

# Hépatite B

Mise à jour de la fiche  
12/2018

## Agent pathogène

### Descriptif de l'agent pathogène

**Nom :**

Virus de l'hépatite B

**Synonyme(s) :**

VHB

**Type d'agent**

Virus

**Groupe(s) de classement**

■ 3

**Descriptif de l'agent :**

Virus enveloppé à ADN de la famille des *Hepadnaviridae* dont l'enveloppe lipoprotéique exprime l'antigène de surface du VHB (AgHBs). Il se répartit en 8 génotypes principaux (A à H) de répartition géographique différente : les génotypes A, D et E prédominent en Europe.

### Réservoir et principales sources d'infection

**Type de réservoir**

■ Homme

Strictement humain (les chimpanzés sont infectables).

**Principale(s) source(s) :**

Chez un sujet infecté, le virus est présent dans la plupart des liquides biologiques : jusqu'à  $10^{12}$  virions/mL dans le sang, jusqu'à  $10^7$  virions/mL dans le sperme et les sécrétions vaginales.

**Vecteur :**

Pas de vecteur

### Viabilité et infectiosité

**Viabilité, résistance physico-chimique :**

À l'extérieur de l'hôte, le VHB survit sur les surfaces au moins 7 jours à température ambiante.

Désinfectants : le VHB est inactivé par l'hypochlorite de Na (5 000 ppm de chlore disponible), l'éthanol à 70 %, les composés d'ammonium quaternaire, le glutaraldéhyde à 2 % et le formaldéhyde.

Inactivation par des moyens physiques : il est détruit à une température supérieure ou égale à 60°C pendant 10 heures ( 1 ).

**Infectiosité :**

Dose infectieuse inconnue.

## Données épidémiologiques

### Population générale

Virus répandu dans le monde entier avec des zones d'endémicité variable : en 2015, l'OMS estimait à 257 millions le nombre de personnes infectées par le VHB ; elles constituent un important réservoir. Même si la couverture vaccinale des enfants a atteint dans le monde 84 %, on estimait à 1,75 million le nombre de nouvelles infections en 2015. C'est la première cause de carcinome hépatocellulaire. Chaque année, environ 900 000 personnes meurent des complications de l'hépatite B, dont plus de 1 300 en France ( 2, 3 ).

Prévalence de l'infection à VHB dans la population générale : < 2 % en Amérique du Nord et Europe de l'Ouest et du Nord (en France, estimée en 2004 à 0,65 % de la population adulte, soit environ 300 000 personnes infectées), entre 6 et 8 % dans la région Pacifique Ouest et en Afrique ( 2 ).

En France, en 2010, le nombre total de nouvelles infections par le VHB (symptomatiques et asymptomatiques) a été estimé à 2 324, soit une incidence de 3,6 / 100 000 habitants ( 3 ). En 2013, l'incidence des hépatites B aiguës a été évaluée à 0,44/100 000, soit 291 cas diagnostiqués ( 4 ). Le taux de positivité de l'Ag HbS dans les CDAG (centre de dépistage anonyme et gratuit) entre 2013 et 2015 était en moyenne de 0,91 %, maximum dans les DOM : 1,66 % et en Île-de-France : 1,16 %.

L'infection par le virus delta (VHD) qui ne peut se développer qu'en présence du virus B est présente chez 2 à 5 % des porteurs chroniques de l'antigène HBS et doit être systématiquement recherchée.

### Milieu professionnel

En 2000, l'OMS a estimé à 66 000 le nombre d'infections par le VHB qui ont pu survenir dans le monde chez des personnels de santé suite à une exposition percutanée (AES ou accident d'exposition au sang), représentant environ 39 % de l'ensemble des infections par le VHB dans cette population ( 5).

En France : dans les années 1970, plus de 700 cas d'hépatites virales reconnus en maladie professionnelle par an (tableau n°45<sup>1</sup> du Régime Général (RG)) ; entre 2002 et 2004, sur 109 cas reconnus, seuls 15 étaient des hépatites B dont 5 hépatites aiguës. En 2014, on ne recensait plus que 3 cas d'hépatite chronique B et aucun cas en 2016.

Aucune séroconversion après AES n'a été rapportée en France depuis 2005 (date de début de la surveillance) au 30/06/2012 ( 6).

Quant au risque de transmission de soignant infecté par le VHB à patient lors d'actes invasifs, plus de 50 épisodes de transmission d'un soignant à plusieurs patients ont été publiés dans la littérature ( 7).

<sup>1</sup> <http://www.inrs-mp.fr/mp/cgi-bin/mppage.pl?state=5&acc=5&rgm=2&doc=115>

#### En laboratoire :

Les revues anciennes de la littérature montrent que l'hépatite B était une des pathologies les plus fréquentes en laboratoire ( 8). De nombreux cas par inoculation notamment survenus en laboratoires d'analyses médicales étaient encore décrits dans les années 80-90. Ils ont ensuite spectaculairement diminué grâce à la vaccination ( 9).

