



Contents

- 185 Hepatitis E vaccine:
WHO position paper, May 2015

Sommaire

- 185 Note de synthèse: position
de l'OMS à propos du vaccin
contre l'hépatite E, mai 2015

Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on the diseases and respective vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff, and reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on immunization (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of available evidence. A description of the process followed for the development of vaccine position papers is available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, scientific media and the public.

This is the first WHO position paper on hepatitis E vaccination. It focuses primarily on the available evidence concerning the only hepatitis E vaccine that is currently licensed. Recommendations on the use of this hepatitis E vaccine were discussed by SAGE in October 2014; evidence presented at this meeting can be

Note de synthèse: position de l'OMS à propos du vaccin contre l'hépatite E, mai 2015

Introduction

Conformément à son mandat qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales utilisables contre les maladies qui ont une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes, qui portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations générales essentielles sur les maladies et les vaccins associés, et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins dans le contexte mondial.

Ces notes sont examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des éléments disponibles. Une description des procédures suivies pour l'élaboration de ces notes se trouve à l'adresse: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

Les notes de synthèse de l'OMS s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, le corps médical, les médias scientifiques et le grand public.

Le présent document est la première note de synthèse de l'OMS traitant de la vaccination contre l'hépatite E. Il porte essentiellement sur les données disponibles concernant le seul vaccin actuellement homologué contre l'hépatite E. Les recommandations relatives à l'utilisation de ce vaccin ont été examinées par le SAGE en octobre 2014; les éléments présentés

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

05.2015
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

Background

Epidemiology

Disease distribution and burden

Hepatitis E virus (HEV) is a leading cause of acute viral hepatitis in developing countries. A global burden of disease study estimated that HEV genotypes 1 and 2 account for approximately 20.1 million HEV infections, 3.4 million symptomatic cases, 70 000 deaths, and 3000 stillbirths annually.¹

The epidemiology and clinical presentation of HEV infection vary greatly by geographic location, based primarily on differences in circulating HEV genotypes.^{2,3,4} Hepatitis E occurring sporadically or as disease outbreaks has been identified in at least 63 countries, of which about half have reported large outbreaks.⁴ There are also countries with no recorded sporadic disease or outbreak but where serologic evidence of past HEV infection has been reported, suggesting that HEV infection may be endemic.

HEV genotypes 1 and 2 primarily infect humans, whereas genotypes 3 and 4 mainly infect mammalian animals with occasional cross-species transmission to humans. Genotype 1 is the most prevalent HEV genotype and is widely distributed in several countries in Asia and Africa. Genotype 1 has also been identified among indigenous cases of hepatitis E in South America. In Europe, North America and Australia cases due to genotype 1 have occurred in persons who had travelled to Asia or Africa. The distribution of HEV genotype 2 has been focal, with the majority of cases reported from Mexico, Nigeria, Namibia and a few other West African countries.⁵ Despite the ubiquity of HEV genotype 3 in the swine population, clinically apparent human infections with this genotype have been reported almost entirely in developed countries. In recent years, HEV genotype 4 has been found to circulate in animals in India and China, and has been found in several European countries; most human cases of hepatitis due to HEV genotype 4 have been reported in mainland China and Taiwan.

Mode of transmission

The overall burden of disease due to hepatitis E is greatest in parts of the world where clean drinking water is scarce, as faecal contamination of drinking water is a major route of HEV transmission.¹ In these areas, HEV genotypes 1 and 2 predominate. Sporadic disease occurs

Généralités

Épidémiologie

Répartition géographique et charge de morbidité

L'infection par le virus de l'hépatite E (VHE) est l'une des causes principales d'hépatite virale aiguë dans les pays en développement. Une étude sur la charge de morbidité mondiale de la maladie a estimé que les génotypes 1 et 2 du VHE sont responsables chaque année de 20,1 millions d'infections, avec 3,4 millions de cas symptomatiques, 70 000 décès et 3000 mortinaissances.¹

L'épidémiologie et les caractéristiques cliniques de l'infection à VHE présentent de très fortes variations géographiques, dues essentiellement à la circulation de génotypes différents.^{2,3,4} Au moins 63 pays connaissent des cas sporadiques ou des flambées d'hépatite E, avec des flambées de grande ampleur signalées dans environ la moitié d'entre eux.⁴ Dans certains autres pays, aucun cas sporadique et aucune flambée de la maladie n'ont été enregistrés, mais les données sérologiques indiquent une infection à VHE antérieure, laissant supposer que l'infection pourrait être endémique.

Les génotypes 1 et 2 du virus infectent principalement les êtres humains, tandis que les génotypes 3 et 4 touchent essentiellement les mammifères, pouvant occasionnellement franchir la barrière des espèces et se transmettre à l'homme. Le génotype 1 est le plus courant. Largement répandu dans plusieurs pays d'Asie et d'Afrique, il a également été identifié dans des cas autochtones d'hépatite E en Amérique du Sud. En Europe, en Amérique du Nord et en Australie, des cas imputables au génotype 1 sont apparus chez des personnes qui avaient voyagé en Asie ou en Afrique. Le génotype 2 du VHE a une répartition focale, la majorité des cas notifiés se trouvant au Mexique, en Namibie, au Nigéria et dans quelques autres pays d'Afrique occidentale.⁵ Bien que le génotype 3 du VHE soit omniprésent dans la population porcine, des cas cliniques apparents d'infection chez l'homme par ce génotype ont été signalés, pratiquement tous dans les pays développés. Quant au génotype 4 du VHE, il a circulé ces dernières années dans la population animale en Inde et en Chine et a été détecté dans plusieurs pays européens; la plupart des cas d'hépatite dus au génotype 4 se trouvent en Chine continentale et à Taïwan.

Mode de transmission

La charge de morbidité globale due à l'hépatite E est particulièrement élevée dans les régions où l'eau potable fait défaut, la contamination fécale de l'eau de boisson étant l'une des voies principales de transmission du virus.¹ Dans ces régions, ce sont les génotypes 1 et 2 qui prédominent. Les pays d'endémie sont

¹ Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. 2012; 55(4):988–997.

² Teshale EH, Hu DJ. Hepatitis E: Epidemiology and Prevention. *World J. Hepatol*. 2011; 3(12):285–291.

³ Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012 Jun 30;379(9835):2477–2488.

⁴ Aggarwal R. The global prevalence of hepatitis E virus infection and susceptibility: a systematic review. Geneva: World Health Organization; 2010 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.14_eng.pdf).

⁵ Kim JH, Nelson KE, Panzner U, et al. A systematic review of the epidemiology of hepatitis E virus in Africa. *BMC Infect Dis*. 2014 Jun 5;14:308.

¹ Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. 2012; 55(4):988–997.

² Teshale EH, Hu DJ. Hepatitis E: Epidemiology and Prevention. *World J. Hepatol*. 2011; 3(12):285–291.

³ Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012 Jun 30;379(9835):2477–2488.

⁴ Aggarwal R. The global prevalence of hepatitis E virus infection and susceptibility: a systematic review. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.14_eng.pdf).

⁵ Kim JH, Nelson KE, Panzner U, et al. A systematic review of the epidemiology of hepatitis E virus in Africa. *BMC Infect Dis*. 2014 Jun 5;14:308.

in endemic countries, with periodic large epidemics usually related to contamination of water sources. In the industrialized countries, where the disease burden is much lower, zoonotic transmission, mainly through consumption of uncooked or undercooked meat, is considered to be a possible mode of transmission and HEV genotype 3 is the predominant genotype.³ The mode of transmission of HEV genotype 4 is also believed to be mainly through consumption of infected animal meat. There is no evidence of sexual transmission of HEV.³ During pregnancy HEV is transmitted from mother to fetus and results in poor fetal outcomes.⁶ Transfusion transmission of HEV occurs and is well documented; however its contribution to the overall disease burden is limited.^{3, 7, 8}

Endemic/epidemic patterns

In developing countries, where HEV genotypes 1 and 2 are the causes of hepatitis E, the disease mainly affects young adults (aged 15–39 years), with preponderance in males. In pregnant women, hepatitis caused by HEV genotype 1 has a high mortality rate. The ratio of symptomatic to asymptomatic infection has been estimated to range from 1:2 to 1:10 or more in outbreak settings and may be dependent on age at infection. HEV infection occurs in children and the probability of symptomatic disease increases with age.⁹ During waterborne outbreaks, children may develop severe hepatitis E as a result of co-infection with hepatitis A virus.¹⁰ Although waterborne HEV outbreaks can result in large numbers of cases over a short period of time, most hepatitis E cases in developing countries occur as part of smaller clusters or result from sporadic transmission. The risk factors for sporadic hepatitis E are less well understood, although water contamination may play a role.

Waterborne hepatitis E outbreaks have been reported from at least 30 countries from 3 continents (Asia, Africa and North America [Mexico]); all of these outbreaks were caused by HEV genotypes 1 or 2. Large waterborne hepatitis E outbreaks frequently occur in the Indian subcontinent.¹¹ In recent years, there have been numerous outbreaks caused by HEV genotype 1 in camps for displaced persons (refugees) in Africa, resulting in substantial morbidity and mortality. Persons living in such camps may not have adequate access to clean water and sanitation, leading to high risk of exposure to an infectious dose of the virus. There is

subjects to des cas sporadiques de la maladie, ainsi que des épidémies périodiques de grande ampleur, généralement imputables à la contamination des sources d'eau. Dans les pays industrialisés, où la charge de la maladie est beaucoup plus faible, la transmission zoonotique, liée essentiellement à la consommation de viande non cuite ou insuffisamment cuite, est considérée comme un mode de transmission possible et le génotype 3 du VHE est prédominant.³ Il semblerait que le génotype 4 soit également transmis par la consommation de viande provenant d'animaux infectés. Rien n'indique que le VHE puisse être transmis par voie sexuelle.³ Au cours de la grossesse, le VHE est transmis de la mère à l'enfant et entraîne un risque accru d'issue fœtale défavorable.⁶ La transmission transfusionnelle du VHE existe également et est bien connue; toutefois, sa contribution à la charge de morbidité globale de l'hépatite E reste limitée.^{3, 7, 8}

Tendances endémiques/épidémiques

Dans les pays en développement, où l'hépatite E est imputable aux génotypes 1 et 2, la maladie touche principalement les jeunes adultes (âgés de 15 à 39 ans), avec une prépondérance chez les sujets de sexe masculin. Chez les femmes enceintes, l'infection par le génotype 1 du VHE est associée à une mortalité élevée. Le rapport entre infections symptomatiques et asymptomatiques varie entre 1/10 et 1/2, voire plus en situation de flambée, et pourrait dépendre de l'âge au moment de l'infection. L'infection à VHE touche aussi les enfants et la probabilité qu'elle soit symptomatique augmente avec l'âge.⁹ Lors des flambées à transmission hydrique, les enfants peuvent présenter une hépatite E grave du fait d'une co-infection par le virus de l'hépatite A.¹⁰ Bien qu'un grand nombre de cas puisse apparaître sur une courte période lors de flambées à transmission hydrique, la plupart des cas dans les pays en développement sont associés à des petits groupes de cas ou à une transmission sporadique. Les facteurs de risque de l'hépatite E sporadique sont moins bien compris, mais ils pourraient être liés à la contamination de l'eau.

Des flambées d'hépatite E à transmission hydrique ont été signalées dans au moins 30 pays sur 3 continents (Asie, Afrique et Amérique du Nord [Mexique]); elles étaient toutes dues aux génotypes 1 ou 2 du VHE. Le sous-continent indien est fréquemment sujet à des flambées de grande ampleur d'hépatite E à transmission hydrique.¹¹ Ces dernières années, de nombreuses flambées dues au génotype 1 se sont déclarées dans des camps de personnes déplacées (réfugiés) en Afrique, entraînant une morbidité et une mortalité importantes. Les résidents de ces camps ne disposent pas toujours d'un accès à une eau potable salubre ni à un système d'assainissement adéquat, et leur risque d'exposition à une dose infectieuse du virus est donc élevé. Certains éléments semblent

⁶ Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat.* 2003 Jan;10(1):61–69

⁷ Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, et al. 2. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384:1766–1773.

⁸ Huzly D, Umhau M, Bettinger D, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. *Euro Surveill* 2014; 19:20812.

⁹ Verghese VP, Robinson JL. A systematic review of hepatitis E virus infection in children. *Clin Infect Dis.* 2014 Sep 1;59(5):689–697.

¹⁰ Arora NK, Nanda SK, Gulati S, et al. Acute viral hepatitis types E, A, and B singly and in combination in acute liver failure in children in northern India. *J. Med Virol.* 1996; 48(3):215–221.

