



Vaccinations :
Convergences et divergences Nord-Sud
Institut Pasteur, 14 novembre 2018

Nouveaux vaccins et nouveaux protocoles vaccinaux

Vaccination contre l'hépatite E

Yves Buisson

L'hépatite E : un problème mondial

1^{ère} cause d'hépatite virale aiguë dans le monde

▶ chaque année > 20 millions de cas dont :

→ 3,3 millions de cas symptomatiques

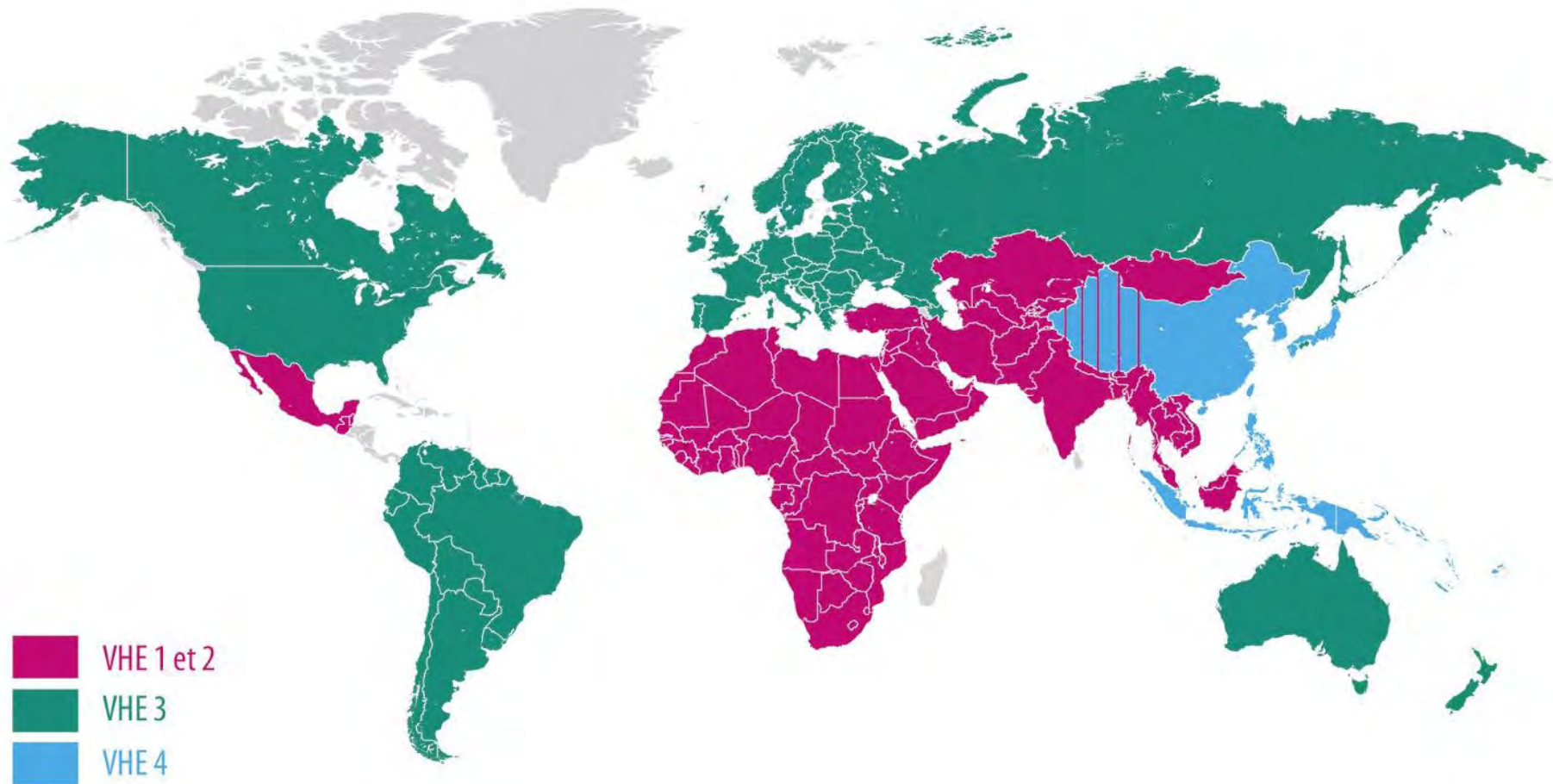
→ 44 000 décès en 2015

→ 3 000 morts à la naissance

Virus de l'hépatite E (VHE) : 4 génotypes

génotypes 1 et 2 → endémo-épidémiques

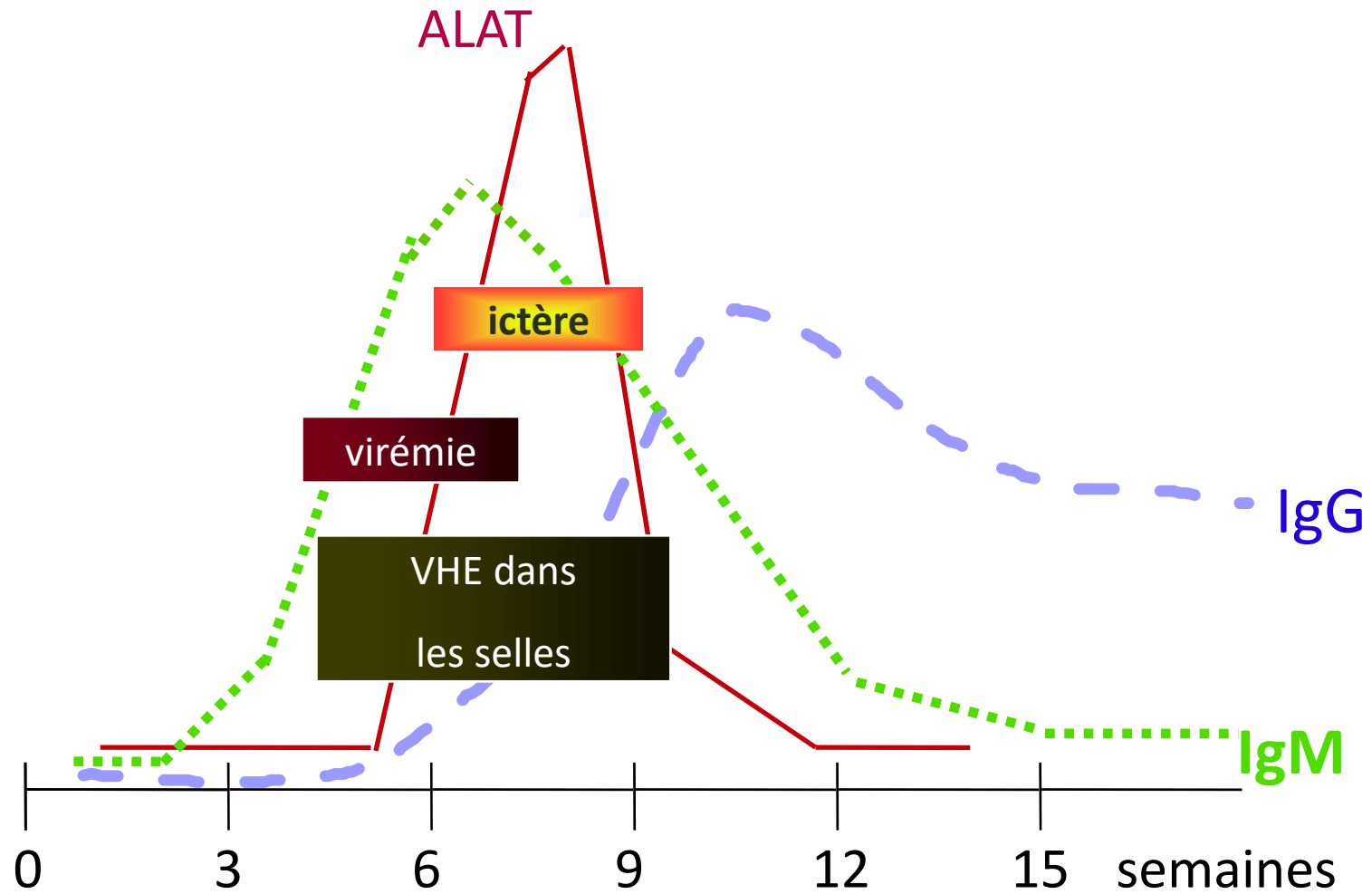
génotypes 3 et 4 → endémo-sporadiques



Particularités épidémiologiques et cliniques de l'infection VHE en fonction des génotypes

