

Une maladie non négligeable

Hépatite E

Charles Béguelin^a, Montserrat Fraga^b, Gilles Wandeler^{a,c}, Roland Sahli^d, Andri Rauch^a, Darius Moradpour^b

^a Universitätsklinik für Infektiologie, Universitätsspital Bern, Universität Bern; ^b Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Université de Lausanne; ^c Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern; ^d Institut de Microbiologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Université de Lausanne

C.B. et M.F. ont contribué de manière équitable à la rédaction de cet article.

En Suisse, la séroprévalence de l'hépatite E est non négligeable et le nombre de cas diagnostiqués est en hausse. En cas d'hépatite aiguë d'origine indéterminée, il faut penser à une hépatite E même en l'absence de voyage à l'étranger.

Introduction

L'hépatite E est probablement la première cause d'hépatite aiguë et d'ictère dans le monde [1]. Dans les pays en voie de développement, le virus de l'hépatite E (VHE) est transmis par voie féco-orale et aboutit régulièrement à de vastes épidémies. Celles-ci peuvent être caractérisées par une mortalité élevée au sein de groupes à risque tels que les femmes enceintes et les personnes atteintes d'une hépatopathie préexistante. Dans les pays industrialisés, l'hépatite E représente une zoonose; le virus est transmis en premier lieu par la consommation de viande contaminée et provoque des infections sporadiques chez l'homme, qui est alors un hôte accidentel. Une forme chronique de la maladie, plus rare, peut atteindre les personnes immunosupprimées. En Suisse, la séroprévalence est de 4,2 à 21,8% selon le test utilisé et le nombre de cas diagnostiqués est en hausse [2].



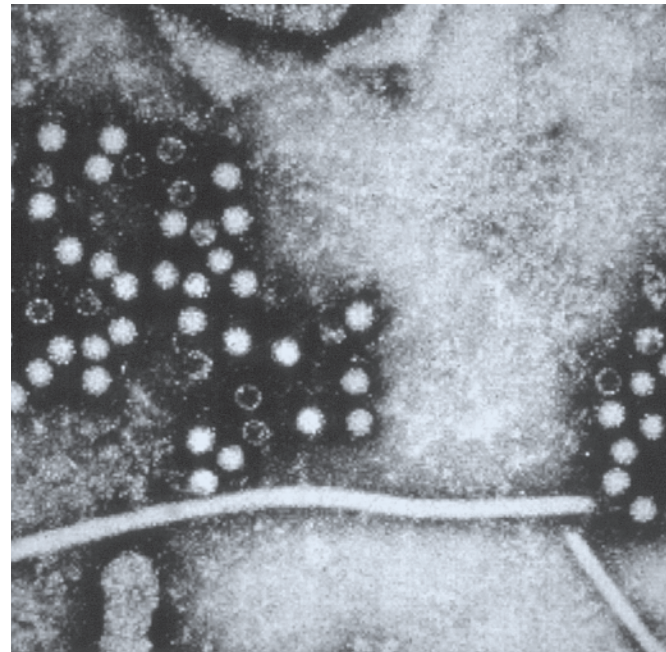
Charles Béguelin



Montserrat Fraga

Virologie

Découvert en 1983 et cloné en 1990, le VHE est un petit virus icosaoédrique, non enveloppé, avec un génome simple brin ARN (acide ribonucléique) positif, appartenant à la famille des *Hepeviridae* [3]. Son génome de 7,2 kilobases comporte trois cadres de lecture ouverts (open reading frames, ORF), menant à l'expression des protéines ORF1 (la réplicase), ORF2 (la capsid) et ORF3 (une phosphoprotéine impliquée dans la production de particules virales). Il existe quatre génotypes principaux capables d'infecter l'être humain, appartenant tous au même sérotype [4]. Les génotypes 1-2 n'infectent que les humains, et sont transmis en premier lieu par l'intermédiaire d'eau contaminée. Les génotypes 3-4 sont des virus zoonotiques qui infectent plusieurs espèces animales, notamment le porc et le gibier, ainsi que l'homme; ils sont transmis en premier lieu lors de l'ingestion de viande crue ou insuffisam-



ment cuite [5] (fig. 1). D'autres souches de VHE ont été identifiées, entre autres chez le lapin, des oiseaux, la chauve-souris et des poissons, mais leur potentiel d'infecter l'être humain n'est pas connu.