¹¹ Hepatitis E Vaccine Working Group. *Hepatitis E: epidemiology and disease burden.* Geneva, World Health Organization, 2014 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1_HEV_burden_paper_final_03_Oct_14_yellow_book.pdf?ua=1, accessed December 2014).

⁶ Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat.* 2003 Jan;10(1):61–69.

⁷ Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, et al. 2. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384:1766–1773.

⁸ Huzly D, Umhau M, Bettinger D, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany, 2013. *Euro Surveill* 2014; 19:20812.

⁹ Verghese VP, Robinson JL. A systematic review of hepatitis E virus infection in children. *Clin Infect Dis.* 2014 Sep 1;59(5):689–697.

¹⁰ Arora NK, Nanda SK, Gulati S, et al. Acute viral hepatitis types E, A, and B singly and in combination in acute liver failure in children in northern India. *J. Med Virol.* 1996; 48(3):215–221.

¹¹ Hepatitis E Vaccine Working Group. *Hepatitis E: epidemiology and disease burden.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2014 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1_HEV_burden_paper_final_03_Oct_14_yellow_book.pdf?ua=1, consulté en décembre 2014).

some evidence that other modes, including person-to-person transmission, may contribute to the prolongation of outbreaks, particularly in displaced populations.¹² There is anecdotal evidence that hepatitis E occurs among health-care workers from developed countries who respond to outbreaks in such situations.

In industrialized countries HEV genotype 3 is the main cause of hepatitis E, and disease is more common in older adults. There is significant preponderance in males (about two-thirds of cases).¹³ Hepatitis E due to HEV genotype 3 occurs in areas where genotypes 1 and 2 are not endemic. In these areas genotype 1 infection occurs only as a result of importation by travellers from countries where it is prevalent. Imported cases are nearly all in the travellers themselves though a few occasional cases have resulted from secondary transmission.

HEV genotype 4 disease is prevalent in mainland China and Taiwan, and isolated cases have occurred in some European countries. There are limited data on the clinical presentation of disease caused by HEV genotype 4; it is believed to be similar, though milder, than disease caused by HEV genotypes 1 or 2.

Large outbreaks of hepatitis E have not been reported from developed countries. However, a few small clusters of cases associated with foodborne transmission have occurred in Europe and Japan.¹⁴

Pathogen

HEV is an RNA virus and is a member of the Hepeviridae family. It has 4 known genotypes that infect mammalian hosts (genotypes 1, 2, 3 and 4), and which belong to a single serotype. The viral genome contains 3 open reading frames (ORF1–3). Of these, ORF2 codes for the viral capsid protein which is the target of neutralizing antibodies against HEV.¹⁵ The virus is relatively stable in the environment;¹⁶ it is sensitive to heat, chlorination and ultraviolet light.^{17, 18}

Disease

The clinical features of hepatitis E (all genotypes) are similar to those of acute viral hepatitis caused by other hepatotropic viruses. However, in immunocompetent persons, acute illness is infrequent and often mild. The

indiquer que d'autres modes de transmission, y compris la transmission interhumaine, pourraient contribuer à une prolongation des flambées, en particulier dans les populations déplacées.¹² Certaines observations empiriques font état de cas d'hépatite E apparus chez des agents de santé venus de pays développés pour lutter contre une flambée dans un tel contexte.

Dans les pays industrialisés, le génotype 3 du VHE est le principal responsable des cas d'hépatite E et la maladie est plus fréquente chez les personnes âgées, avec une prépondérance marquée chez les hommes (environ deux tiers des cas).¹³ L'hépatite E imputable au génotype 3 est présente dans les régions où les génotypes 1 et 2 ne sont pas endémiques. Dans ces régions, les cas d'infection par le génotype 1 résultent tous d'une importation du virus par des voyageurs en provenance de pays où il est prévalent. Ces cas importés concernent presque tous les voyageurs eux-mêmes, même si quelques cas occasionnels résultent d'une transmission secondaire.

La maladie due au génotype 4 du VHE touche essentiellement la Chine continentale et Taïwan, avec quelques cas isolés dans certains pays européens. Il n'existe que peu de données sur les caractéristiques cliniques de la maladie due au génotype 4; il semblerait qu'elles soient comparables à celles de la maladie induite par les génotypes 1 ou 2, quoique moins virulentes.

Dans les pays développés, aucune flambée de grande ampleur d'hépatite E n'a été signalée. Cependant, quelques petits groupes de cas, associés à une transmission par voie alimentaire, sont survenus en Europe et au Japon.¹⁴

Agent pathogène

Le virus de l'hépatite E est un virus à acide ribonucléique (ARN) de la famille des Hepeviridae. Quatre génotypes infectant les hôtes mammifères (génotypes 1, 2, 3 et 4) sont connus, appartenant tous à un sérotype unique. Le génome du virus comporte 3 cadres de lecture ouverts (ORF 1-3), le deuxième (ORF2) étant celui qui code la protéine de capsid virale ciblée par les anticorps neutralisants dirigés contre le VHE.¹⁵ Le virus est relativement stable dans les conditions environnementales¹⁶ et est sensible à la chaleur, à la chloration et aux ultraviolets.^{17, 18}

Maladie

Les caractéristiques cliniques de l'hépatite E (tous génotypes confondus) sont analogues à celles de l'hépatite virale aiguë provoquée par d'autres virus hépatotropiques. Cependant, chez les sujets immunocompétents, les cas de maladie aiguë sont peu

¹² Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, et al. Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 1;50(7):1006–1010.

¹³ Nelson KE, Krmush B, Labrique AB. The epidemiology of hepatitis E virus infections in developed countries and among immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Dec;9(12):1133–1148.

¹⁴ Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishihiro S. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis*. 2003 Sep 15;188(6):944.

¹⁵ Bradley DW. Hepatitis E virus: a brief review of the biology, molecular virology, and immunology of a novel virus. *J Hepatol*. 1995;22(1 Suppl):140–145.

¹⁶ Clemente-Casares P, Pina S, Buti M, et al. Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. *Emerg Infect Dis*. 2003 Apr;9(4):448–454.

¹⁷ Albinana-Gimenez N, Clemente-Casares P, Bofill-Mas S, et al. Distribution of human polyomaviruses, adenoviruses, and hepatitis E virus in the environment and in a drinking-water treatment plant. *Environ Sci Technol*. 2006 Dec 1;40(23):7416–7422.

¹⁸ Girones R, Carratalà A, Calgua B, et al. Chlorine inactivation of hepatitis E virus and human adenovirus 2 in water. *J Water Health*. 2014; 12(3): 436–442.

¹² Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, et al. Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 1;50(7):1006–1010.

¹³ Nelson KE, Krmush B, Labrique AB. The epidemiology of hepatitis E virus infections in developed countries and among immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Dec;9(12):1133–1148.

¹⁴ Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishihiro S. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis*. 2003 Sep 15;188(6):944.

¹⁵ Bradley DW. Hepatitis E virus: a brief review of the biology, molecular virology, and immunology of a novel virus. *J Hepatol*. 1995;22(1 Suppl):140–145.

¹⁶ Clemente-Casares P, Pina S, Buti M, et al. Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. *Emerg Infect Dis*. 2003 Apr;9(4):448–454.

¹⁷ Albinana-Gimenez N, Clemente-Casares P, Bofill-Mas S, et al. Distribution of human polyomaviruses, adenoviruses, and hepatitis E virus in the environment and in a drinking-water treatment plant. *Environ Sci Technol*. 2006 Dec 1;40(23):7416–7422.

¹⁸ Girones R, Carratalà A, Calgua B, et al. Chlorine inactivation of hepatitis E virus and human adenovirus 2 in water. *J Water Health*. 2014; 12(3): 436–442.

incubation period ranges from 15 to 60 days, with a mean of 40 days.¹⁹ HEV-infected persons exhibit a wide clinical spectrum, ranging from asymptomatic infection through acute icteric hepatitis to fulminant hepatitis. Infection with HEV genotype 1 is associated more often with fulminant hepatitis and death in pregnant women and persons with pre-existing chronic liver disease. The extent to which such severe disease occurs with genotypes 2 and 4 is not well documented. In regions where the disease is mainly caused by genotype 3, HEV causes severe disease including chronic hepatitis E in immunocompromised persons. Chronic infections do not occur in otherwise healthy individuals. Studies in non-human primates have shown a relationship between the dose of viral inoculum and the host's immunological response and degree of liver injury.²⁰

Certain population subgroups are at greater risk for severe disease following HEV infection. These include pregnant women, persons with pre-existing liver disease and immunosuppressed persons.¹¹ Due to the nature of their living conditions, including overcrowding and poor hygiene, displaced persons and refugees experience the highest attack rates whenever outbreaks occur.

Travellers from industrialized countries to areas where hepatitis E is endemic are at risk of exposure to the virus if water sources are contaminated.

During epidemics, fulminant hepatitis E occurs with a disproportionately high rate among pregnant women.^{6,21,22} The disease is typically most severe during the third trimester of pregnancy.^{23,24} While in the general population mortality from hepatitis E ranges from 0.1% to 4%, among women in the third trimester of pregnancy, it can range from 10% to 50%. The exact mechanism responsible for the disproportionately high mortality among pregnant women is unclear.²⁵ The causes of death include fulminant liver failure and obstetric complications including excessive bleeding.²¹ HEV genotype 1 infection during pregnancy is also associated with poor fetal outcomes including miscarriage, premature delivery, and stillbirths.¹¹

Persons with pre-existing chronic liver disease are prone to develop severe hepatitis following HEV infection. Those with advanced liver disease, including cirrhosis, may develop acute hepatic failure when infected with HEV.¹¹ The burden of HEV-induced acute liver

fréquents et souvent bénins. La période d'incubation varie de 15 à 60 jours, avec une moyenne de 40 jours.¹⁹ Le tableau clinique des personnes infectées est vaste, allant de l'infection asymptomatique à l'hépatite fulminante en passant par l'ictère aigu. Chez les femmes enceintes et les personnes souffrant d'une maladie hépatique chronique préexistante, le génotype 1 du VHE est le plus susceptible d'entraîner une hépatite fulminante et le décès du patient. La probabilité que l'infection évolue en maladie grave est mal connue pour les génotypes 2 et 4. Dans les régions où l'hépatite E est essentiellement due au génotype 3, l'infection peut mener à une maladie grave, y compris une hépatite E chronique, chez les sujets immunodéprimés. Aucune infection chronique n'est sinon observée chez les sujets sains. Des études sur des primates non humains ont démontré qu'il existe une relation entre la dose de l'inoculum viral et la réaction immunologique de l'hôte, ainsi que l'ampleur des lésions hépatiques.²⁰

Certains sous-groupes de population présentent un risque accru de maladie grave suite à une infection par le VHE, notamment les femmes enceintes, les personnes atteintes d'une affection hépatique préexistante et les sujets immunodéprimés.¹¹ De par leurs conditions de vie, en particulier le surpeuplement et les mauvaises conditions d'hygiène qui caractérisent leur quotidien, les personnes déplacées et les réfugiés enregistrent le plus fort taux d'atteinte lors des flambées.

Les voyageurs en provenance de pays industrialisés se rendant dans des zones d'endémie de l'hépatite E risquent d'être exposés au virus si les sources d'eau sont contaminées.

En situation d'épidémie, les taux d'hépatite E fulminante sont disproportionnellement élevés chez les femmes enceintes.^{6,21,22} En général, la maladie est particulièrement grave lorsqu'elle survient au troisième trimestre de la grossesse.^{23,24} Alors que dans la population générale, le taux de mortalité induit par l'hépatite E varie de 0,1% à 4%, il est de 10% à 50% chez les femmes enceintes atteintes lors du troisième trimestre de grossesse. Le mécanisme précis responsable de ce taux de mortalité disproportionné des femmes enceintes est mal compris.²⁵ Parmi les causes de mortalité figurent l'insuffisance hépatique fulminante et les complications obstétricales, telles que les hémorragies.²¹ L'infection par le génotype 1 du VHE pendant la grossesse est également associée à une issue fœtale défavorable, notamment des fausses couches, accouchements avant terme ou mortinaissances.¹¹

L'infection à VHE est susceptible de provoquer une hépatite grave chez les sujets atteints d'une affection hépatique chronique préexistante. Ceux qui ont une maladie du foie à un stade avancé, comme une cirrhose, peuvent présenter une insuffisance hépatique aiguë suite à l'infection par le VHE.¹¹ La charge de

¹⁹ Viswanthan R, Infectious hepatitis in Delhi 1955-56. *Epidemiology. Indian J Med Res* 1957;x1v, Suppl.1-29.