Caractéristiques	SUD	NORD
Génotypes	1 et 2	3 et 4
Distribution géographique	pays en développement	3 : pays développés 4 : Chine, Ext-Orient
Sources de contamination	féco-orale, eau de boisson	aliments d'origine animale (porc)
Transmission interhumaine	rare (mère-enfant)	exceptionnelle (transfusionnelle)
Formes asymptomatiques	25 - 50%	> 90%
Age	15 - 35 ans	> 50 ans
Sexe ratio (M/F)	2 / 1	> 3 / 1
Mortalité au cours de la grossesse	10 – 30% (génotype 1)	non rapportée
Évolution chronique	non rapportée	patients immunodéprimés
Atteintes extra-hépatiques	rares (génotype 1)	neuro, rénales, hémato, pancréas (génotype 3)
Prévention	hygiène, assainissement	contrôle des aliments

Histoire naturelle de l'infection par le VHE

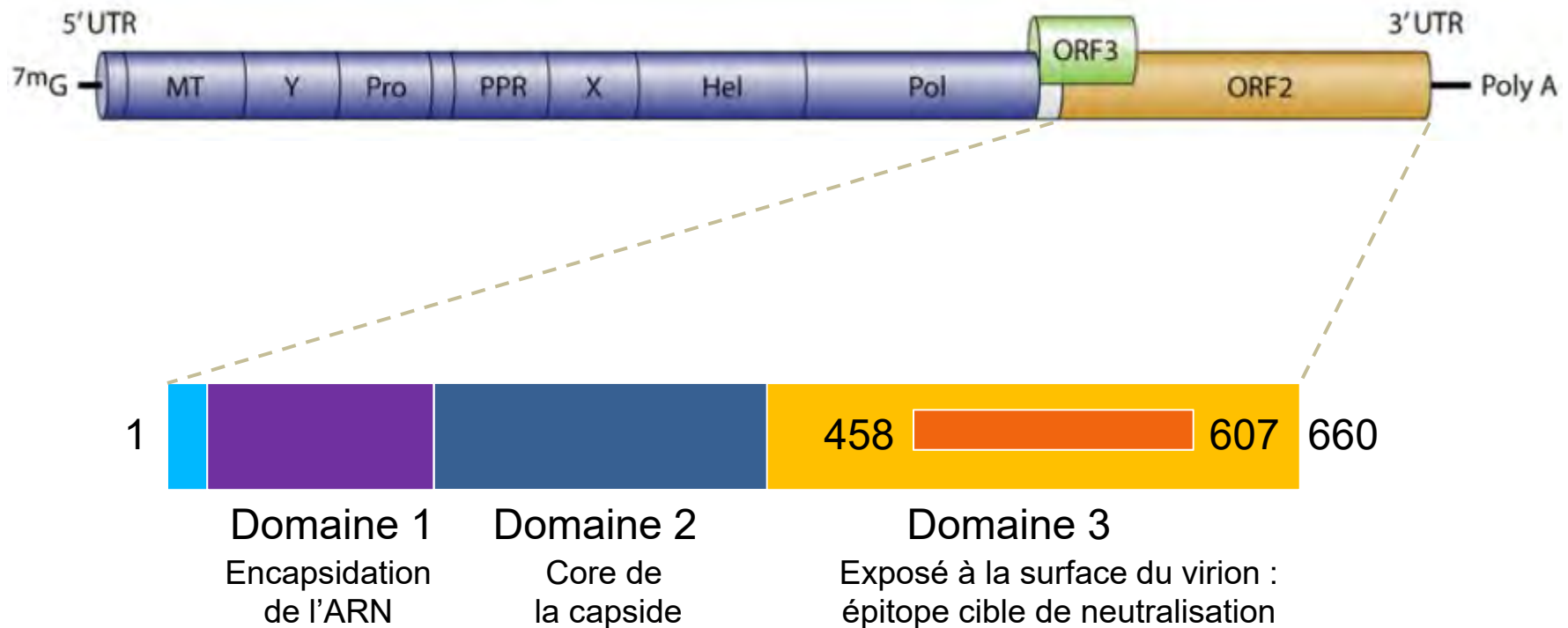