Epidémiologie

Il existe 2 situations épidémiologiques distinctes (tab. 1) [1, 6]. Dans les pays en voie de développement, le VHE est endémique avec une séroprévalence allant de 30 à 80%. Le virus est surtout transmis par voie féco-orale, par le biais d'eau contaminée, la transmission interhumaine étant extrêmement rare [6]. Des épidémies surviennent régulièrement et touchent surtout les jeunes adultes (15-35 ans) [7]. Ces épidémies sont causées principalement par le VHE de génotype 1 (VHE1) en Asie et en Afrique ainsi que par le VHE2 en Afrique et au

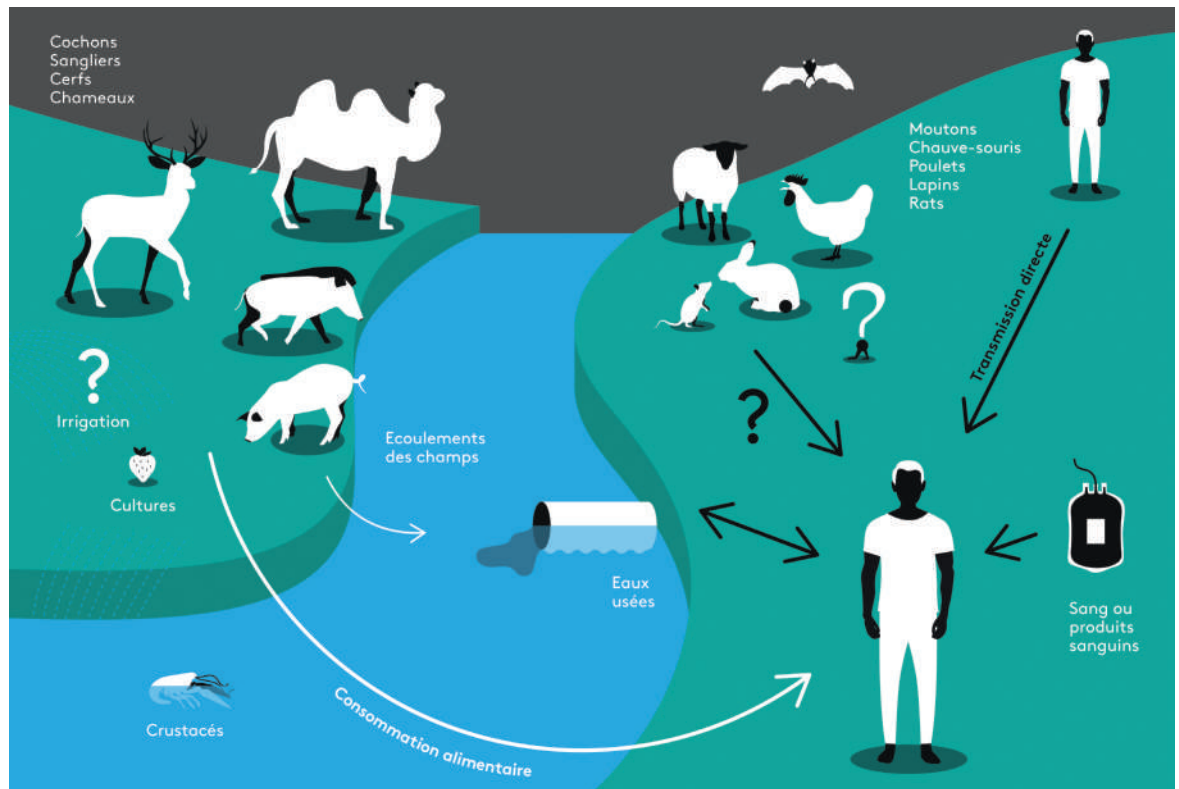


Figure 1: Voies de transmissions de l'hépatite E (Service d'appui multimédia CHUV 2016, adapté de [6]).