²⁰ Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, et al. Infectivity titration of a prototype strain of hepatitis E virus in cynomolgus monkeys. *J Med Virol.* 1994 Jun;43(2):135-142.

²¹ Tsega E, Krawczynski K, Hansson BG, et al. Hepatitis E virus infection in pregnancy in Ethiopia. *Ethiop Med J.* 1993 Jul;31(3):173-181.

²² Ramalingaswami V, Purcell RH. Waterborne non-A, non-B hepatitis. *Lancet.* 1988;1(8585): 571-573.

²³ Kumar A, Beniwal M, Kar P, et al. Hepatitis E in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;85(3): 240-244.

²⁴ Khuroo MS, Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat.* 2003 May;10(3):224-231.

²⁵ Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008 Nov;28(9):1190-1199.

¹⁹ Viswanthan R, Infectious hepatitis in Delhi 1955-56. *Epidemiology. Indian J Med Res* 1957;x1v, Suppl.1-29.

²⁰ Tsarev SA, Tsareva TS, Emerson SU, et al. Infectivity titration of a prototype strain of hepatitis E virus in cynomolgus monkeys. *J Med Virol.* 1994 Jun;43(2):135-142.

²¹ Tsega E, Krawczynski K, Hansson BG, et al. Hepatitis E virus infection in pregnancy in Ethiopia. *Ethiop Med J.* 1993 Jul;31(3):173-181.

²² Ramalingaswami V, Purcell RH. Waterborne non-A, non-B hepatitis. *Lancet.* 1988;1(8585): 571-573.

²³ Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, et al. Hepatitis E in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;85(3): 240-244.

²⁴ Khuroo MS, Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat.* 2003 May;10(3):224-231.

²⁵ Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008 Nov;28(9):1190-1199.

failure in patients with pre-existing chronic liver disease is unknown.

HEV infection in persons who receive immunosuppressive treatment following solid organ or bone marrow transplantation and persons with severe immunodeficiency of other origins is associated with risk of progression to chronic hepatitis E.²⁶ HIV-infected patients are not at higher risk for HEV infection; the number of acute infections in these populations is low and very few chronic cases have been reported.^{27, 28, 29}

Immunosuppressed persons, in particular solid organ transplant recipients receiving immunosuppressive medication, may fail to clear the virus after primary infection, leading to chronic HEV infection (lasting >6 months). The clinical manifestation and progression of chronic hepatitis E are variable; some cases progress to significant fibrosis in a relatively short period of time.

Recent large outbreaks have occurred among displaced persons in Sudan, Chad, and Uganda.^{5, 30, 31} The first serologically confirmed outbreak documented in Africa occurred among Angolan refugees in Namibia in 1983. During a recent outbreak in northern Uganda, a high mortality rate was recorded among children <2 years of age;³⁰ however, the cause of death in these children was not verified. As in the outbreak in northern Uganda in 2007, the Sudanese outbreak also started during the rainy season with high attack rates (7.4%) among camp residents and high mortality among pregnant women (10.4%).³¹ A sero-survey conducted during this outbreak showed that more than half of residents had no evidence of recent or past HEV infection, suggesting that these persons remained uninfected. Both the Ugandan and South Sudanese outbreaks lasted well over a year, indicating that prevention and control efforts in such outbreaks can be challenging.

Diagnosis and treatment

The biochemical laboratory abnormalities in acute hepatitis E are similar to those in acute hepatitis caused by other viruses. Laboratory diagnosis of recent HEV infection is based on detection of HEV-specific IgM antibodies, recent appearance or several-fold increase in titres of specific IgG antibodies or detection of HEV RNA in blood samples.³² However, the performance characteristics (sensitivity and specificity) of various currently

morbidité liée aux insuffisances hépatiques aiguës induites par le VHE chez les patients atteints d'une affection hépatique chronique préexistante n'est pas connue.

Chez les personnes qui suivent un traitement immunosuppresseur suite à une transplantation d'organes solides ou une greffe de moelle osseuse ou qui présentent une immunodéficience sévère pour d'autres raisons, l'infection par le VHE est associée à un risque accru de progression de la maladie en hépatite E chronique.²⁶ Les patients infectés par le VIH ne présentent pas de risque accru d'infection par le VHE; le nombre de cas d'infections aiguës dans cette population est faible et très peu de cas chroniques ont été signalés.^{27, 28, 29}

Il arrive que les sujets immunodéprimés, en particulier les bénéficiaires de greffes d'organes solides traités par des médicaments immunosuppresseurs, ne parviennent pas à éliminer le virus après la primo-infection, donnant lieu à une infection à VHE chronique (durant >6 mois). L'évolution et les manifestations cliniques de l'hépatite E chronique varient; certains cas aboutissent assez rapidement à une fibrose importante.

Des flambées de grande ampleur ont récemment touché des populations déplacées en Ouganda, au Soudan et au Tchad.^{5, 30, 31} La première flambée sérologiquement confirmée enregistrée en Afrique, en 1983, a frappé une population de réfugiés angolais en Namibie. Lors d'une récente flambée dans le nord de l'Ouganda, un fort taux de mortalité des enfants de <2 ans a été enregistré;³⁰ toutefois, la cause de ces décès n'a pas été vérifiée. À l'instar de la flambée qui a sévi dans le nord de l'Ouganda en 2007, celle qui est apparue au Soudan a commencé pendant la saison des pluies, avec un taux d'atteinte élevé des résidents des camps de réfugiés (7,4%) et un fort taux de mortalité (10,4%) chez les femmes enceintes.³¹ Une enquête sérologique réalisée durant la flambée a montré que plus de la moitié des résidents ne présentaient aucun signe d'infection à VHE récente ou plus ancienne, semblant indiquer qu'ils avaient été épargnés par l'infection. Les flambées en Ouganda et au Soudan du Sud ont toutes 2 duré plus d'un an, reflétant les difficultés pouvant être rencontrées dans les activités de prévention et de lutte contre de telles flambées.

Diagnostic et traitement

Les anomalies biochimiques relevées en laboratoire pour les cas d'hépatite E aiguë sont semblables à celles des hépatites aiguës induites par d'autres virus. Le diagnostic en laboratoire d'une infection à VHE récente repose sur la détection des anticorps IgM spécifiques du VHE, l'apparition récente ou la multiplication du titre d'anticorps IgG spécifiques, ou la détection de l'ARN du virus dans des échantillons de sang.³² Cependant, les caractéristiques de performance (sensibilité et spécificité)

²⁶ Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2008 Feb 21;358(8):811–817.

²⁷ Robbins A, Lambert D, Ehrhard F, et al. Severe acute hepatitis E in an HIV infected patient: Successful treatment with ribavirin. *J Clin Virol*. 2014;60(4): 422–423.

²⁸ Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, et al. Chronic hepatitis E: a review of the literature. *J Viral Hepat*. 2014 Feb;21(2):78–89.

²⁹ Crum-Cianflone NF, Curry J, Drobeniuc J, et al. Hepatitis E virus infection in HIV-infected persons. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:502–506.

³⁰ Teshale EH, Howard CM, Grytdal SP, et al. Hepatitis E epidemic, Uganda. *Emerg Infect Dis*. 2010 Jan;16(1):126–129.

³¹ Thomson K, Dvorzak JL, Lagu J, et al. Investigation of Hepatitis E outbreak among refugees – Upper Nile, South Sudan, 2012–2013. *MMWR*. 2013; 62(29): 581–586.

³² Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res*. 2011 Oct;161(1):84–92.

²⁶ Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2008 Feb 21;358(8):811–817.

²⁷ Robbins A, Lambert D, Ehrhard F, et al. Severe acute hepatitis E in an HIV infected patient: Successful treatment with ribavirin. *J Clin Virol*. 2014;60(4): 422–423.

²⁸ Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, et al. Chronic hepatitis E: a review of the literature. *J Viral Hepat*. 2014 Feb;21(2):78–89.

²⁹ Crum-Cianflone NF, Curry J, Drobeniuc J, et al. Hepatitis E virus infection in HIV-infected persons. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:502–506.

³⁰ Teshale EH, Howard CM, Grytdal SP, et al. Hepatitis E epidemic, Uganda. *Emerg Infect Dis*. 2010 Jan;16(1):126–129.

³¹ Thomson K, Dvorzak JL, Lagu J, et al. Investigation of Hepatitis E outbreak among refugees – Upper Nile, South Sudan, 2012–2013. *MMWR*. 2013; 62(29): 581–586.

³² Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res*. 2011 Oct;161(1):84–92.

available commercial assays for anti-HEV antibodies are suboptimal. In one study that compared 6 different assays, sensitivity of the individual assays ranged from 72% to 98%, and specificity from 78% to 96%; further, the kappa coefficients for agreement between results of various pairs of tests varied from 0.42 to 0.80.³³

There are no WHO guidelines on treatment of hepatitis E. Treatment for acute hepatitis E is generally supportive. Chronic hepatitis E in solid organ transplant recipients receiving immunosuppressive medication has been successfully treated by withdrawal or reduction of immunosuppressive drugs, administration of ribavirin, administration of interferon or a combination of these measures.^{34, 35}

Naturally-acquired immunity

Past HEV infection is characterized by the presence of specific IgG antibodies against viral capsid protein, which may confer protection against reinfection; however, the protective titre and the duration of its persistence are uncertain. In Kashmir, serological follow-up of 47 persons known to have had hepatitis E during the 1978 outbreak found that 47% had detectable anti-HEV IgG 14 years after infection.³⁶ In another follow-up study, 100% of persons maintained evidence of past infection 5 years later.³⁷ However, the significance of the persistence of antibodies is not clear as the subjects studied were living in hyperendemic areas where the possibility of multiple reinfections cannot be ruled out.

The observations that the prevalence of anti-HEV IgG in the population does not reach the very high levels observed for hepatitis A, and that attack rates are highest among young to middle-aged adults, suggest that infection during early life may not confer lifetime protection, or that infections usually occur later in life. Interpretation of these findings is complicated by the recurrence of outbreaks in countries where previous epidemics would be expected to have resulted in a level of population immunity sufficient to prevent future outbreaks. The duration of anti-HEV IgG and the protection conferred by naturally-acquired antibodies have important implications for long term vaccine efficacy.

Vaccine

At least 11 experimental HEV vaccines have been evaluated in non-human primates with virus challenge. However, only 2 such vaccines progressed to clinical trials in humans, of which one, Hecolin®, has been developed and is manufactured by Xiamen Innovax

des différents tests disponibles dans le commerce pour le dépistage des anticorps anti-VHE demeurent insuffisantes. Dans une étude comparative portant sur 6 tests de dépistage différents, la sensibilité de ces derniers variait entre 72% et 98%, avec une spécificité allant de 78% à 96%; par ailleurs, les coefficients kappa de concordance des résultats entre différentes paires de tests se situaient entre 0,42 et 0,80.³³

Aucune directive sur le traitement de l'hépatite E n'a été émise par l'OMS. Pour l'hépatite E aiguë, un traitement symptomatique d'appoint est généralement utilisé. Chez les bénéficiaires d'une greffe d'organe solide traités par des médicaments immunosuppresseurs, le traitement de l'hépatite E chronique par arrêt ou réduction des immunosuppresseurs, par administration de ribavirine ou d'interférons, ou par une approche associant ces mesures, a donné des résultats concluants.^{34, 35}

Immunité acquise naturellement

Tout antécédent d'infection par le VHE se caractérise par la présence d'anticorps IgG spécifiques dirigés contre la protéine de capsid virale, pouvant conférer une protection contre la réinfection; toutefois, le titre d'anticorps nécessaires et la durée de cette protection sont incertains. Au Cachemire, un suivi sérologique de 47 personnes qui avaient contracté l'hépatite E pendant la flambée de 1978 a montré que 47% d'entre elles présentaient des taux détectables d'anticorps IgG anti-VHE 14 ans après l'infection.³⁶ Dans une autre étude de suivi, les signes d'infection étaient encore présents chez 100% des participants 5 ans après l'infection.³⁷ Toutefois, on ne sait pas si cette persistance des anticorps est significative car les sujets étudiés vivaient dans des zones d'hyperendémie, où l'on ne peut exclure la possibilité de réinfections multiples.

Étant donné que la prévalence des anticorps IgG antiVHE dans la population n'atteint pas les niveaux très élevés observés pour l'hépatite A et que les jeunes adultes et les adultes d'âge moyen sont les plus atteints par la maladie, il semblerait qu'une infection contractée en début de vie ne confère pas de protection à vie, ou que l'infection soit plus probable à un âge plus avancé. L'interprétation de ces résultats est compliquée par la résurgence de flambées dans des pays où l'on aurait pu s'attendre, en raison d'épidémies précédentes, à ce que l'immunité de la population soit suffisante pour prévenir de telles flambées. La durée de persistance des IgG anti-VHE et la protection conférée par les anticorps acquis naturellement ont une incidence importante sur l'efficacité vaccinale à long terme.