Immunité acquise après infection par le virus de l'hépatite E

- Persistance IgG anti-VHE après infection (1 à 14 ans)
 - ⇒ protection contre les infections ultérieures pendant une durée incertaine (pas toute la vie)
- Essais d'immunisation sur macaques (Tsarev SA, *PNAS* 1994)
 - transferts passifs ⇒ protection partielle à totale
 - immunisation active avec protéine de capsidie recombinante ⇒ protection totale
- Titres protecteurs = 20 unités Walter Reed / mL
ou 2,5 unités OMS / mL
 - proches du seuil de certains tests commerciaux
 - peuvent ne pas être détectés de manière faible

Développement de vaccins contre le VHE

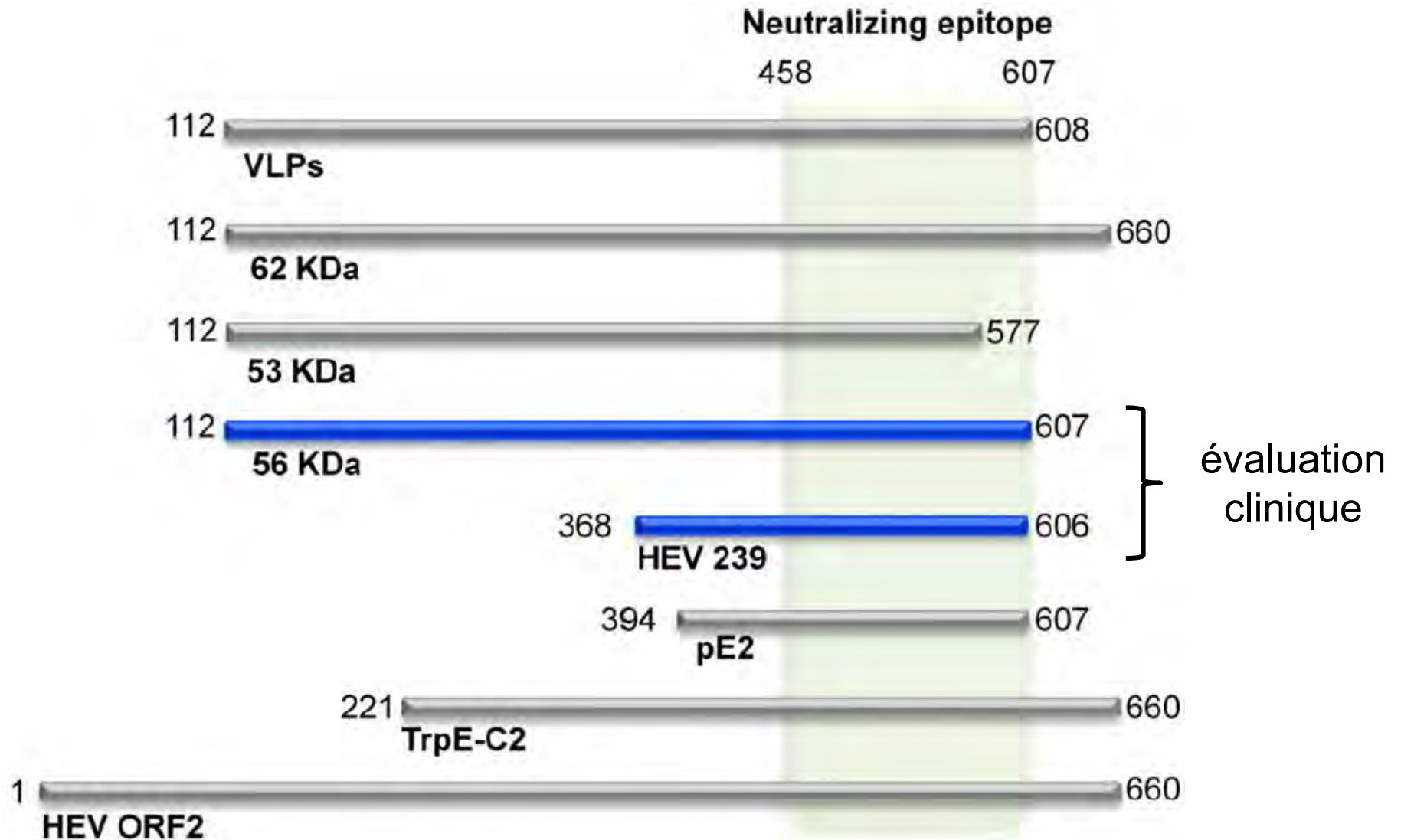
- 4 génotypes, 1 seul sérotype
mais culture difficile ⇒ pas de vaccin entier inactivé ou atténué



