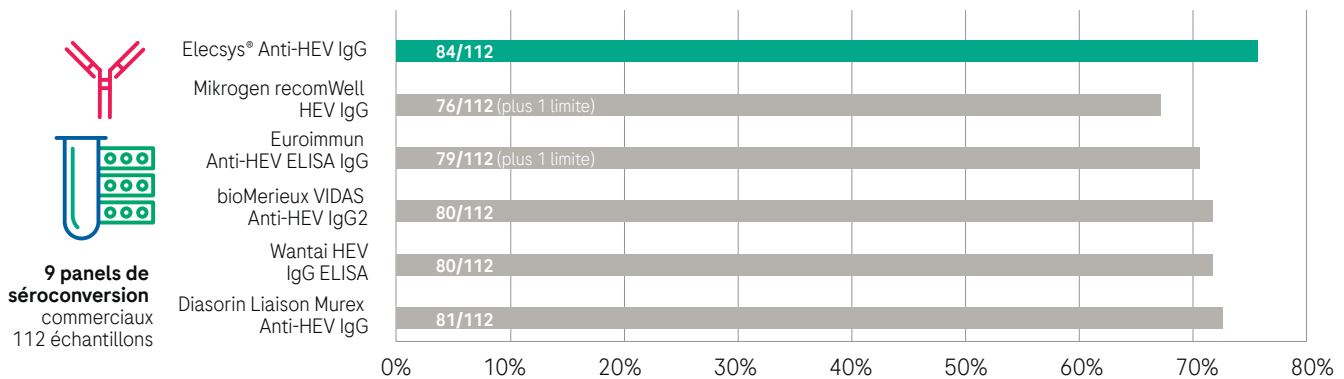
Le résultat quantitatif du test peut également être interprété qualitativement pour la détection des IgG anti-VHE.

Caractéristiques du test Elecsys® Anti-HEV IgG

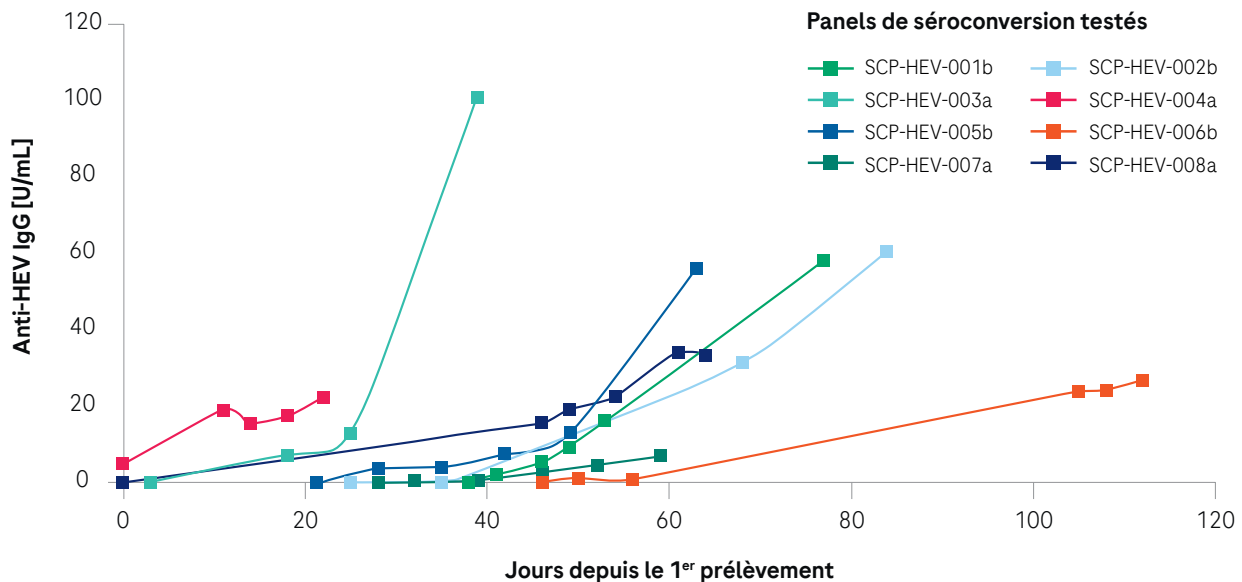
Systemes	cobas e 411 cobas e 601 / cobas e 602	cobas e 402 cobas e 801
Temps d'analyse	18 minutes	
Principe du test	double-Antigène Sandwich, quantitatif	
Calibration	2 points	
Traçabilité	Standard de référence de l'OMS pour les anticorps du virus de l' hépatite E (code NIBSC : 95/584)	
Domaine de mesure	0,05-25 U/mL ; Limite de Détection = 0,025 U/mL	
Interprétation	< 0,15 U/mL = non-réactif pour anti-HEV IgG ≥ 0,15 U/mL = réactif pour anti-HEV IgG	
Types d'échantillons	Sérum : tubes standard ou contenant un gel séparateur. Plasma : Li-héparine, Na-héparine, K ₂ -EDTA, K ₃ -EDTA et Na-citrate avec ou sans gel séparateur.	
Volumes d'échantillon	20 µL	12 µL
Stabilité à bord du réactif	8 semaines	16 semaines
Précision intermédiaire pour les échantillons positifs	cobas e 411 : CV* 2,1 – 2,7 % cobas e 601/602 : CV 1,0 – 1,3 %	CV 1,1 – 1,3 %