Mexique. La première grande épidémie décrite a eu lieu en Inde entre 1955 et 1956 et a causé 29 300 cas. D'autres grandes épidémies ont été publiées par la suite, touchant jusqu'à >100 000 personnes [8]. Le taux d'attaque est souvent élevé, et la proportion de personnes infectées développant des symptômes est souvent au-dessus de 30%.

Dans les pays industrialisés, des cas sporadiques sont rencontrés de plus en plus fréquemment, parfois au retour d'un voyage d'une zone endémique, mais également sans association à un voyage à risque. La séroprévalence dans les pays développés est variable, allant de 4,2–21,8% en Suisse à 52% dans la région de Toulouse. La sensibilité et la spécificité limitée des tests est probablement à l'origine d'une partie de cette variabilité [2, 9]. La majorité des cas autochtones résultent d'infections zoonotiques par le VHE3 et rarement le VHE4, transmis lors de la consommation de viande crue ou insuffisamment cuite. Ces deux génotypes ont été isolés surtout chez le porc, mais également chez des animaux sauvages comme le sanglier et le cerf. Le VHE a pu être isolé dans 30% de figatelli (saucissons à base de foie de porc) et dans 44% des foies de porcs analysés dans le sud de la France [10]. En Suisse la séroprévalence est de 12,5% chez les sangliers et atteint 58,1% chez les porcs [11]. Des cas d'huitres ou de fruits et légumes contaminés à proximité d'élevages de porcs ont égale-

ment été rapportés dans la littérature [12]. Des cas de transmissions verticales ainsi que lors de transfusion sanguines ont également été décrits [13, 14]. Dans les pays industrialisés, ce sont les hommes de plus de 50 ans qui développent le plus fréquemment une infection symptomatique [15].

Manifestations cliniques

Hépatite aiguë

L'hépatite E aiguë est une maladie spontanément résolutive, pendant laquelle la plupart des personnes infectées reste asymptomatique. La période d'incubation dure de 3 à 8 semaines, et peut être suivie par une phase prodromique aspécifique (nausées, inappétence, fièvre, arthralgies, douleurs abdominales) (fig. 2). Parmi les personnes symptomatiques, chez lesquelles la maladie dure en général de 4 à 6 semaines, seule une minorité développe un ictère.

Le tableau clinique varie selon l'origine des cas: autochtone, lié au VHE3 ou au VHE4, ou épidémique, lié au VHE1 ou au VHE2 (voir épidémiologie). Les infections aiguës associées au VHE3 sont asymptomatiques la plupart du temps. Par contre, une atteinte extra-hépatique, et notamment neurologique, est parfois associée à ce génotype [16, 17].

Tableau 1: Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de l'hépatite E (adapté de [1]).

	VHE1 et VHE2	VHE3 et VHE4
Géographie	Pays en voie de développement	Pays industrialisés et en voie de développement
Dissémination	Epidémique et sporadique	Sporadique
Espèces touchées	Homme	Porc (cerf, sanglier), homme = hôte accidentel
Transmission	Eau contaminée	Viande crue ou insuffisamment cuite
Taux d'ictère	Elevé	Bas
Patients à risque	Adolescents et jeunes adultes	Hommes d'âge moyen ou élevé
Mortalité	Elevée chez la femme enceinte	Elevée en cas d'hépatopathie chronique sous-jacente
Manifestations extra-hépatiques	Rares	Neurologiques (articulaires, rénales, hématologiques)
Infection chronique	Non décrite	Chez les immunosupprimés
Thérapie	Aucune	Diminution de l'immunosuppression Ribavirine, interféron- α pégylé