- ORF2 code la protéine de capside : 72 kDa, 660 a-a
 - 3 domaines structuraux
 - épitope [458-607] : fixation au récepteur cellulaire

Tentatives d'expression des protéines de capside recombinantes

Kamili, *Virus Research* 2011

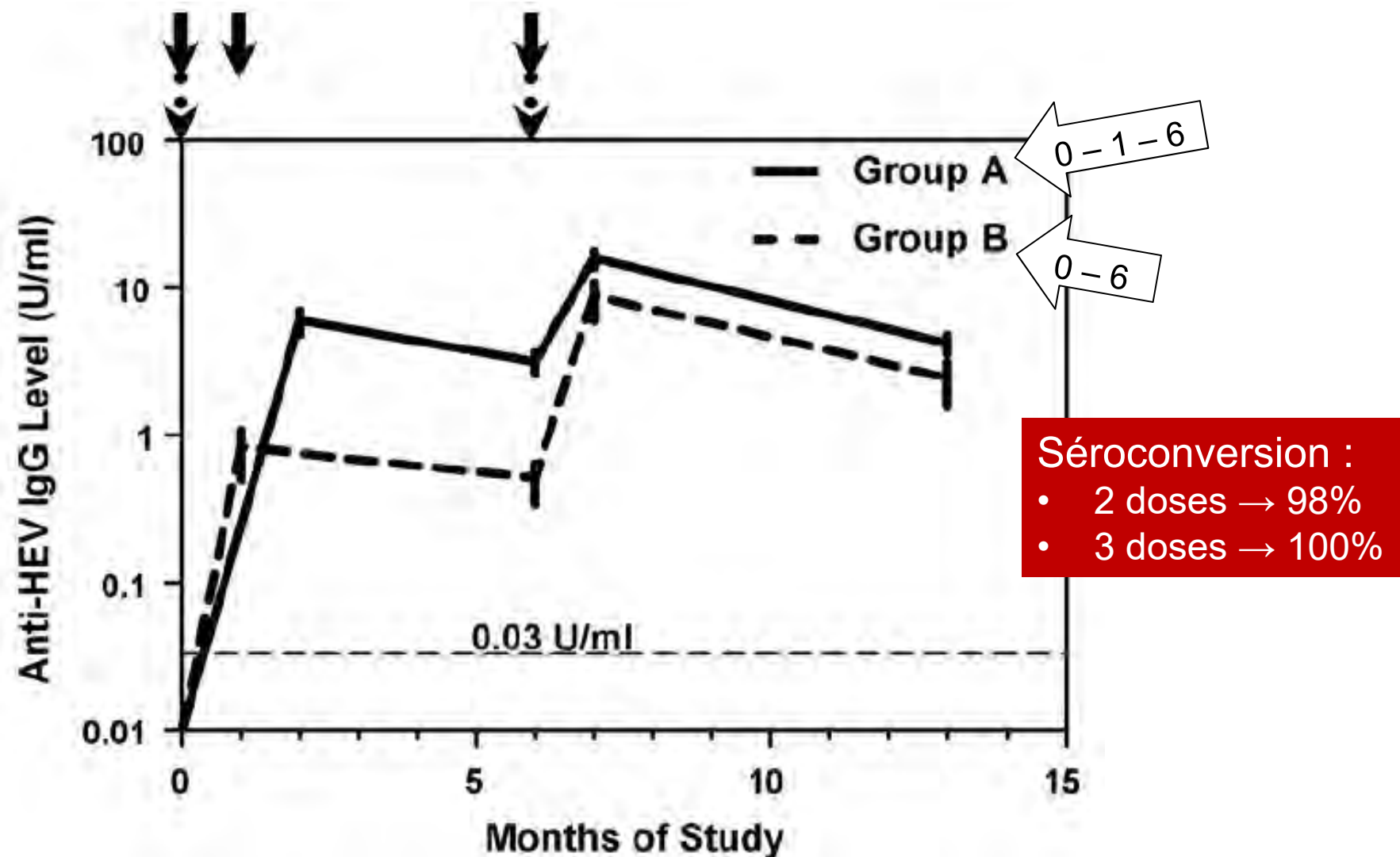


Vaccins anti-VHE en phase II/III

Vaccins recombinants	rHEV	HEV 239 – Hecolin®
Firme	GlaxoSmithKline	Xiamen Innovax Biotech
Nature	protéine de 56 kDa	protéine 26 kDa
Origine	souche VHE Pakistan (génotype 1)	souche VHE chinoise (génotype 1)
Système d'expression	Baculovirus	<i>Escherichia coli</i> (pseudo-particules virales)