Vaccin

Au moins 11 vaccins expérimentaux contre l'hépatite E ont été évalués chez les primates non humains avec une inoculation d'épreuve. Seuls 2 de ces vaccins ont progressé jusqu'au stade de l'essai clinique chez l'homme, dont l'un, Hecolin®, a été mis au point et est fabriqué par Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd.,

³³ Drobeniuc, J. et al. Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: pangenotypic evaluation of performances. *Clin. Infect. Dis.* 51, e24–e27 (2010).

³⁴ Pischke S, Hardtke S, Bode U, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int.* 2013 May;33(5):722–726.

³⁵ Kamar N, Legrand-Abravanel F, Izopet J, et al. Hepatitis E virus: what transplant physicians should know. *Am J Transplant.* 2012 Sep;12(9):2281–2287

³⁶ Khuroo MS. Seroepidemiology of a second epidemic of hepatitis E in a population that had recorded first epidemic 30 years before and has been under surveillance since then. *Hepatol Int.* 2010 Feb 3;4(2):494–499.

³⁷ Chadha MS, Walimbe AM, Arankalle VA. Retrospective serological analysis of hepatitis E patients: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat.* 1999 Nov;6(6):457–461.

³³ Drobeniuc, J. et al. Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: pangenotypic evaluation of performances. *Clin. Infect. Dis.* 51, e24–e27 (2010).

³⁴ Pischke S, Hardtke S, Bode U, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int.* 2013 May;33(5):722–726.

³⁵ Kamar N, Legrand-Abravanel F, Izopet J, et al. Hepatitis E virus: what transplant physicians should know. *Am J Transplant.* 2012 Sep;12(9):2281–2287.

³⁶ Khuroo MS. Seroepidemiology of a second epidemic of hepatitis E in a population that had recorded first epidemic 30 years before and has been under surveillance since then. *Hepatol Int.* 2010 Feb 3;4(2):494–499.

³⁷ Chadha MS, Walimbe AM, Arankalle VA. Retrospective serological analysis of hepatitis E patients: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat.* 1999 Nov;6(6):457–461.

Biotech Co., Ltd., China. This vaccine was licensed in China in December 2011 for use in people aged ≥ 16 years. It is recommended by the manufacturer for individuals at high risk of HEV infection, including those involved in animal husbandry, food handlers, students, members of the armed forces, women of childbearing age, as well as travellers to endemic areas.³⁸ To date it has not been licensed in other countries or territories.

The other experimental vaccine that progressed to clinical trials (rHEV, based on the 56 kDa capsid protein) has not undergone further commercial development.³⁹

Vaccine characteristics, content, dosage, administration, storage

Hecolin® is based on a 239 amino acid recombinant HEV peptide, corresponding to amino acids 368–606 of open reading frame 2 (ORF2) which encodes the capsid protein of HEV. The amino acid sequence is derived from a genotype 1 Chinese HEV strain.⁴⁰ HEV 239 is expressed in *Escherichia coli*. The recombinant antigen is then purified using Triton X-100 and urea, and dialyzed against phosphate buffered saline, to enable renaturation of the protein, followed by further purification by gel filtration and high performance liquid chromatography.⁴¹ The protein forms a homodimer and assembles into ~23 nm particles. These dimeric particles have surface protrusions that correspond to a protruding domain on the surface of the HEV capsid believed to be responsible for eliciting neutralizing antibodies.

Each 0.5 ml dose of the HEV 239 vaccine contains 30 μg of purified recombinant HEV antigen, plus sodium chloride, disodium hydrogen phosphate, potassium dihydrogen phosphate, 0.8 mg aluminium hydroxide, 25 μg thiomersal, and water for injection. The product is a white suspension with each dose of vaccine supplied in a non-auto-disable pre-filled syringe (one per package, with a package volume of 100 cm^3); the syringe is not disabled after use. The manufacturer recommends the intramuscular administration of 3 doses at 0, 1 and 6 months.

As stipulated by the manufacturer, the vaccine should be stored at 2–8 °C, out of direct sunlight, and has an approved shelf life of 36 months under appropriate storage conditions, although the vaccine is stable for at least 45 months. The product is not approved for packaging as multi-dose vials. Analysis of bulk lots as well as the final product showed that the vaccine is stable when stored at 30–37 °C for 2 months. Exposure for longer periods of time and at higher temperatures has not been investigated. In its current presentation, the vaccine is not accompanied by a vaccine vial monitor.

en Chine. Ce vaccin a été homologué en Chine en décembre 2011 pour les personnes de ≥ 16 ans. Le fabricant recommande l'administration de ce vaccin aux sujets présentant un risque élevé d'infection à VHE, notamment les éleveurs, les manipulateurs de produits alimentaires, les étudiants, les membres des forces armées, les femmes en âge de procréer et les voyageurs se rendant dans des zones d'endémie.³⁸ Ce vaccin n'a pas été homologué dans d'autres pays ou territoires à ce jour.

L'autre vaccin expérimental ayant progressé au stade des essais cliniques (rHEV, basé sur la protéine de capsid de 56 kDa) n'a fait l'objet d'aucun développement commercial.³⁹

Propriétés, contenu, dosage, administration et stockage du vaccin

Hecolin® est un vaccin basé sur un peptide recombinant du VHE composé de 239 amino acides correspondant aux acides aminés 368-606 du cadre de lecture ouvert 2 (ORF2) qui code la protéine de capsid du VHE. La séquence d'acides aminés est dérivée d'une souche chinoise du génotype 1 du virus.⁴⁰ Ce vaccin, aussi appelé HEV 239, est exprimé dans *Escherichia coli*. L'antigène recombinant est alors purifié à l'aide de Triton X 100 et d'urée, puis dialysé contre un tampon phosphate salin pour permettre la renaturation de la protéine, et enfin de nouveau purifié par filtration sur gel et chromatographie liquide haute performance.⁴¹ La protéine forme un homodimère et s'assemble en particules de ~23 nm. La surface de ces particules dimériques présente des protubérances qui coïncident avec un domaine protubérant à la surface de la capsid du VHE qui est vraisemblablement responsable de la production des anticorps neutralisants.

Chaque dose de 0,5 ml du HEV 239 contient 30 μg d'antigène recombinant purifié du VHE, ainsi que du chlorure de sodium, de l'hydrogénophosphate de disodium, du dihydrogénophosphate de potassium, 0,8 mg d'hydroxyde d'aluminium, 25 μg de thiomersal et de l'eau pour préparations injectables. Le produit se présente sous forme de suspension de couleur blanche et chaque dose est fournie dans une seringue préremplie non autobloquante (une par emballage, chaque emballage ayant un volume de 100 cm^3); la seringue ne se bloque pas après emploi. Le fabricant recommande l'administration intramusculaire de 3 doses, à 0, 1 et 6 mois.

Conformément aux indications du fabricant, le vaccin doit être conservé entre 2 et 8°C et à l'abri de la lumière directe du soleil. Sa durée de conservation approuvée est de 36 mois dans des conditions de stockage appropriées, bien que le vaccin demeure stable pendant au moins 45 mois. Ce produit n'est pas approuvé pour un conditionnement en flacons multidoses. Une analyse réalisée à la fois sur des lots en vrac et le produit final a montré qu'à une température de 30-37°C, le vaccin est stable pendant 2 mois. L'exposition à des températures plus élevées ou pour des périodes plus longues n'a pas été étudiée. Tel qu'il se présente actuellement, le vaccin n'est pas accompagné d'une pastille de contrôle.

³⁸ Recombinant Hepatitis E Vaccine. Available at <http://www.innovax.cn/en/pro1.aspx?CatelD=52#103>, accessed December 2014.

³⁹ Hepatitis E Vaccine Working Group. Hepatitis E vaccine pipeline. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/4_Hepatitis_E_vaccine_pipeline_final_29_Sept_14.pdf?ua=1, accessed December 2014).

⁴⁰ Li SW, Zhang J, Li YM, Ou SH, et al. A bacterially expressed particulate hepatitis E vaccine: antigenicity, immunogenicity and protectivity in primates. *Vaccine*. 2005; 23: 2893–2901.

⁴¹ Li SW, Zhang J, He ZQ, Gu Y, et al. Mutational analysis of essential interactions involved in the assembly of hepatitis E virus capsid. *J Biol Chem*. 2005; 280: 3400–3406.

³⁸ Recombinant Hepatitis E Vaccine. Disponible sur <http://www.innovax.cn/en/pro1.aspx?CatelD=52#103>, consulté en décembre 2014.

³⁹ Hepatitis E Vaccine Working Group. *Hepatitis E vaccine pipeline*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2014 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/4_Hepatitis_E_vaccine_pipeline_final_29_Sept_14.pdf?ua=1, consulté en décembre 2014).

⁴⁰ Li SW, Zhang J, Li YM, Ou SH, et al. A bacterially expressed particulate hepatitis E vaccine: antigenicity, immunogenicity and protectivity in primates. *Vaccine*. 2005; 23: 2893–2901.

⁴¹ Li SW, Zhang J, He ZQ, et al. Mutational analysis of essential interactions involved in the assembly of hepatitis E virus capsid. *J Biol Chem*. 2005; 280: 3400–3406.

Immunogenicity

The immunogenicity of the HEV 239 vaccine in humans has been studied in one Phase II⁴² and one Phase III study.⁴³ The vaccine is highly immunogenic, with almost all recipients seroconverting after 3 doses administered in a 0, 1 and 6 month schedule. Limited data show that 2 doses (at 0 and 6 months, or at 0 and 1 month) also lead to a high rate of seroconversion, though with lower antibody titres.⁴⁴

A Phase IIa study in healthy seronegative persons aged 16–55 years investigated the schedule and dosage in 457 adults and 155 high school students.⁴² In the dose scheduling component, subjects were randomly assigned to receive intramuscular injection of 2 doses of 20 µg at months 0 and 6, or 3 doses of 20 µg at months 0, 1 and 6, or to a control group receiving hepatitis B vaccine at months 0, 1, and 6. In the HEV 239 vaccine recipients, seroconversion rates were 98% in the 2-dose group and 100% in the 3-dose group, compared to 8% in the control group. The geometric mean concentrations (GMCs) of antibody induced by the 3-dose regimen were 2-fold higher than those induced by the 2-dose regimen [GMC 15.9 World Health Organization Units per millilitre [WU/ml] (95% CI: 13.8–18.2) versus 8.6 WU/ml (95% CI: 6.5–11.3)].

In the Phase IIb (dose-escalation) component, subjects received 3 doses each of 10, 20, 30 or 40 µg at 0, 1, and 6 months. In this study, the antibody levels induced in previously seronegative young adults (aged 16–19 years) by the 3-dose vaccine regimen progressively increased from 10.1 to 23.4 WU/ml as the amount in each vaccine dose increased from 10 µg to 40 µg, but the differences among the 3 highest dosages did not reach statistical significance. The GMC of anti-HEV antibody in the vaccinated groups (15.9 WU/ml) was lower than that in serum samples of patients with a history of hepatitis E (43.4 WU/ml), but higher than in healthy persons who were HEV seropositive without history of hepatitis (0.76 WU/ml).

In a large Phase III study with approximately 113 000 participants,⁴³ serum samples were taken before HEV 239 vaccination and 1 month after receipt of the third dose from a subset of 11 165 subjects (the immunogenicity subset), which included 5567 subjects in the HEV 239 vaccine group and 5598 subjects in the placebo group. In the vaccine group, 98.7% of subjects had a 4-fold or greater increase in antibody concentration following vaccination compared to 2.1% in the control group; the increase in the latter group was believed to have been due to subclinical HEV infection. The GMC of anti-HEV antibody in the vaccine group rose from 0.14 WU/ml to 19.0 WU/ml (95% CI: 18.6–19.4).