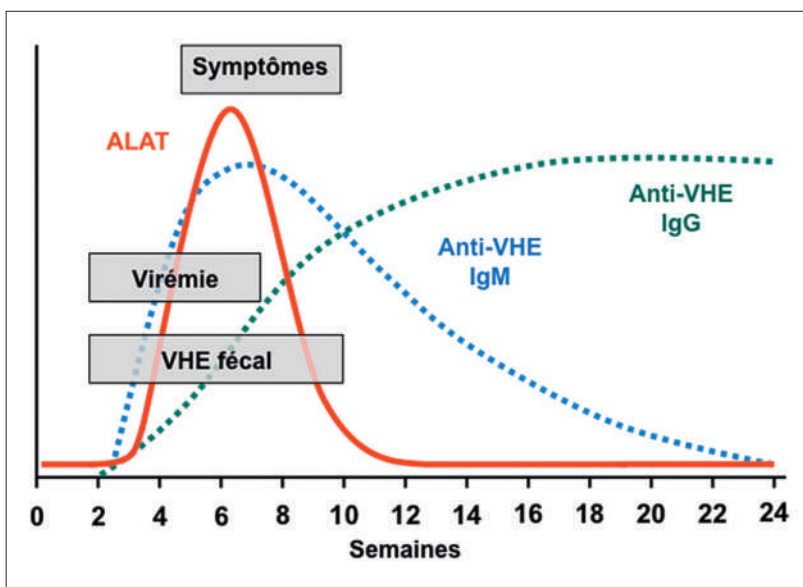


Figure 2: Représentation d'une infection aiguë par le VHE (adapté de Hiroz P, Goutte-noire J, Dao Thi VL, Sahli R, Telenti A, Moradpour D, Doerig C. [An update on hepatitis E]. *Rev Med Suisse*. 2013;9:1594, 1596-8).

La mortalité varie entre 0,2 et 4% dans le contexte d'épidémies. La mortalité est plus élevée chez les enfants de moins de 2 ans et atteint jusqu'à 25% chez les femmes enceintes, avec un risque de décès lié à une hépatite fulminante ou à des complications obstétricales [18]. Il faut cependant noter que ce taux de mortalité élevé survient lors d'infections avec le VHE1 et n'a pas été observé pour les cas autochtones liés aux VHE3 et VHE4.

Hépatite chronique

On parle d'hépatite E chronique lorsque l'ARN viral dans le sang ou les selles reste positif plus de six mois. L'hépatite E chronique est causée avant tout par le VHE3 et touche exclusivement les patients immunosupprimés [19]. Chez ces personnes, la sérologie est

souvent négative. La plupart des hépatites chroniques ont été décrites après transplantations d'organes, mais on rencontre aussi des cas d'hépatite E chronique chez les patients infectés par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) ou après une chimiothérapie intense [20]. L'atteinte chronique est le plus souvent asymptomatique et l'élévation des transaminases est minimale, mais la progression vers la cirrhose est fréquemment rapide (observée dans 10% des cas après 2 ans).

Atteintes extra-hépatiques

Des atteintes neurologiques liés au VHE, notamment de génotype 3, ont été décrites ces dernières années [21]. La palette clinique est large avec principalement des cas d'amyotrophie neuralgique (syndrome de Parsonage-Turner), de syndrome de Guillain-Barré, de paralysie de Bell, et de myélite transverse aiguë. Des cas de myosite, d'arthrite, de pancréatite, de glomérulonéphrite, de cryoglobulinémie ou encore d'anémie aplastique sont également décrits.

Diagnostic

Sur le plan biologique, on note une élévation des transaminases (ASAT et ALAT) de degré variable selon l'importance de la nécrose hépatocellulaire induite par la réaction immunitaire contre les cellules infectées par le VHE. En cas d'atteinte sévère, un trouble de la fonction hépatocellulaire est également observé (élévation de l'INR et de la bilirubine).