Composition	20 µg d'antigène + 0,5 mg Al(OH) ₃ dans 0,5 ml de tampon salin	30 µg d'antigène + 0,8 mg Al(OH) ₃ dans 0,5 ml de tampon salin
Schéma vaccinal (3 doses)	M0, M1, M6-12	M0, M1, M6
Essais cliniques	essai phase II contre placebo au Népal sur 2000 adultes de 18-45 ans ▶ efficacité = 95,5% à 2 ans	essai phase III contre placebo en Chine sur 122.604 adultes de 16–65 ans ▶ efficacité = 100% à 13 mois, 86,8% à 54 mois
Commercialisation	pas de développement commercial	homologué en Chine en 2011, disponible en 2012

Immunogénicité du vaccin HEV 239 → 1 an

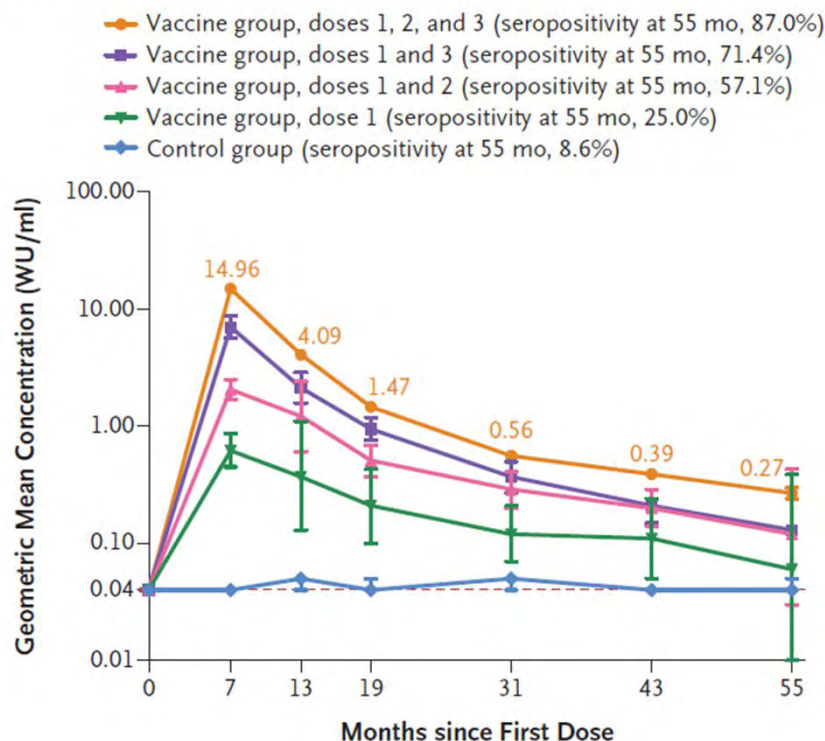
(Zhang, *Vaccine* 2009)