* coefficient de variation

Sensibilité de séroconversion



De plus, l'évaluation des titres d'IgG anti-VHE a montré une augmentation des concentrations d'anticorps au fil du temps.



Sensibilité relative

Echantillons testés avec Elecsys® Anti-HEV IgG et 3 tests Anti-HEV IgG disponibles dans le commerce sur 3 sites d'étude différents :

- 440 échantillons de patients avec suspicion d'infection aiguë [252 échantillons de génotype 3 (Europe) et 188 échantillons de génotype 1 (Vietnam et Bangladesh)]

- 156 échantillons de patients guéris

De plus, 50 échantillons de génotype 4 confirmé ont été mesurés sur un site d'étude en Chine avec le test Elecsys® Anti-HEV IgG et 3 tests Anti-HEV IgG disponibles sur le marché chinois.

Les échantillons ont été considérés comme positifs si le résultat était réactif dans tous les tests comparatifs.

Cohorte	N	Echantillons considérés positifs	Elecsys® Anti-HEV IgG positif congruent	Sensibilité (IC 95 %)
Suspicion d'infection aiguë*	440	380	375	98,7 % (97,0 – 99,6 %)
Suspicion d'infection aiguë**	50	48	48	100 % (92,6 – 100 %)
Infection VHE guérie	156	141	141	100 % (97,4 – 100 %)
Total	646	569	564	99,1 % (98,0 – 99,7 %)

* incluant 252 échantillons d'Europe (HEV-3) et 188 échantillons du Vietnam et Bangladesh (HEV-1). ** Chine (génotype 4 confirmé). IC : Intervalle de Confiance

Les informations de commande

Produits	Systèmes cobas e	Conditionnements	Références
Elecsys® Anti-HEV IgM	e 411 / e 601 / e 602	100 tests	09056246190
Elecsys® Anti-HEV IgM	e 402 / e 801	300 tests	09056254190
PreciControl Anti-HEV IgM	e 411 / e 601 / e 602 / e 402 / e 801	2 x 8 x 1 mL	09056289190
Diluant Universel 2	e 411 / e 601 / e 602	2 x 36 mL	05192943190
Diluant Universel	e 402 / e 801	36 mL	07299001190
Elecsys® Anti-HEV IgG	e 411 / e 601 / e 602	100 tests	09044639190
Elecsys® Anti-HEV IgG	e 402 / e 801	300 tests	09044647190
PreciControl Anti-HEV IgG	e 411 / e 601 / e 602 / e 402 / e 801	2 x 8 x 1,3 mL	09044655190