Subsequently, the immunogenicity of the vaccine in persons with pre-existing chronic hepatitis B infection

Immunogénicité

L'immunogénicité du HEV 239 chez l'homme a été étudiée dans le cadre d'un essai de phase II⁴² et d'un essai de phase III.⁴³ Le vaccin est fortement immunogène, la séroconversion se produisant chez pratiquement tous les sujets qui ont été vaccinés selon un calendrier de 3 doses sur 6 mois (à 0, 1 et 6 mois). Des données limitées indiquent que même 2 doses (administrées à 0 et 6 mois ou à 0 et 1 mois) produisent un taux élevé de séroconversion, mais avec des titres plus faibles en anticorps.⁴⁴

Un essai de phase IIa chez les sujets séronégatifs sains de 16 à 55 ans a été réalisé auprès de 457 adultes et 155 lycéens pour étudier le dosage et le schéma d'administration du vaccin.⁴² Dans le volet de l'étude portant sur le schéma d'administration, les sujets ont été assignés de manière aléatoire à un groupe recevant 2 doses de 20 µg par injection intramusculaire aux mois 0 et 6, ou 3 doses de 20 µg aux mois 0, 1 et 6, et un groupe témoin recevant le vaccin contre l'hépatite B aux mois 0, 1 et 6. Parmi les personnes ayant reçu le vaccin HEV 239, les taux de séroconversion étaient de 98% et 100% après 2 et 3 doses, respectivement, contre 8% dans le groupe témoin. La moyenne géométrique des concentrations d'anticorps induites par le schéma d'administration de 3 doses était 2 fois supérieure à celle du schéma de 2 doses [moyenne de 15,9 World Health Organization Units par millilitre [WU/ml] (intervalle de confiance à 95% [IC]: 13,8-18,2) contre 8,6 WU/ml (IC à 95%: 6,5-11,3)].

Dans le volet de phase IIb (étude à doses progressives), les sujets ont reçu chacun 3 doses de 10, 20, 30 ou 40 µg (à 0, 1 et 6 mois). Dans cette étude, le taux d'anticorps produits chez les jeunes adultes auparavant séronégatifs (de 16 à 19 ans) par le schéma d'administration de 3 doses était d'autant plus élevé, passant de 10,1 à 23,4 WU/ml, que la dose administrée était forte, allant de 10 µg à 40 µg. Toutefois, les différences entre les 3 doses les plus élevées n'étaient pas statistiquement significatives. La moyenne géométrique des concentrations d'anticorps anti-VHE dans les groupes vaccinés (15,9 WU/ml) était plus faible que dans les échantillons de sérum provenant de patients avec des antécédents d'hépatite E (43,4 WU/ml), mais plus élevée que chez les sujets sains présentant une séropositivité pour le VHE sans antécédent d'hépatite (0,76 WU/ml).

Dans le cadre d'une vaste étude de phase III comptant environ 113 000 participants,⁴³ des échantillons de sérum ont été prélevés avant la vaccination par le HEV 239, puis 1 mois après administration de la troisième dose auprès d'un sous-groupe de 11 165 sujets (le sous-groupe «immunogénicité»), dont 5567 avaient reçu le HEV 239 et 5598 avaient reçu un placebo. Parmi les participants qui avaient reçu le vaccin, 98,7% présentaient une multiplication par ≥ 4 de la concentration d'anticorps après vaccination, par rapport à 2,1% des sujets dans le groupe témoin; l'augmentation observée dans ce second groupe était probablement due à une infection à VHE infraclinique. La moyenne géométrique des concentrations d'anticorps anti-VHE dans le groupe ayant reçu le vaccin est passée de 0,14 WU/ml à 19,0 WU/ml (IC à 95%: 18,6-19,4).

Une étude distincte a ensuite porté sur l'immunogénicité du vaccin chez les personnes atteintes d'une hépatite B chronique

⁴² Zhang J, Liu CB, Li RC, et al. Randomized-controlled phase II clinical trial of a bacterially expressed recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine*. 2009; 27:1869–1874.

⁴³ Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376: 895–902.

⁴⁴ Hepatitis E Vaccine Working Group. *Hepatitis E vaccine: Composition, safety, immunogenicity and efficacy*. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/2_HepEvaccsafety_immunogenicity_efficacy_final_1Oct2014.pdf?ua=1, accessed December 2014).

⁴² Zhang J, Liu CB, Li RC, et al. Randomized-controlled phase II clinical trial of a bacterially expressed recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine*. 2009; 27:1869–1874.

⁴³ Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376: 895–902.

⁴⁴ Hepatitis E Vaccine Working Group. *Hepatitis E vaccine: Composition, safety, immunogenicity and efficacy*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2014 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/2_HepEvaccsafety_immunogenicity_efficacy_final_1Oct2014.pdf?ua=1, consulté en décembre 2014).

included in the Phase III trial was separately analysed.⁴⁵ At month 7, HBsAg-positive and HBsAg-negative subjects had similar anti-HEV seroconversion rates (98.34% and 98.7%, respectively), and post-vaccination anti-HEV IgG levels [19.3 Wu/ml (95% CI: 17.7–21.1) and 19.0 Wu/ml (95% CI: 18.6–19.4), respectively]. Antibody responses after vaccination were similar in HBsAg-positive and HBsAg-negative subjects, regardless of their baseline anti-HEV status.

The immunogenicity of the vaccine has not yet been evaluated in persons aged <16 years and >65 years, or in populations at higher risk for severe hepatitis E disease, e.g. persons with pre-existing chronic liver disease or with immunosuppressive conditions. The immunogenicity of the vaccine after administration by subcutaneous or intradermal routes, or in an accelerated regimen, e.g. 0, 1 and 2 months, has not been studied.

Efficacy

Efficacy of the HEV 239 vaccine has been assessed in a randomized Phase II trial⁴² and in a Phase III randomized clinical trial.⁴³ The vaccine protects against symptomatic HEV infection, with a very high efficacy rate.⁴⁶ Data on this protection relate primarily to hepatitis caused by HEV genotype 4; data on protection against disease caused by other HEV genotypes are as yet either very limited (genotype 1) or not available (genotype 2 and 3). The vaccine can effectively lower, but not eliminate, the risk of asymptomatic infection.⁴⁷

In a Phase II dose-scheduling study, occurrence of new HEV infections was monitored as one of the secondary outcomes by following the study subjects for evidence of spontaneous seroconversion or a >3-fold rise in the level of IgG anti-HEV antibody in paired sera.⁴² Among 151 control subjects (who received hepatitis B vaccine), 20 had evidence of new HEV infection, including 17 with anti-HEV seroconversion and 3 others who showed a >3-fold rise in anti-HEV IgG level (6, 19 and 78-fold, respectively). Among the 306 subjects who received HEV 239 vaccine (either 2 doses at 0 and 6 months or 3 doses at 0, 1, and 6 months), 13 had new HEV infections, including 3 with spontaneous seroconversion and 10 with >3 fold rise in anti-HEV antibody levels between vaccine doses that could not be related to vaccine administration. The frequency of new HEV infections in the vaccinated subjects was significantly lower than that in the control group, suggesting that administration of ≥ 2 doses of the vaccine may have prevented new HEV infections. However, none of the 20 persons in the control group, or any of the 13 vaccine recipients who had new HEV infections as evidenced by spontaneous seroconversion, reported any hepatitis-like illness.

préexistante et incluses dans l'essai de phase III.⁴⁵ Au bout de 7 mois, les sujets positifs pour le HBsAg et les sujets négatifs pour le HBsAg avaient des taux comparables de seroconversion contre le VHE (98,34% et 98,7%, respectivement) et des taux semblables d'anticorps IgG anti-VHE après vaccination [19,3 Wu/ml (IC à 95%: 17,7-21,1) et 19,0 Wu/ml (IC à 95%: 18,6-19,4), respectivement]. Leur réponse en anticorps après vaccination était également comparable, indépendamment de leur état sérologique anti-VHE initial.

L'immunogénicité du vaccin n'a pas encore été évaluée chez les personnes de <16 ans et de >65 ans, ni dans les populations exposées à un risque accru d'hépatite E grave, notamment les personnes immunodéprimées ou atteintes d'une affection hépatique chronique préexistante. L'immunogénicité du vaccin après administration par voie sous cutanée ou intradermique ou selon un schéma accéléré, par exemple à 0, 1 et 2 mois, n'a pas été étudiée.

Efficacité

L'efficacité du vaccin HEV 239 a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé de phase II⁴² et d'un essai randomisé de phase III.⁴³ Le vaccin protège contre l'infection symptomatique à VHE, avec un taux d'efficacité très élevé.⁴⁶ Les données relatives à cette protection portent principalement sur l'hépatite induite par le génotype 4 du virus; les données sur la protection contre les maladies provoquées par les autres génotypes du VHE sont soit très limitées (génotype 1), soit indisponibles (génotypes 2 et 3). Le vaccin permet une réduction efficace du risque d'infection asymptomatique, sans toutefois l'éliminer.⁴⁷

Dans le cadre d'une étude de phase II sur le schéma d'administration, l'apparition de nouvelles infections à VHE a été surveillée à titre de critère secondaire par le biais d'un suivi des participants pour déceler tout signe de seroconversion spontanée ou de multiplication par >3 du taux d'anticorps IgG anti-VHE dans des sérums appariés.⁴² Parmi les 151 sujets du groupe témoin (ayant reçu le vaccin contre l'hépatite B), 20 présentaient les signes d'une nouvelle infection à VHE, dont 17 avec une seroconversion anti-VHE et 3 autres avec une multiplication par >3 du taux d'anticorps IgG anti-VHE (multiplication par 6, 19 et 78, respectivement). Parmi les 306 sujets ayant reçu le vaccin HEV 239 (soit 2 doses à 0 et 6 mois, soit 3 doses à 0, 1 et 6 mois), 13 présentaient les signes d'une nouvelle infection à VHE, dont 3 avec une seroconversion spontanée et 10 avec la multiplication par >3 du taux d'anticorps anti-VHE entre les doses de vaccin, ne pouvant être corrélée à l'administration du vaccin. L'incidence des nouvelles infections à VHE était considérablement plus faible parmi les sujets vaccinés que dans le groupe témoin, laissant supposer que l'administration de ≥ 2 doses du vaccin avait permis de prévenir de nouvelles infections par le VHE. Cependant, aucune des 20 personnes du groupe témoin ou des 13 personnes du groupe vacciné ayant contracté une nouvelle infection à VHE, telle qu'attestée par la seroconversion spontanée, n'a signalé de symptômes analogues à ceux de l'hépatite.

⁴⁵ Wu T, Huang SJ, Zhu FC, et al. Immunogenicity and safety of hepatitis E vaccine in healthy hepatitis B surface antigen positive adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2013; 9:2474–2479.

⁴⁶ Grading of scientific evidence – table 1b: Efficacy of hepatitis E vaccination in immunocompetent individuals against hepatitis E disease. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hepe_grad_efficacy_disease.pdf

⁴⁷ Grading of scientific evidence – table 1a: Efficacy of hepatitis E vaccination in immunocompetent individuals against hepatitis E virus infection. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hepe_grad_efficacy_virus_infection.pdf

⁴⁵ Wu T, Huang SJ, Zhu FC, et al. Immunogenicity and safety of hepatitis E vaccine in healthy hepatitis B surface antigen positive adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2013; 9:2474–2479.

⁴⁶ Cotation des preuves scientifiques – tableau 1b: Efficacy of hepatitis E vaccination in immunocompetent individuals against hepatitis E disease. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hepe_grad_efficacy_disease.pdf

⁴⁷ Cotation des preuves scientifiques – tableau 1a: Efficacy of hepatitis E vaccination in immunocompetent individuals against hepatitis E virus infection. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hepe_grad_efficacy_virus_infection.pdf

In a Phase III double-blind randomized field trial, 112 604 healthy adults aged 16–65 years were randomly assigned to receive 3 doses of 30 µg of HEV 239 vaccine or a placebo (hepatitis B vaccine) administered intramuscularly at 0, 1 and 6 months.⁴³ Both groups were followed for 19 months to identify cases of hepatitis, through an active hepatitis surveillance system comprising 205 sentinel sites, including 162 community clinics, 30 private clinics, 11 central hospitals located in townships, and 2 central hospitals in a large city. The primary endpoint was prevention of hepatitis E, as defined by fulfilment of 3 conditions: (i) constitutional symptoms (fatigue, loss of appetite or both) for at least 3 days, (ii) serum alanine aminotransferase (ALT) increased ≥ 2.5 -fold the upper limit of normal range, and (iii) evidence of HEV infection (positive anti-HEV IgM and HEV RNA, ≥ 4 -fold increase in anti-HEV IgG, or both) in the per-protocol population during the 12 months from the 31st day after the third dose. Efficacy analysis was based on accrued person-time in the vaccine and control groups, and used an exact conditional procedure under the assumption that the numbers of patients with hepatitis E in the 2 groups were independent Poisson random variables. In addition, efficacy was also assessed using a Cox proportional hazard model and log-rank test.