## Pathologie

### Nom de la maladie

Hépatite B

#### Synonyme(s) :

Infection à VHB

### Transmission

#### Mode de transmission :

##### 3 principaux modes de transmission :

###### 1 | Transmission sanguine :

- suite à un AES : après exposition professionnelle au VHB par piqûre, le taux de transmission après AES varie de 6 à 30 % en fonction du niveau de répllication virale. Le taux de transmission est environ 10 fois plus faible après exposition sur muqueuse ou sur peau lésée. De rares cas de transmission du VHB par morsure ont été documentés ;
- par partage de matériel d'injection chez les usagers de drogues IV ;
- par transfusion : voie qui est devenue exceptionnelle en France avec un risque résiduel estimé à 1/4 100 000 dons de 2014 à 2016 ( 10).

###### 2 | Transmission sexuelle : voie de transmission la plus fréquente en population générale en France.

3 | Transmission verticale (mère-enfant) : survient lors de l'accouchement et varie de 25 à 90 % en fonction du niveau de répllication virale chez la mère. Le taux de transmission est fortement diminué en cas de sérovaccination à la naissance et quasi nul si la mère est traitée efficacement par analogues nucléos(t)idiques pendant le dernier trimestre de la grossesse.

#### Période de contagiosité :

La contagiosité est maximale entre 1 et 3 mois après l'exposition et persiste en théorie tant que l'ADN du VHB est détectable dans le sang.

### La maladie

#### Incubation :

De 24 à 180 jours (avec une moyenne de 60 à 90 jours), avec apparition de l'AgHBs en moyenne 2 semaines après l'exposition.

#### Clinique :

##### Hépatite aiguë :

- soit asymptomatique (> 60 %) avec modifications biologiques du bilan hépatique.
- soit symptomatique (< 40 %) avec cytolysse (ictère des conjonctives et des muqueuses, asthénie...), de gravité variable pouvant aller jusqu'à l'hépatite fulminante (entre 0,1 et 1 % des hépatites aiguës symptomatiques).

**Hépatite chronique :** Le portage chronique du VHB est défini biologiquement par la persistance de l'AgHBs plus de 6 mois après l'infection aiguë. Le risque de passage à la chronicité est variable selon l'âge et le mode de contamination (2 à 10 % des cas après contamination sexuelle chez l'adulte mais 90 % des cas chez les nouveau-nés et dans 30-50 % des cas chez les enfants de 1-5 ans). L'hépatite chronique évolue selon plusieurs phases : immunotolérance (généralement asymptomatique), immunoélimination (qui cause les lésions d'hépatite chronique), portage inactif (asymptomatique, sauf si une cirrhose existe).

Les personnes ayant une hépatite chronique ont 15 à 25 % de risque de décès lié aux complications (cirrhose et/ou hépatocarcinome).

Une infection aiguë ou chronique par le VHB peut se compliquer respectivement d'une co-infection ou d'une surinfection par le virus de l'hépatite delta (VHD).

#### Diagnostic :

Les marqueurs sérologiques suivants doivent être systématiquement recherchés devant une suspicion d'hépatite virale B : AgHBs, anticorps anti-HBc (totaux ou IgM) et anticorps anti-HBs ( 11).

**Hépatite aiguë :** Une hépatite aiguë B est suspectée lorsque les marqueurs sérologiques suivants sont présents : Ag HBs, anticorps anti-HBc de type IgM, habituellement associés à des anomalies du bilan hépatique caractérisées par une augmentation des transaminases ALAT.

**Hépatite chronique :** Une hépatite chronique est suspectée lorsque l'AgHBs est présent sur deux prélèvements distants d'au moins 6 mois, avec des anticorps anti-HBc totaux, associés ou non à des anomalies cliniques et/ou biologiques (perturbation du bilan hépatique avec des ALAT élevées, fluctuantes ou normales).

La prise en charge thérapeutique d'une hépatite chronique B repose sur 3 critères qui doivent être évalués devant toute nouvelle découverte d'hépatite chronique B :

- niveau de réplication virale évalué par la quantification de l'ADN du VHB à l'aide d'une méthode de biologie moléculaire sensible en temps réel avec une expression des résultats en unités internationales par millilitre (UI/mL).
- activité sérique des ALAT.
- évaluation de la sévérité de la maladie hépatique : l'histologie hépatique permet de préciser le degré d'activité de l'hépatite et l'importance de la fibrose. Le score METAVIR évalue séparément l'activité inflammatoire (A0 à A3) et la fibrose (F0, fibrose absente ou minime à F4 cirrhose). La biopsie hépatique, examen de référence, n'est plus pratiquée (méthode invasive), car elle a laissé la place aux méthodes non invasives : élastométrie hépatique (FibroScan®) mesurant l'élasticité du foie qui n'a pas été validée dans l'hépatite B mais est utilisée et les tests sanguins (FibroTest®, FibroMètre®).