De manière similaire à d'autres formes d'hépatites virales, on assiste à une augmentation progressive de la charge virale pendant la période d'incubation avec apparition d'anticorps (IgM et IgG) dès les premiers symptômes (fig. 2). Les IgM restent positives pour une durée de 3 à 12 mois tandis que les IgG resteront positives pendant des années, voire à vie [22]. Parallèlement, le VHE est également excrété dans le plasma et les

Type de patient		Analyse(s) indiquée(s)
Immunocompétent	→	Sérologie ± PCR ^{1,2}
Immunosupprimé	→	PCR d'emblée

¹ En cas de suspicion clinique élevée, une sérologie négative doit être complétée par une PCR. De même, une PCR est recommandée en cas de sérologie positive douteuse.
² En raison d'un temps de circulation court du VHE, la PCR devrait être effectuée dans les deux semaines qui suivent l'apparition des symptômes.

Figure 3: Algorithme diagnostique face à la suspicion clinique d'une hépatite E.

selles durant la période d'incubation, pendant la phase clinique ainsi que durant une partie de la période de convalescence.

Le diagnostic est donc basé sur la sérologie ainsi que sur la détection d'ARN du VHE par amplification d'acides nucléiques (polymerase chain reaction, PCR) dans le plasma ou les selles. Soulignons une sensibilité et une spécificité sous-optimales des différents tests sérologiques actuels, rendant le diagnostic sérologique du VHE peu robuste [23]. Par ailleurs, la sérologie est également négative chez environ 50% des patients immunosupprimés. Ainsi, elle n'est utile que chez les patients immunocompétents. En cas de forte suspicion clinique, une sérologie négative devra être considérée avec prudence et complétée par une PCR (fig. 3).

Ainsi, la méthode de choix est représentée par la détection d'ARN viral par PCR de préférence dans le sang (plasma, sérum) ou les selles [24]. En raison d'un temps de circulation court du virus au niveau sanguin ainsi que dans les selles, la PCR devrait être effectuée durant les deux premières semaines pendant lesquelles le patient est symptomatique. Elle peut être couplée au séquençage viral permettant de déterminer le génotype et, ainsi, de différencier un virus autochtone d'un virus importé d'une région endémique. Une PCR quantitative et le génotypage ont été développés au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) et sont mis à disposition dans le cadre d'une collaboration entre l'Institut de Microbiologie et le Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie.

Durant les 12 derniers mois, au CHUV, 28 cas d'hépatites E aiguës symptomatiques acquises en Suisse ont été diagnostiqués sur la base d'une PCR positive. Vingt des 28 patients étaient des hommes, le plus souvent âgés de plus de 50 ans, confirmant donc une prépondérance pour des formes plus sévères chez les hommes d'âge moyen ou élevé. Finalement, quatre cas d'hépatites E aiguës de génotype 1 ont été diagnostiqués dans la même période chez des patients retournant de voyages dans des régions endémiques (Fraga M, et al., données non publiées).

Le nombre de demandes de PCR est en constante augmentation ces dernières années avec, parallèlement, un nombre d'échantillons positifs également significa-

tivement à la hausse. Ceci relève certainement d'une sensibilisation croissante du corps médical à ce virus jusqu'à présent sous-estimé.

Prise en charge

Chez le patient immunocompétent, l'infection aiguë par le VHE se résout le plus souvent spontanément. Néanmoins, des formes sévères d'hépatite E aiguës peuvent être observées chez les personnes présentant des facteurs de risque tels qu'une maladie hépatique sous-jacente. Dans certains de ces cas, un traitement à base de ribavirine s'est révélé utile [25].

En cas d'hépatite E chronique chez une personne immunosupprimée, une diminution prudente du traitement immunosuppresseur constitue la prise en charge de première ligne, permettant de restaurer la réponse immunitaire de type cellulaire contre le virus. Une étude rétrospective multicentrique a démontré une élimination du virus dans 32% des cas d'infection chronique après ajustement du traitement immunosuppresseur [26]. La ribavirine constitue un traitement de seconde ligne lorsqu'une diminution de l'immunosuppression n'est pas envisageable ou qu'elle n'amène pas à une élimination virale [27]. Finalement, bien que l'interféron alpha-pégylé s'est montré efficace chez un nombre limité de patients [28], son utilisation est contre-indiquée dans le contexte d'une greffe rénale, pulmonaire ou cardiaque en raison d'un risque élevé de rejet du greffon. Le sofosbuvir, inhibiteur de la polymérase du virus de l'hépatite C, bloque également la répllication virale du VHE *in vitro* et a un effet additif en association avec la ribavirine [29]. Une étude clinique sera nécessaire afin d'évaluer le bénéfice de cette association chez les patients avec une hépatite E chronique.