In the primary (per protocol) analysis, 15 of the 48 663 placebo recipients (with 48 555.1 person-years at risk) and none of the 48 693 vaccine recipients (with 48 594.6 person-years at risk) developed hepatitis E during the 12 months from the 31st day after the third dose, reflecting 100% vaccine efficacy (95% CI: 72.1%–100%; $p < 0.0001$). An intention-to-treat analysis in all eligible subjects who had received at least 1 dose and were followed for 19 months indicated vaccine efficacy of 95.5% (95% CI: 66.3%–99.4%; $p < 0.0001$). Another analysis in the same groups for 12 months from the 31st day after the receipt of the final dose gave a protective efficacy of 93.8% (95% CI: 59.8%–99.9%). Assessment of efficacy using a Cox proportional hazard model and log-rank test showed a significant difference between the vaccine and the placebo groups in cumulative incidence of hepatitis E ($p < 0.0001$).

An additional analysis evaluated vaccine efficacy after 2 doses, i.e. in the period between 14 days after the second dose and before the third dose. This revealed 5 cases of hepatitis E among 54 973 placebo recipients (20 196.8 person years) and none among the 54 986 vaccine recipients (20 202.1 person years of follow-up) with efficacy of 100.0% (95% CI: 9.1%–100.0%).⁴³

Longer term efficacy was examined using paired serum samples from a subset of subjects from the phase III randomized trial who were followed for up to 25 months after a full vaccination course.⁴⁸ The overall per-protocol efficacy against HEV infection (based on seroconversion or a ≥ 4 -fold rise in anti-HEV antibody level)

Dans un essai de terrain randomisé de phase III en double aveugle, 112 604 adultes en bonne santé, âgés de 16 à 65 ans, ont été répartis de manière aléatoire en 2 groupes: un groupe recevant 3 doses de 30 µg du vaccin HEV 239 et l'autre recevant un placebo (vaccin contre l'hépatite B) par injection intramusculaire à 0, 1 et 6 mois.⁴³ Pour détecter les cas d'hépatite, les 2 groupes ont fait l'objet d'un suivi de 19 mois, reposant sur un système actif de surveillance de l'hépatite constitué de 205 sites sentinelles, dont 162 dispensaires communautaires, 30 cliniques privées, 11 centres hospitaliers dans des communes de petite taille et 2 centres hospitaliers dans une grande ville. La prévention de l'hépatite E, telle que définie par les 3 conditions suivantes, constituait le critère de jugement primaire: i) symptômes constitutionnels (fatigue, perte d'appétit ou les 2) pendant au moins 3 jours; ii) augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) sérique pour atteindre $\geq 2,5$ fois la limite supérieure de la plage normale; et iii) signes d'une infection à VHE (résultats positifs pour l'anticorps IgM anti VHE et l'ARN du VHE, multiplication par ≥ 4 des IgG anti-VHE, ou les 2) dans la population conforme au protocole dans une période de 12 mois à partir du 31^e jour suivant la troisième dose. L'analyse de l'efficacité est basée sur le nombre de personnes-années cumulées dans le groupe vacciné et le groupe témoin, et repose sur une procédure conditionnelle exacte en prenant pour hypothèse que les nombres de patients atteints d'hépatite E dans les 2 groupes sont des variables aléatoires indépendantes de la loi de Poisson. En outre, l'efficacité a également été évaluée à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox et d'un test logarithmique par rangs.

Dans l'analyse primaire (conforme au protocole), 15 des 48 663 sujets ayant reçu le placebo (avec 48 555,1 personnes-années à risque) et aucun des 48 693 sujets du groupe vacciné (avec 48 594,6 personnes-années à risque) ont contracté l'hépatite E dans la période de 12 mois à partir du 31^e jour suivant la troisième dose, indiquant une efficacité de 100% du vaccin (IC à 95%: 72,1%-100%; $p < 0,0001$). Une analyse selon l'intention de traiter de tous les sujets répondant aux critères de l'étude, ayant reçu au moins 1 dose et fait l'objet d'un suivi de 19 mois, a donné une efficacité de 95,5% (IC à 95%: 66,3%-99,4%; $p < 0,0001$). Une autre analyse menée auprès des mêmes groupes dans la période de 12 mois à partir du 31^e jour suivant la dernière dose a abouti à une efficacité de 93,8% (IC à 95%: 59,8%-99,9%). L'évaluation de l'efficacité à l'aide du modèle de risques proportionnels de Cox et du test logarithmique par rangs a révélé une différence statistiquement significative de l'incidence cumulée d'hépatite E entre le groupe vacciné et le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Une autre analyse a été réalisée pour évaluer l'efficacité du vaccin après 2 doses, c'est-à-dire dans la période débutant 14 jours après la seconde dose et se terminant avant la troisième dose. Cette analyse a mis en évidence 5 cas d'hépatite E parmi les 54 973 sujets ayant reçu le placebo (soit 20 196,8 personnes-années) et aucun cas parmi les 54 986 sujets du groupe vacciné (soit 20 202,1 personnes-années de suivi), se traduisant par une efficacité de 100,0% (IC à 95%: 9,1%-100,0%).⁴³

L'efficacité à plus long terme a été étudiée à partir d'échantillons de sérum appariés provenant d'un sous-groupe de sujets de l'essai randomisé de phase III, suivis pour une période allant jusqu'à 25 mois après l'administration de toutes les doses.⁴⁸ L'efficacité globale contre l'infection à VHE selon le protocole (déterminée sur la base de la séroconversion ou d'une augmentation d'un facteur

⁴³ Zhang J, Shih JW, Wu T, et al. Development of the hepatitis E vaccine: from bench to field. *Semin Liver Dis.* 2013; 33:79–88.

⁴⁸ Zhang J, Shih JW, Wu T, et al. Development of the hepatitis E vaccine: from bench to field. *Semin Liver Dis.* 2013; 33:79–88.

was 79.2% and was similar in the first and second year post-vaccination. Overall efficacy in subjects who had received at least 1 dose of vaccine (intention-to-treat analysis) was 77.0%.

Data on efficacy in children (<16 years of age), persons aged >65 years, or in immunosuppressed persons are lacking. There are no data on immunogenicity and protection in pregnant women. The vaccine appears to be immunogenic in hepatitis B carriers; whether it is also immunogenic in persons with chronic liver disease needs further study.

Efficacy of the vaccine in protecting against infection by HEV genotypes 2 or 3 is unknown. Efficacy of the vaccine when administered post exposure or in controlling disease outbreaks has not yet been studied. In addition, there are no data on protection against severe forms of disease with acute liver failure, which is particularly frequent in HEV-infected pregnant women. Data on these aspects would inform decisions regarding the clinical and public health applications of this vaccine.⁴¹

Currently, data on protection are available only from clinical trials; no data are available on the effectiveness of the vaccine in the field.

Cross protection

The HEV 239 vaccine is a recombinant protein based on amino acid sequence corresponding to HEV of a genotype 1 Chinese strain. In the large Phase III trial, of 23 persons who developed HEV infection (22 in the placebo group and 1 in the vaccine group), viral genotype could be studied in 13 patients.⁴³ Of these 13 isolates (all in the placebo group), 12 were genotype 4 and one was genotype 1. This indicates that protection provided by the HEV 239 vaccine in this trial was mainly against infection with HEV genotype 4, a heterologous strain.

There are no data on specific protection afforded by the HEV 239 vaccine against genotype 1, 2 or 3 HEV infection, though there is indirect evidence that it is likely to protect against infection with these HEV genotypes. A neutralizing monoclonal antibody (8G12) was found to bind to recombinant E2 capsid peptides from all 4 HEV genotypes with equivalent affinity, showing that this region of the viral capsid protein is conserved across genotypes and hence providing indirect evidence of expected cross protection. This antibody was also able to neutralize the infectivity of HEV of genotypes 1 and 4 *in vitro*. HEV 239 may therefore be expected to protect against infection with all 4 HEV genotypes. Further studies have shown that in rhesus macaques, HEV 239 vaccine prevents disease in animals infected with HEV genotypes 1 and 4.⁴⁹

Duration of protection

The anti-HEV antibodies induced by the vaccine decline with time in the majority of vaccinees, but remain detectable up to 4.5 years after the first dose. Data from continued follow-up of the original cohorts of vaccinated

≥4 du taux d'anticorps anti-VHE) était de 79,2%, avec des résultats comparables obtenus pour la première et la seconde année après vaccination. L'efficacité globale chez les sujets ayant reçu au moins 1 dose du vaccin (analyse selon l'intention de traiter) était de 77,0%.

Les données sur l'efficacité du vaccin chez les enfants (<16 ans), les personnes âgées (>65 ans) et les personnes immunodéprimées font défaut. Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible sur l'immunogénicité et l'efficacité protectrice du vaccin chez les femmes enceintes. Il semble que le vaccin soit immunogène chez les porteurs du virus de l'hépatite B; en revanche, des études plus approfondies sont nécessaires pour évaluer son immunogénicité chez les personnes atteintes d'une affection chronique du foie.

L'efficacité du vaccin contre l'infection par les génotypes 2 et 3 du VHE n'est pas connue. Son efficacité dans le cadre d'une administration postexposition ou de la lutte contre une flambée n'a pas encore été étudiée. En outre, aucune information n'est disponible sur la protection conférée par le vaccin contre les formes graves de la maladie accompagnées d'une insuffisance hépatique aiguë, problème particulièrement fréquent chez les femmes enceintes infectées par le VHE. Des données supplémentaires sur ces différents points permettraient de prendre des décisions éclairées sur les applications de ce vaccin au niveau clinique et pour la santé publique.⁴¹

Les données actuellement disponibles, issues d'essais cliniques, portent sur l'efficacité potentielle du vaccin, mais on ne dispose d'aucune donnée sur son efficacité sur le terrain.

Protection croisée

Le vaccin HEV 239 est une protéine recombinante basée sur une séquence d'acides aminés correspondant à une souche chinoise du génotype 1 du VHE. Dans l'étude à grande échelle de phase III, parmi les 23 personnes qui ont contracté une infection à VHE (22 dans le groupe placebo et 1 dans le groupe vacciné), 13 patients ont fait l'objet d'une analyse du génotype viral.⁴³ Sur ces 13 isolats (tous issus du groupe placebo), 12 était de génotype 4 et un de génotype 1. Cela indique que la protection conférée par le vaccin HEV 239 dans cette étude était essentiellement contre l'infection par le génotype 4 du virus, qui est une souche hétérologue.

Il n'existe aucune donnée sur la protection spécifique conférée par le vaccin HEV 239 contre l'infection par les génotypes 1, 2 ou 3 du VHE. Toutefois, des éléments indirects laissent supposer que le vaccin offre une protection contre ces génotypes. Il a été observé qu'un anticorps monoclonal neutralisant (8G12) se lie aux peptides de capsid recombinants E2 des 4 génotypes avec un degré d'affinité équivalent, montrant que cette région de la protéine de capsid virale est inchangée d'un génotype à l'autre, ce qui fournit la preuve indirecte d'une protection croisée probable. Cet anticorps a par ailleurs pu neutraliser l'infectiosité des génotypes 1 et 4 du VHE *in vitro*. On peut donc escompter une protection du HEV 239 contre les 4 génotypes du VHE. Des études supplémentaires sur les macaques rhésus ont montré que le vaccin HEV 239 prévient la maladie chez les animaux infectés par les génotypes 1 et 4 du VHE.⁴⁹

Durée de la protection

Les anticorps anti-VHE induits par le vaccin voient leur taux décliner avec le temps chez la majorité des personnes vaccinées, mais demeurent détectables jusqu'à 4,5 ans après la première dose. Le suivi des cohortes initiales de sujets vaccinés et non vaccinés de

⁴⁹ Li SW, Zhang J, Li YM, et al. A bacterially expressed particulate hepatitis E vaccine: antigenicity, immunogenicity and protectivity in primates. *Vaccine* 23 (2005), 2893–2901.

⁴⁹ Li SW, Zhang J, Li YM, et al. A bacterially expressed particulate hepatitis E vaccine: antigenicity, immunogenicity and protectivity in primates. *Vaccine* 23 (2005), 2893–2901.

and unvaccinated persons in the Phase III study for 54 months after the first dose of vaccine showed persistence of protection against hepatitis E with overall protective efficacy of 93.3% (95% CI: 78.6%–97.9) in the per protocol analysis.^{50, 51, 52} Long-term efficacy beyond this time point, duration of protection, and the need and timing for a potential booster dose remain to be determined.

Co-administration

There are no data on immunogenicity of the HEV 239 vaccine when co-administered with another vaccine.