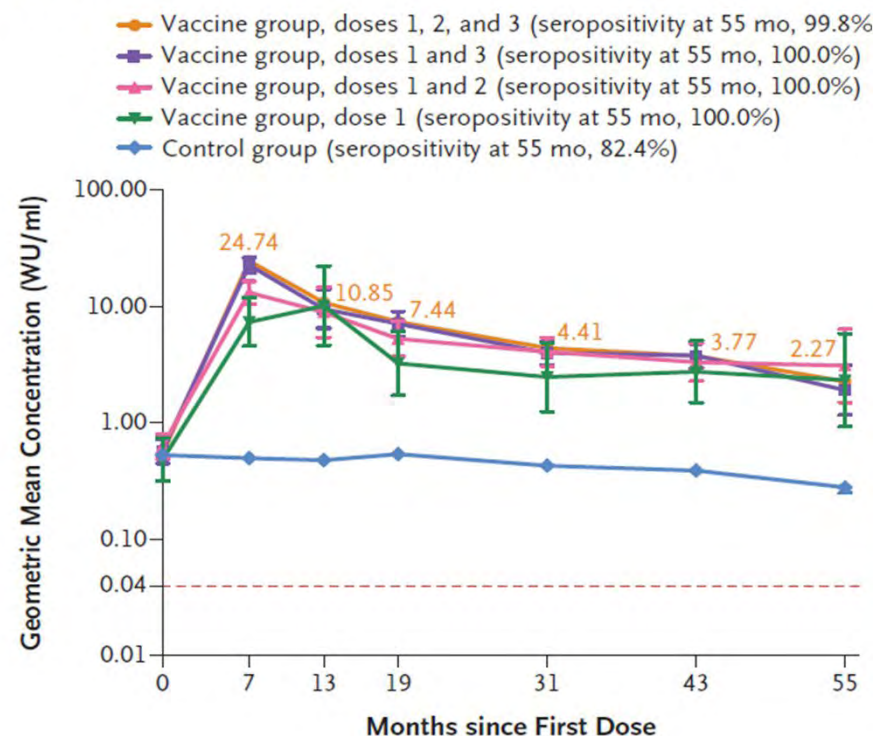
Durée de la protection par le vaccin rHEV

(Zhang J, *N Engl J Med* 2015)

Participants Who Were Seronegative at Baseline



Participants Who Were Seropositive at Baseline



- ▶ protection jusqu'à 4,5 ans
- ▶ mais questions encore sans réponse :
 - protection à long terme ? (modélisation → ≥ 8 ans)
 - nécessité de rappels ?

Effacité et tolérance du vaccin HEV 239

➤ **Adultes porteurs sains de l'Ag HBs :**

→ 406 sujets AgHBs+ : immunogénicité et tolérance semblables à la population générale (Wu T, *Hum Vaccin Immunother* 2013)

➤ **Femmes enceintes :**

→ 37 vaccinées pas inadvertance : pas d'événement indésirable grave
→ autant de réactions indésirables que chez les femmes non enceintes appariées (Wu T, *Hepatology* 2012)

▶ **mais questions toujours sans réponse :**

- enfants, personnes âgées, immunodéprimées
- patients transplantés (greffe d'organe solide)
- patients porteurs d'une affection chronique du foie
- efficacité sur les génotypes ≠ 4

Cibles de la vaccination contre l'hépatite E

1- au SUD

➤ personnes à risque

- femmes enceintes + femmes en âge de procréer
- enfants < 2 ans et personnes âgées

➤ contexte épidémique

- efficacité vaccinale après 2 doses $\approx 100\%$ < 1 mois

2 – au NORD

➤ personnes à risque

- voyageurs en région endémique
- volontaires des missions humanitaires
- personnes immunodéprimées, en attente de greffe
- patients atteints d'hépatopathie chronique