Prévention et vaccination

En cas de voyage en région endémique, il faut éviter de boire de l'eau non bouillie ainsi que de manger des fruits et des légumes non cuits. En raison des risques de transmission zoonotique, notamment pour les personnes immunosupprimées ou présentant une affection hépatique, il est recommandé d'éviter toute consommation de viandes crues ou de crustacés. La viande de porc ou de gibier doit être cuite suffisamment.

Deux vaccins à l'efficacité prometteuse ont été développés et étudiés en Chine ainsi qu'au Népal. En Chine, les autorités de santé ont validé le vaccin HEV239 ou Hecolin®. Ce vaccin, évalué sur plus de 100 000 volontaires sains vaccinés à 0, 1 et 6 mois, a présenté une excellente tolérance et efficacité, avec persistance d'une protection vaccinale sur une période de 4,5 années [30–32].

Correspondance:
 Prof. Andri Rauch
 Universitätsklinik für
 Infektiologie
 Inselspital – Universitäts-
 spital Bern
 Poliklinik Trakt 2B
 CH-3010 Bern
 andri.rauch[at]insel.ch
 www.infektiologie.insel.ch

Le vaccin n'est pas encore disponible en dehors de la Chine. Il pourrait être discuté chez les personnes immunosupprimées, les cirrhotiques, celles en attente de greffe ou encore les personnes à risque voyageant en zone endémique.

L'essentiel pour la pratique

- L'hépatite E est probablement la première cause d'hépatite aiguë et d'ictère dans le monde.
- VHE1 et 2 sont transmis par voie féco-orale dans les pays en voie de développement, alors que VHE3 et 4 sont transmis principalement par la consommation de viande crue ou insuffisamment cuite dans les pays industrialisés.
- La séroprévalence en Europe varie en fonction des régions.
- En cas d'hépatite aiguë d'origine indéterminée, il faut penser à l'hépatite E même en l'absence de voyage.
- Le diagnostic repose sur la sérologie (anti-HEV IgM et IgG) ainsi que sur l'identification de l'ARN viral par PCR de préférence dans le sang (plasma, sérum) ou les selles.
- Les personnes à risques de complications sont les femmes enceintes, les patients avec hépatopathie sous-jacente ainsi que les immunosupprimés.
- L'hépatite E aiguë est spontanément résolutive dans la plupart des cas, mais elle peut être accompagnée de manifestations extra-hépatiques (notamment neurologiques) et le VHE3 peut évoluer en une forme chronique chez les personnes immunosupprimées.
- Le traitement de l'hépatite E chronique consiste en une diminution de l'immunosuppression avec, selon les cas, une thérapie à base de ribavirine.

Conclusions et perspectives

En Suisse la séroprévalence de l'hépatite E est non négligeable et le nombre de cas diagnostiqués est en hausse. En cas d'hépatite aiguë d'origine indéterminée, il faut penser à une hépatite E même en l'absence de voyage à l'étranger. Les personnes à risques de développer des complications sont les personnes avec une hépatopathie sous-jacente, les patients immunosupprimés ainsi que les femmes enceintes. Chez les personnes immunosupprimées, la maladie peut également prendre une forme chronique. Le diagnostic se fait par sérologie et/ou par PCR. L'hépatite E aiguë est spontanément résolutive dans la plupart des cas, alors que le traitement de l'hépatite E chronique consiste principalement en une diminution de l'immunosuppression et/ou la ribavirine. Le dépistage systématique des produits sanguins destinés à la transfusion de patients à risque ainsi que la vaccination de ces personnes devraient être discutés.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Photo de couverture

Virus de l'hépatite E, cliché pris au microscope électronique.
© Centers for Disease Control and Prevention, CDC