Vaccine safety

The safety of HEV 239 in humans was evaluated throughout the pre-licensing clinical trials (Phase I–III) and in retrospective cohort post-marketing studies. Serious adverse events following hepatitis E vaccination are rare.⁵³

In the Phase III trial, active surveillance of adverse events was performed by following reactogenicity in a subset of subjects from one township; this subset comprised 1316 and 1329 subjects in the HEV 239 and placebo groups, respectively. There were more local reactions in the HEV 239 vaccinated group than the placebo group, 13.5% vs 7.1% ($p < 0.0001$), mainly pain and swelling with itching at the injection site. The rate of systemic adverse events was similar in the HEV 239 vaccinated and the placebo groups (20.3% vs 19.8%). Adverse events of grade 3 or more were reported only very rarely, and included: systemic adverse events in 7 subjects in the vaccine group and 4 in the placebo group; fever in 6 individuals in the vaccine group and 3 in the placebo group; and both headache and fatigue in 1 subject in the vaccine group with none in the placebo group.⁴⁴

In the total Phase III cohort (excluding the reactogenicity subset), the rate of solicited local adverse events occurring within 72 hours of each dose was 2.8% and 1.9% for the vaccine and placebo groups, respectively. Both groups had the same rate of solicited systemic adverse events occurring within 72 hours of each dose (1.9%). For the total vaccinated cohort, there was no significant difference in the rates of unsolicited or serious adverse events for the 2 groups within 30 days of vaccination with each dose. Similar rates of adverse events were observed for the 2 vaccinated groups up to 19 months. The rates of hospitalization and death among the study subjects in the 2 groups during the study period were similar; none of these events was determined to be related to the vaccine.⁴³

L'étude de phase III, qui s'est poursuivie pendant 54 mois après la première dose de vaccination, indique une persistance de la protection contre l'hépatite E, avec une efficacité protectrice globale de 93,3% (IC à 95%: 78,6%-97,9%) dans l'analyse selon le protocole.^{50, 51, 52} Il reste à déterminer l'efficacité sur le plus long terme, la durée de la protection et la nécessité potentielle d'une dose de rappel, ainsi que son calendrier d'administration.

Administration concomitante

On ne dispose d'aucune donnée sur l'immunogénicité du vaccin HEV 239 lorsqu'il est administré de façon concomitante avec un autre vaccin.

Innocuité du vaccin

L'innocuité du HEV 239 chez l'homme a été évaluée dans le cadre des essais cliniques préalables à l'homologation (phases I–III), ainsi que lors d'études de cohorte rétrospectives après la commercialisation. Il est rare que la vaccination contre l'hépatite E soit suivie de manifestations indésirables graves.⁵³

Lors de l'essai de phase III, la surveillance active des manifestations indésirables s'est appuyée sur l'observation de la réactogénicité d'un sous-groupe de sujets d'une même commune, composé de 1316 personnes du groupe vacciné et de 1329 personnes du groupe placebo. Les réactions locales étaient plus fréquentes dans le groupe vacciné par le HEV 239 que dans le groupe placebo, à raison de 13,5% contre 7,1% ($p < 0.0001$); il s'agissait principalement de douleurs, œdèmes et démangeaisons au point d'injection. Le taux de manifestations indésirables systémiques était comparable dans le groupe vacciné et le groupe placebo (20,3% contre 19,8%). Les manifestations indésirables de grade 3 ou plus, très rares, comprenaient: des manifestations indésirables systémiques chez 7 sujets du groupe vacciné et 4 sujets du groupe placebo; de la fièvre chez 6 personnes du groupe vacciné et 3 du groupe placebo; et des céphalées accompagnées de fatigue chez 1 sujet du groupe vacciné uniquement.⁴⁴

Dans l'ensemble de la cohorte de phase III (à l'exclusion du sous-groupe d'étude de la réactogénicité), le taux de manifestations indésirables locales sollicitées apparues dans les 72 heures suivant l'administration de chaque dose était de 2,8% dans le groupe vacciné et de 1,9% dans le groupe placebo. Les 2 groupes avaient le même taux de manifestations indésirables systémiques sollicitées apparues dans les 72 heures suivant l'administration de chaque dose (1,9%). Sur l'ensemble de la cohorte vaccinée, il n'y avait pas de différence significative entre les taux de manifestations indésirables non sollicitées ou graves des 2 groupes dans les 30 jours suivant l'administration de chaque dose. Des taux comparables de manifestations indésirables ont été observés pour les 2 groupes vaccinés sur une période de 19 mois. Les taux d'hospitalisations et de décès au cours de l'étude étaient semblables pour les 2 groupes et il a été déterminé que ces événements étaient sans lien avec le vaccin.⁴³

⁵⁰ Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, et al. Long term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2015;372:914–922.

⁵¹ Grading of scientific evidence – table 3a. Duration of protection following primary immunization with hepatitis E vaccination in immunocompetent individuals against hepatitis E virus infection. Available at http://www.who.int/immunization/policy/papers/hepe_grad_duration_virus_infection.pdf

⁵² Grading of scientific evidence – table 3b. Duration of protection following primary immunization with hepatitis E vaccination in immunocompetent individuals against hepatitis E disease. Available at http://www.who.int/immunization/policy/papers/hepe_grad_duration_disease.pdf

⁵³ Grading of scientific evidence – table 2. Vaccine safety of hepatitis E vaccine in immunocompetent individuals. Available at http://www.who.int/immunization/policy/papers/hepe_grad_safety.pdf

⁵⁰ Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, et al. Long term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2015;372:914–922.

⁵¹ Cotation des preuves scientifiques – tableau 3a. Duration of protection following primary immunization with hepatitis E vaccination in immunocompetent individuals against hepatitis E virus infection. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/policy/papers/hepe_grad_duration_virus_infection.pdf

⁵² Cotation des preuves scientifiques – tableau 3b. Duration of protection following primary immunization with hepatitis E vaccination in immunocompetent individuals against hepatitis E disease. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/policy/papers/hepe_grad_duration_disease.pdf

⁵³ Cotation des preuves scientifiques – tableau 2. Vaccine safety of hepatitis E vaccine in immunocompetent individuals. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/immunization/policy/papers/hepe_grad_safety.pdf

Data collected during an extended follow-up period of 19–54 months after the first vaccine dose (i.e. 1 year to 4 years after completion of vaccination), showed the number of reported serious adverse events (4792 vs 4667; $p=0.18$) and the number of subjects with one or more serious adverse events (4602 vs 4490; $p=0.22$) to be comparable between the vaccine and placebo groups. The number of deaths over this extended period was almost 10% higher in the vaccine recipients (408 of 56 302) when compared to the placebo recipients (370 of 56 032); however, this difference was not statistically significant ($p=0.17$).⁵²

Nearly 200 000 doses of the vaccine have been distributed in the private market in China since the vaccine was licensed; the actual number used is not known. There has been only one report of a local adverse event during such use (unpublished data, Innovax).

Although pregnancy was an exclusion for the Phase III clinical trial, 37 women in the HEV 239 vaccine group and 31 women in the placebo group were either pregnant at the start of the trial or became pregnant during it. Data for this group of subjects inadvertently vaccinated during pregnancy were reviewed carefully.⁵⁴ The 37 women in the HEV 239 vaccine group had received 53 vaccine doses (22 received 1 dose, 14 received 2 doses, and one received 3 doses). The vaccine was well tolerated in the pregnant women with only one woman reporting grade 1 inoculation site pain. The rate of adverse events was similar in the pregnant women who had inadvertently received HEV 239 vaccine and the vaccinated non-pregnant women. In the vaccinated group 19 (51.3%) of the pregnant women underwent elective abortion; the rate was 45.2% in the placebo group. No spontaneous abortions occurred in the vaccine group and the remaining 18 babies, delivered either by normal vaginal delivery ($n=7$) or caesarean section ($n=11$), were as healthy as those in the control group (vaginal delivery $n=7$; caesarean delivery $n=10$); none of the babies had any congenital abnormality. Birth weights (3573.5 ± 356.7 g vs 3565.6 ± 531.6 g), lengths (50.7 ± 1.3 cm vs 50.8 ± 1.5 cm) and gestational ages (276.2 ± 7.6 d vs 276.6 ± 7.1 d) of the babies born to the mothers in the vaccine and placebo groups were comparable.

A retrospective study of blood samples from 2 townships was performed to review the safety and immunogenicity of HEV 239 in HBsAg-positive subjects from the Phase III study, none of whom had evidence of chronic liver disease.^{43, 45} Rates of adverse events in HBsAg-positive vaccine recipients were similar to those in HBsAg-negative vaccinees.⁴⁵

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) reviewed the safety of HEV 239 vaccine during its meeting in June 2014 and concluded that available safety data on this vaccine derived from Phase I, II and III clinical trials in healthy subjects are reassuring.⁵⁵ However, GACVS noted that there are no safety data in paediatric subjects (aged <16 years), the elderly (aged >65 years), persons with underlying diseases or conditions such as those who are immunosuppressed or have

Les données recueillies pendant une période prolongée de suivi de 19 à 54 mois après l'administration de la première dose (soit 1 à 4 ans après la fin de la vaccination) montrent que le nombre de manifestations indésirables graves signalées (4792 contre 4667; $p = 0,18$) et le nombre de personnes présentant au moins une manifestation indésirable grave (4602 contre 4490; $p = 0,22$) sont comparables entre le groupe vacciné et le groupe placebo. Au cours de cette période, le nombre de décès parmi les sujets vaccinés (408 sur 56 302) était près de 10% supérieur à celui des sujets du groupe placebo (370 sur 56 032); cependant, cette différence n'était pas significative sur le plan statistique ($p = 0,17$).⁵²

Près de 200 000 doses ont été distribuées sur le marché chinois privé depuis l'homologation du vaccin; le nombre de doses effectivement utilisées n'est pas connu. Un seul cas de manifestation indésirable locale a été signalé pendant cette période (données non publiées, Innovax).

Bien que la grossesse ait constitué un facteur d'exclusion de l'essai clinique de phase III, 37 femmes du groupe ayant reçu le vaccin HEV 239 et 31 femmes du groupe placebo étaient soit déjà enceintes au début de l'essai, soit le sont devenues en cours d'étude. Les données relatives à ce groupe de femmes vaccinées par inadvertance durant la grossesse ont été examinées avec soin.⁵⁴ Au total, 53 doses de vaccin ont été administrées aux 37 femmes du groupe vacciné (22 femmes ont reçu 1 seule dose, 14 ont reçu 2 doses et une femme a reçu 3 doses). La vaccination a été bien tolérée, seule une des femmes ayant signalé une douleur de grade 1 au point d'injection. Le taux de manifestations indésirables signalées chez les femmes enceintes ayant reçu le vaccin HEV 239 par inadvertance était comparable à celui des femmes vaccinées qui n'étaient pas enceintes. Dans le groupe vacciné, 19 femmes (51,3%) ont subi une interruption volontaire de grossesse, contre 45,2% dans le groupe placebo. Aucun avortement spontané n'a été observé dans le groupe vacciné et 18 enfants sont nés soit par un accouchement vaginal normal ($n = 7$), soit par césarienne ($n = 11$), en aussi bonne santé que ceux qui étaient nés dans le groupe témoin (accouchement par voie vaginale $n = 7$, césarienne $n = 10$); aucun des nouveau-nés ne présentait d'anomalie congénitale. Le poids de naissance ($3573,5 \pm 356,7$ g contre $3565,6 \pm 531,6$ g), la taille ($50,7 \pm 1,3$ cm contre $50,8 \pm 1,5$ cm) et l'âge gestationnel ($276,2 \pm 7,6$ jours contre $276,6 \pm 7,1$ jours) des nouveau-nés du groupe vacciné et du groupe placebo étaient comparables.

Une analyse rétrospective d'échantillons de sang provenant de 2 communes a été réalisée pour étudier l'innocuité et l'immunogénicité du HEV 239 chez les sujets de l'essai de phase III qui étaient positifs pour le HBsAg et qui ne présentaient pas de signe d'affection chronique du foie.^{43, 45} Le taux de manifestations indésirables chez les sujets positifs pour le HBsAg qui avaient reçu le vaccin était semblable à celui des sujets vaccinés qui étaient négatifs pour le HBsAg.⁴⁵

Lors de sa réunion de juin 2014, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) a étudié le vaccin HEV 239 et conclu que les données disponibles sur son innocuité chez les sujets en bonne santé, provenant des essais cliniques de phases I, II et III, sont rassurantes.⁵⁵ Toutefois, le GACVS a relevé qu'il n'existe pas de données sur l'innocuité chez les enfants (<16 ans), les personnes âgées (>65 ans) et les sujets atteints de maladies ou affections sous-jacentes, notamment ceux qui sont immunodéprimés ou ont une affection hépatique, et a recommandé que des études soient

⁵⁴ Wu T, Zhu FC, Huang SJ, et al. Safety of the hepatitis E vaccine for pregnant women: a preliminary analysis. *Hepatology*. 2012; 55: 2038.