Références

- Willauer AN, Sherman KE. Hepatitis E virus: has anything changed? *Curr Opin Gastroenterol* 2023; 39:169-174.
- Mansuy JM, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology*, Vol 63, No. 4, 2026.
- Ministère de la santé et de la prévention. L'hépatite E. [https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/hepatites-virales/article/-hepatite-e#:~:text=Le%20virus%20peut%20C3%Aatre%20d%C3%A9tect%C3%A9,\(h%C3%A9patites%20A%20et%20E\)](https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/hepatites-virales/article/-hepatite-e#:~:text=Le%20virus%20peut%20C3%Aatre%20d%C3%A9tect%C3%A9,(h%C3%A9patites%20A%20et%20E).). Dernier accès juillet 2023.
- Kamar N, et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17086.
- Lhomme S, et al. Hepatitis E Pathogenesis. *Viruses*. 2016;8:212.
- Lhomme S, et al. Screening, diagnosis and risks associated with Hepatitis E virus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17:403-4189Li P, et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2020;40(7):1516-1528.
- Larrue H, et al. Hepatitis E, what's the real issue? *Liver Int*. 2020;40(Suppl 1):43-47.
- Lhomme S, et al. Risk of zoonotic transmission of HEV from rabbits. *J Clin Virol*. 2013;58:357-36224Raji YE, et al. Hepatitis E Virus: An emerging enigmatic and underestimated pathogen. *Saudi J Biol Sci*. 2022;29:499-512.
- Raji YE, et al. Hepatitis E Virus: An emerging enigmatic and underestimated pathogen. *Saudi J Biol Sci*. 2022;29:499-512.
- Al-Sadeq DW, et al. Laboratory challenges in the diagnosis of hepatitis E virus. *J Med Microbiol*. 2018;67(4):466-480.
- Aggarwal R. Diagnosis of hepatitis E. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:24-33.
- Zhao Q, et al. Antigenic determinants of hepatitis E virus and vaccine-induced immunogenicity and efficacy. *J Gastroenterol*. 2013;48:159-168.
- Aggarwal R. Hepatitis E: clinical presentation in disease-endemic areas and diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2013;33:30-40.
- Velavan TP, et al. Hepatitis E: An update on One Health and clinical medicine. *Liver Int* 2021;41:1462-1473.
- Wu C, et al. Hepatitis E virus infection during pregnancy. *Viral J*. 2020;17:73.
- Jilani N, et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(5):676-682.
- Khuroo MS, et al. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J Viral Hepat*. 2009;16:519-523.
- Li M, et al. Hepatitis E virus infection and its associated adverse fetal-maternal outcomes among pregnant women in Qinhuangdao, China. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33:3647-3651.
- European Association of the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018; 68(6):1256-1271.
- Kar P, Karna R. A Review of the Diagnosis and Management of Hepatitis E. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2020;12:310-320.
- CNR hépatite E. <http://www.cnrva-vhe.org/?cat=5>. Dernier accès juillet 2023.
- Zhou Y. Immunobiology and Host Response to HEV. *Adv Exp Med Biol*. 2016;948:113-141.
- Aggarwal R, Goel A. Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis E Virus Genotype 1 and 2 Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9:a032136.
- Li P, et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2020;40(7):1516-1528.
- Peron, JM, et al. "The pressing need for a global HEV vaccine." *Journal of hepatology*, S0168-8278(23)00201-5. 30 Mar. 2023.
- 2-Dalton, H. R. et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat. Rev. Neurol*. 12, 77-85 (2016).
- Fiches techniques Elecsys® Anti-HEV IgM, v1.0, 09-2023
- Fiches techniques Elecsys® Anti-HEV IgG, v1.0, 09-2023

Elecsys® Anti-HEV IgM : Test immunologique pour la détection qualitative *in vitro* des anticorps IgM dirigés contre le virus de l'hépatite E (VHE) dans le sérum et le plasma humains. Le test Elecsys Anti-HEV IgM est une aide à la détection d'une infection par le VHE aiguë ou récemment contractée.

Elecsys® Anti-HEV IgG : Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* des anticorps IgG dirigés contre le virus de l'hépatite E (VHE) dans le sérum et le plasma humains. Le test Elecsys Anti-HEV IgG est une aide à la détection d'une infection par le VHE récente ou révolue.

Ces tests par électrochimiluminescence "ECLIA" s'utilisent sur les systèmes d'immunoanalyse **cobas e 411/e 601/e 602** et **cobas e 402/e 801**.

Dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Classe C - CE 0123.

Fabricant : Roche Diagnostics GmbH (Allemagne).

Distributeur : Roche Diagnostics France.

Lire attentivement les instructions figurant dans les fiches techniques.

COBAS E et ELECSYS sont des marques commerciales de Roche. Les autres marques commerciales citées appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2023 Roche

Roche Diagnostics France - 2 avenue du Vercors, 38240 Meylan.

380 484 766 RCS Grenoble.

<https://diagnostics.roche.com/fr/fr/home.html>