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Références

- 1 Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1237–44.
- 2 Schnegg A, Burgisser P, Andre C, Kenfak-Foguena A, Canellini G, Moradpour D, et al. An analysis of the benefit of using HEV genotype 3 antigens in detecting anti-HEV IgG in a European population. *PLoS One*. 2013;8(5):e62980.
- 3 Debing Y, Moradpour D, Neyts J, Gouttenoire J. Update on hepatitis E virology: implications for clinical practice. *J Hepatol*, in press (epub March 7, 2016; PMID 26966047).
- 4 Smith DB, Simmonds P. Members of the International Committee on the Taxonomy of Viruses Hepeviridae Study G. Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol*. 2015;96(Pt 5):1191–2.
- 5 Pavio N, Meng XJ, Doceul V. Zoonotic origin of hepatitis E. *Curr Opin Virol*. 2015;10:34–41.
- 6 Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379(9835):2477–88.
- 7 Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol*. 2008;48(3):494–503.
- 8 Park SB. Hepatitis E vaccine debuts. *Nature*. 2012;491(7422):21–2.
- 9 Lapa D, Capobianchi MR, Garbuglia AR. Epidemiology of Hepatitis E Virus in European Countries. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):25711–43.
- 10 Pavio N, Merbah T, Thebault A. Frequent hepatitis E virus contamination in food containing raw pork liver, France. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(11):1925–7.
- 11 Burri C, Vial F, Ryser-Degiorgis MP, Schwärmer H, Darling K, Reist M, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus in domestic pigs and wild boars in Switzerland. *Zoonoses Public Health*. 2014;61(8):537–44.
- 12 Crossan C, Baker PJ, Craft J, Takeuchi Y, Dalton HR, Scobie L. Hepatitis E virus genotype 3 in shellfish, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(12):2085–7.
- 13 Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet*. 1995;345(8956):1025–6.
- 14 Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet*. 2014;384(9956):1766–73.
- 15 Dalton HR, Bendall RP, Rashid M, Ellis V, Ali R, Ramnarace R, et al. Host risk factors and autochthonous hepatitis E infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(12):1200–5.
- 16 Said B, Ijaz S, Kafatos G, Booth L, Thomas HL, Walsh A, et al. Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(11):1738–44.
- 17 Dalton HR, Stableforth W, Thurairajah P, Hazeldine S, Remnarace R, Usama W, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(8):784–90.
- 18 Krain LJ, Atwell JE, Nelson KE, Labrique AB. Fetal and neonatal health consequences of vertically transmitted hepatitis E virus infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(2):365–70.
- 19 Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Peron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2008;358(8):811–7.
- 20 Kenfak-Foguena A, Schoni-Affolter F, Burgisser P, Witteck A, Darling KE, Kovari H, et al. Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(6):1074–8.
- 21 Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ, McLean BN, Cintas P, Bendall RP, et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol*. 2015.
- 22 Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res*. 2011;161(1):84–92.
- 23 Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton H. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol*. 2010;82(5):799–805.
- 24 Jothikumar N, Cromeans TL, Robertson BH, Meng XJ, Hill VR. A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus. *J Virol Methods*. 2006;131(1):65–71.
- 25 Peron JM, Abravanel F, Guillaume M, Gerolami R, Nana J, Anty R, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015.
- 26 Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1481–9.
- 27 Kamar N, Izopet J, Tripson S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1111–20.
- 28 Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(5):e30–3.
- 29 Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, Rice CM, Neyts J, Moradpour D, et al. Sofosbuvir inhibits hepatitis E virus replication in vitro and results in an additive effect when combined with ribavirin. *Gastroenterology*. 2016;150(1):82–5 e4.
- 30 Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen MP, Jr., Thapa GB, Thapa N, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 2007;356(9):895–903.
- 31 Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, 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(9744):895–902.
- 32 Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, Wu T, Hu YM, Wang ZZ, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 2015;372(10):914–22.
- 33 Hiroz P, Gouttenoire J, Dao Thi VL, Sahli R, Telenti A, Moradpour D, et al. [An update on hepatitis E]. *Rev Med Suisse*. 2013;9(396):1594, 1596–8.