⁵⁵ See No. 29, 2014, pp. 325–335.

⁵⁴ Wu T, Zhu FC, Huang SJ, et al. Safety of the hepatitis E vaccine for pregnant women: a preliminary analysis. *Hepatology*. 2012; 55: 2038.

⁵⁵ Voir N° 29, 2014, pp. 325–335.

liver disease, and recommended that studies be conducted to assess the safety of the vaccine in these subpopulations. Any follow-up of pregnant women inadvertently vaccinated during the Phase III trial should be useful for assessment of safety in this group. The committee also noted that there are as yet no studies to evaluate the safety and immunogenicity of HEV 239 vaccine when given concomitantly with other vaccines. In addition, GACVS recommended that a Phase IV post-marketing study be conducted once the vaccine is in more widespread use to further assess its safety profile, in particular with regard to serious and rare adverse events.

Based on evidence from the Phase I, II and III trials conducted by the manufacturer, HEV 239 vaccine was well tolerated and demonstrated to have a good safety profile for those aged 16–65 years, with most adverse events limited to local reactions at the injection site. There are limited data on safety of this vaccine with regard to maternal and fetal outcomes following use during pregnancy, and none for its use among organ transplant recipients, other immunosuppressed persons or persons with chronic liver disease.⁴¹

Cost-effectiveness

The cost-effectiveness of hepatitis E vaccination programmes in outbreak settings has not been studied. A highly simplified simulation of the use of hepatitis E vaccine in an outbreak situation, similar to that in northern Uganda, utilized baseline parameter inputs taken from non-systematic reviews of published sources or from assumptions, and assumed that all individuals were vaccinated with an efficacy of 50%.⁵⁶ The model summed costs associated with hepatitis E with and without vaccination, and used the difference in disability adjusted life years (DALYs) and costs to estimate the cost per DALY averted. The simplified model found that vaccination against hepatitis E in an outbreak situation cost US\$ 875 per DALY averted. However this estimate is sensitive to changes in the assumptions used.

WHO position

WHO recognizes the importance of hepatitis E as a public health problem in many developing countries, particularly among special populations such as pregnant women and individuals living in camps for displaced persons and in outbreak situations. The one currently licensed hepatitis E vaccine (HEV 239 vaccine, Hecolin®) is considered a promising vaccine which has shown a high degree of efficacy against hepatitis E disease in 16–65 year-old healthy subjects in China. However, data on the incidence of hepatitis E virus infection and disease worldwide, and the contribution of hepatitis E to mortality in the general population where infection is common, are limited.

Routine use: The available data concerning this relatively new vaccine are insufficient, and for some issues there are as yet no data, particularly regarding the immunization of individuals <16 years of age, and the degree of cross-protection the vaccine may confer against HEV genotypes 1, 2, and 3. In the absence of sufficient information at this time, WHO does not make a recommendation on the introduction of the vaccine

menées pour évaluer l'innocuité du vaccin dans ces sous-groupes de la population. Le suivi des femmes vaccinées par inadvertance au cours de la grossesse dans le cadre de l'essai de phase III devrait apporter des éléments utiles pour évaluer l'innocuité du vaccin dans cette population. Le Comité a noté par ailleurs qu'aucune étude n'avait encore été menée pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité du HEV 239 lorsqu'il est administré de façon concomitante avec d'autres vaccins. En outre, le GACVS a recommandé qu'une étude postcommercialisation de phase IV soit réalisée une fois que le vaccin sera plus largement utilisé pour déterminer son profil d'innocuité de manière plus détaillée, en particulier pour ce qui est des manifestations indésirables graves et rares.

Les essais de phases I, II et III réalisés par le fabricant indiquent que le vaccin HEV 239 est bien toléré et a un profil d'innocuité favorable pour les sujets âgés de 16 à 65 ans, la plupart des manifestations indésirables se limitant à des réactions locales au point d'injection. Il n'existe que peu de données sur l'innocuité du vaccin pendant la grossesse, en termes d'issues maternelles et fœtales, et aucune donnée sur son administration aux personnes ayant reçu une greffe d'organe, aux sujets immunodéprimés ou aux personnes atteintes d'une affection chronique du foie.⁴¹

Rapport coût/efficacité

Le rapport coût/efficacité des programmes de vaccination contre l'hépatite E en situation de flambée n'a pas été étudié. Une simulation hautement simplifiée de l'utilisation du vaccin contre l'hépatite E dans une situation de flambée analogue à celle du nord de l'Ouganda a été réalisée, utilisant comme paramètres de référence des paramètres tirés d'un examen non systématique des sources publiées ou découlant des hypothèses retenues, et supposant que tous les sujets ont été vaccinés avec une efficacité de 50%.⁵⁶ Le modèle a totalisé les coûts associés à l'hépatite E avec et sans vaccination et, sur la base de la différence en coût et en espérance de vie corrigée de l'incapacité (DALY), a estimé le coût par DALY évitée. Ce modèle simplifié a conclu que la vaccination contre l'hépatite E en situation de flambée coûte US\$ 875 par DALY évitée. Cependant, cette estimation est sensible à la modification des hypothèses utilisées.

Position de l'OMS

L'OMS reconnaît que l'hépatite E est un problème majeur de santé publique dans de nombreux pays en développement, en particulier dans certains groupes spécifiques de la population, comme les femmes enceintes et les personnes vivant dans des camps de réfugiés ou des situations de flambée. Le seul vaccin actuellement homologué contre l'hépatite E (HEV 239, ou Hecolin®) est jugé prometteur par l'OMS, ayant démontré sa grande efficacité contre l'hépatite E chez les sujets sains âgés de 16 à 65 ans en Chine. Toutefois, on ne dispose que de données limitées sur l'incidence de l'hépatite E et de l'infection par le VHE à l'échelle mondiale, ainsi que sur la contribution de la maladie à la mortalité de la population dans les régions où l'infection est répandue.

Utilisation dans le cadre de la vaccination systématique: Les données dont on dispose sur ce vaccin relativement nouveau sont insuffisantes; sur certains points, aucune donnée n'est encore disponible, en particulier pour ce qui est de la vaccination des enfants de <16 ans et du niveau de protection croisée conférée par le vaccin contre les génotypes 1, 2 et 3 du virus. En l'absence d'informations suffisantes à ce stade, l'OMS ne peut émettre de recommandation quant à l'introduction de ce vaccin dans les

⁵⁶ Cost-effectiveness background on Hepatitis E. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/5_HEV_Cost-effectiveness_section_V3.pdf?ua=1, accessed December 2014).

⁵⁶ Cost-effectiveness background on Hepatitis E. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2014 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/5_HEV_Cost-effectiveness_section_V3.pdf?ua=1, consulté en décembre 2014).

for routine use in national programmes in populations where epidemic and sporadic hepatitis E disease is common. However, national authorities may decide to use the vaccine based on the local epidemiology.

Due to the lack of sufficient information on safety, immunogenicity and efficacy in the following population subgroups, WHO does not recommend routine use of the vaccine in children aged <16 years, pregnant women, chronic liver disease patients, and patients on organ transplant waiting lists, and travellers.

Special groups and outbreak situations: There may be special situations such as outbreaks where the risk of hepatitis E or of its complications or mortality is particularly high. The current WHO position concerning routine programmes should not preclude the use of the vaccine in these specific situations. In particular, the use of the vaccine to mitigate or prevent outbreaks of hepatitis E should be considered as well as the use of the vaccine to mitigate consequences in high risk groups such as pregnant women.

WHO recognizes the high risk of hepatitis E virus infection for travellers, health-care and humanitarian relief workers deployed or travelling to areas where there is an ongoing outbreak of hepatitis E. In such circumstances, each person should be evaluated individually for risks and benefits and vaccination should be considered.

Health-care workers in endemic settings are at similar risk of contracting HEV infection as the local population, and there are no specific vaccination recommendations for these groups; national authorities may decide to use the vaccine based on the local epidemiology.

Information gaps: WHO acknowledges the need for more comprehensive data on the use of the hepatitis E vaccine. In all situations where it is deployed, experience with the use of the HEV 239 vaccine, including the occurrence of any adverse events, should be documented. Analysis of vaccination in outbreak situations could provide valuable data on safety and effectiveness of the vaccine as well as the age-specific attack rates. WHO recommends the pre-emptive design of a research protocol that would be used to study safety and immunogenicity of the vaccine in outbreak situations, pregnant women, in patients with chronic liver disease and in immunosuppressed persons, including those awaiting or having received solid organ transplantation.

Data gaps remain on the epidemiology of hepatitis E, in particular: the incidence and mortality of the disease in the general population as well as in special populations; the efficacy of the hepatitis E vaccine against disease caused by HEV of genotypes 1, 2 and 3; the efficacy of schedules of hepatitis E vaccination with <3 doses or shorter intervals between doses; and the duration of protection following hepatitis E vaccination and the possible need for booster doses.

As further data become available, the current WHO position on hepatitis E vaccine will be reviewed and updated as necessary on the basis of new information. ■

programmes nationaux de vaccination systématique de la population dans les pays où les épidémies ou les cas sporadiques d'hépatite E sont courants. Cependant, les autorités nationales peuvent décider d'utiliser le vaccin en fonction de l'épidémiologie locale.

En raison du manque d'informations sur l'innocuité, l'immunogénéicité et l'efficacité du vaccin dans les sous-groupes suivants de la population, l'OMS ne peut recommander son utilisation systématique chez les enfants de <16 ans, les femmes enceintes, les personnes atteintes d'une affection chronique du foie, les patients en attente d'une transplantation et les voyageurs.

Groupes particuliers et situations de flambée: Dans certaines situations, notamment en cas de flambée, les risques de morbidité et de mortalité liées à l'hépatite E ou à ses complications sont particulièrement élevés. La position actuelle de l'OMS quant à l'inclusion du vaccin dans les programmes de vaccination systématique ne doit pas exclure son utilisation dans ces situations spécifiques. En particulier, son utilisation devrait être envisagée pour combattre ou prévenir une flambée d'hépatite E, ainsi que pour en atténuer les effets chez les personnes à haut risque, telles que les femmes enceintes.

L'OMS reconnaît que les voyageurs, les agents de santé et les travailleurs humanitaires déployés ou en transit dans des zones touchées par une flambée d'hépatite E sont exposés à un risque élevé d'infection par le virus de l'hépatite E. Dans de telles situations, il convient de faire une évaluation individuelle des risques et des avantages du vaccin pour la personne concernée et d'envisager sa vaccination.

Les agents de santé travaillant dans des zones d'endémie ont le même risque de contracter l'infection que la population locale et aucune recommandation spécifique n'est émise quant à la vaccination de ces groupes; les autorités nationales peuvent décider de l'utilisation du vaccin en fonction de l'épidémiologie locale.

Insuffisances des informations: L'OMS estime que des données plus complètes sont nécessaires quant à l'utilisation du vaccin contre l'hépatite E. Dans toutes les situations où ce vaccin est déployé, il importe de consigner les informations sur l'expérience acquise, y compris la survenue de manifestations indésirables éventuelles. Une analyse de la vaccination effectuée dans les situations de flambée pourrait fournir des données précieuses sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin, ainsi que sur les taux d'atteinte en fonction de l'âge. L'OMS recommande l'adoption d'un modèle de protocole de recherche anticipant les événements qui permettrait d'étudier l'innocuité et l'immunogénéicité du vaccin dans les situations de flambée, ainsi que chez les femmes enceintes, les patients atteints d'une affection chronique du foie et les personnes immunodéprimées, y compris celles qui sont en attente d'une transplantation ou qui ont déjà bénéficié d'une greffe d'organe solide.

Les données sur l'épidémiologie de l'hépatite E demeurent insuffisantes, en particulier en ce qui concerne: l'incidence et la mortalité de la maladie dans la population générale, ainsi que dans des groupes spécifiques; l'efficacité du vaccin contre l'hépatite E induite par les génotypes 1, 2 et 3 du VHE; l'efficacité d'un calendrier de vaccination contre l'hépatite E qui prévoirait <3 doses ou des intervalles plus courts entre les doses; et la durée de la protection conférée par le vaccin, ainsi que la nécessité de doses de rappel potentielles.

À mesure que des données supplémentaires deviendront disponibles, l'OMS réexaminera sa position sur le vaccin contre l'hépatite E et l'adaptera le cas échéant. ■