

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, Kmush 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, Mishi 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, Kmush 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, Mishi 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

morbidity 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 capside 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 cm³); 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

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 capside 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 capside 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 capside 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 cm³); 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

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_27457