Position de l'OMS

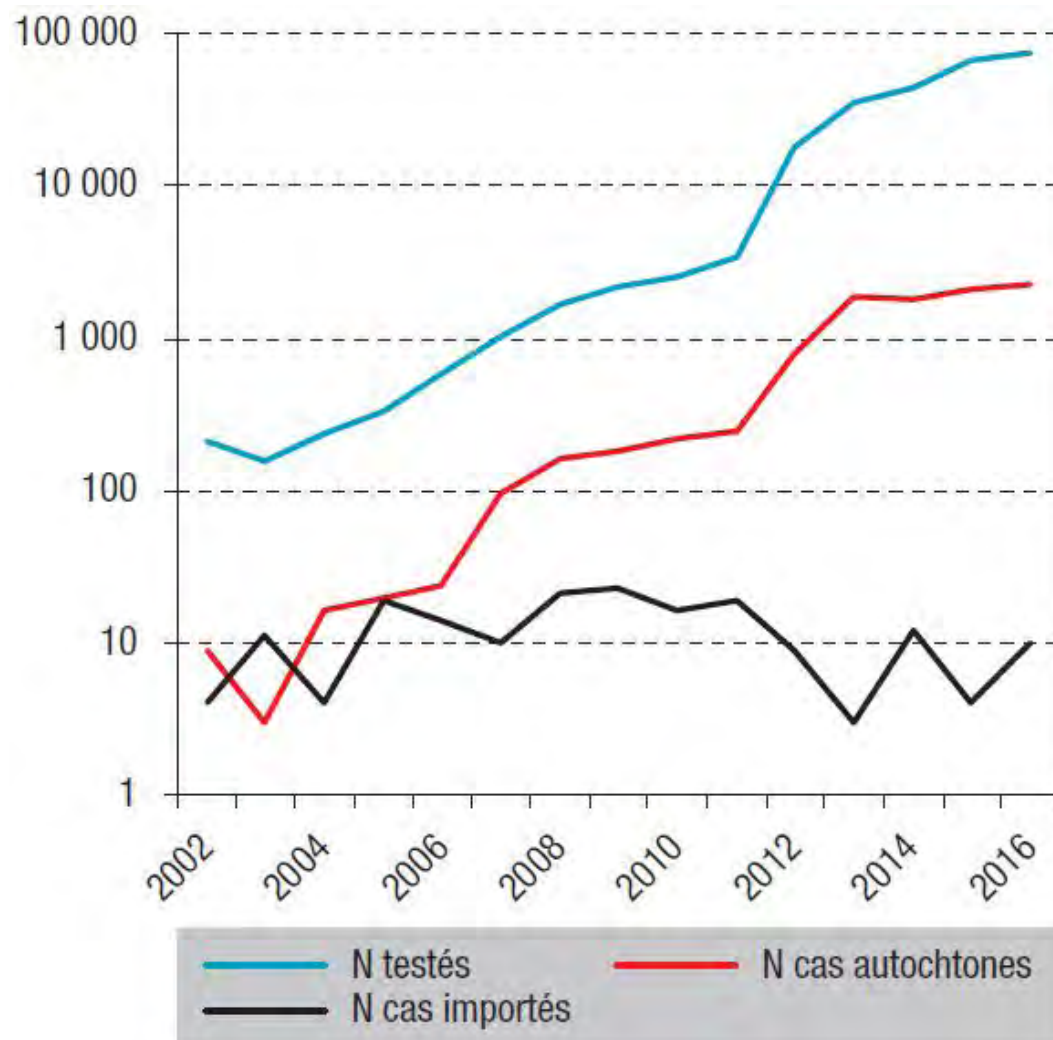
- **Avis du Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS, juin 2014) :**
 - 1 seul vaccin homologué contre l'hépatite E (HEV 239 - Hecolin®)
 - efficacité prouvée chez les sujets sains de 16 à 65 ans
 - mais données insuffisantes pour son introduction dans les programmes nationaux

- **Études complémentaires nécessaires :**
 - protection contre les génotypes 1, 2 et 3
 - efficacité et innocuité chez :
 - femmes enceintes, enfants < 16 ans, voyageurs
 - personnes atteintes d'une affection chronique du foie
 - patients en attente de transplantation
 - inoculation par voies SC ou ID, schémas accélérés (M0, M1, M2)


- **Utilisation possible du vaccin Hecolin® :**
 - dans certaines conditions : contexte épidémique (femmes enceintes)
 - pour certains groupes exposés : voyageurs, agents de santé humanitaires

Nombre annuel de cas d'hépatite E déclarés en France métropolitaine 2002 – 2016

(CNR des virus des hépatites à transmission entérique)



Conclusions

- ❑ **Hépatite E = 1^{ère} cause mondiale d'hépatite virale aiguë**
- ❑ **Le développement d'un vaccin pan-génotypique efficace est réalisable**
- ❑ **On peut vacciner contre le VHE : les Chinois le font...**
- ❑ **Essais cliniques complémentaires nécessaires**
pour obtenir la pré-qualification du vaccin Hecolin® par l'OMS
⇒ investissements importants
- ❑  **des cas autochtones liés au génotype 3 du VHE dans les pays industrialisés**
⇒ devraient favoriser le développement de vaccins,
acceptables au Nord comme au Sud