#### Traitement :

Deux classes de molécules antivirales sont autorisées en France pour le traitement de l'hépatite chronique B :

- les cytokines : l'interféron alpha 2a pégylé, injectable par voie sous-cutanée pendant une période limitée (1 an généralement), mais de moins en moins utilisé en France ;
- les analogues nucléos(t)idiques, antiviraux qui ciblent la protéine responsable de la réplication du génome viral, l'ADN polymérase. Les molécules utilisées en première intention sont l'entécavir ou le ténofovir. Les traitements par analogues nucléos(t)idiques doivent être généralement poursuivis à vie.

Un patient est éligible à un traitement en l'absence de contre-indication et lorsque la charge virale (ADN du VHB) est supérieure à 2 000 UI/mL et/ou l'activité des ALAT supérieure à la limite supérieure de la normale et que l'atteinte hépatique montre une activité de modérée à sévère (score METAVIR A ≥ A2) et/ou une fibrose au moins modérée (score METAVIR ≥ F2) ou si la charge virale est très élevée, quelle que soit l'importance de la fibrose ( 12).

## Populations à risque particulier

#### Terrain à risque accru d'acquisition :

Usagers de drogues par voie injectable ou nasale, homosexuels et hétérosexuels multipartenaires, voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie, personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives, entourage familial ou partenaire sexuel d'un sujet infecté par le VHB, hémodialysés...

#### Terrain à risque accru de forme grave :

Consommation d'alcool, co-infection par le VHC et le VIH ou sujet ayant une hépatopathie chronique d'autre cause.

#### Cas particulier de la grossesse :

Risque de transmission mère-enfant au moment de l'accouchement.

## Immunité et prévention vaccinale

### Immunité naturelle

Caractérisée par la présence d'anticorps anti-HBs et d'anticorps anti-HBc.

### Prévention vaccinale

**Vaccin disponible** \_\_\_\_\_ oui

Vaccins constitués d'une suspension inactivée et purifiée d'AgHBs obtenue par génie génétique.

**Consultez le calendrier vaccinal 2023 <sup>2</sup>**

<sup>2</sup> <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

#### Immunité vaccinale :

Efficacité ≥ 95 % (immunité acquise après primovaccination complète si anticorps anti-HBs ≥ 10 mUI/ml, seuil défini par l'OMS). Les anticorps anti-HBs sont des anticorps neutralisants protecteurs mais leur titre peut diminuer au cours du temps, voire devenir indétectable (à distance de la vaccination). Leur disparition ne signe pas une absence de protection, qui persiste du fait d'une immunité cellulaire de type mémoire (en absence d'immunosuppression).

Certains sujets (5-10 %) sont dits non répondeurs à la vaccination (titre post-vaccinal d'anticorps anti-HBs < 10 mUI/mL mesuré 4 à 8 semaines après la 3<sup>ème</sup> dose) malgré un schéma vaccinal standard correctement réalisé chez les personnes immunocompétentes et des doses additionnelles (jusqu'à 3).

Les facteurs de moindre réponse à la vaccination sont : l'âge et le sexe (> 30 ans chez l'homme et > 40 ans chez la femme), le surpoids, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, les allèles HLA de classe II DRB1 et DQR1 ou l'existence d'une co-morbidité : diabète, insuffisance rénale, cirrhose, déficit immunitaire...

## Que faire en cas d'exposition ?

R1, R2

## Définition d'un sujet exposé

Victime d'un accident d'exposition au sang (AES) : contact accidentel avec du sang ou un liquide biologique potentiellement contaminant, suite à une effraction cutanée (piqûre, coupure, égratignure...) ou une projection sur une muqueuse (conjonctive, bouche...) ou sur une peau lésée (dermatose, plaie...).

#### Principales professions concernées :

Personnels de santé, personnels de laboratoires qui manipulent des prélèvements sanguins, plus rarement : personnes susceptibles d'être en contact avec des objets piquants ou tranchants, traînants, souillés par du sang (par exemple : les secouristes, les gardiens de prison, les personnels de la filière déchets, les policiers, les tatoueurs...).

### Conduite à tenir immédiate

- En cas d'effraction cutanée ou de projection sur la peau :
  - 1 | Nettoyer à l'eau et au savon puis rincer abondamment.
  - 2 | Compléter par une désinfection locale : de préférence avec un produit chloré : hypochlorite de sodium (eau de Javel à 2,6 % de chlore actif diluée au 1/5<sup>e</sup> ou solution de Dakin) ; laisser agir au moins 5 minutes.
- En cas de projection sur une muqueuse (œil, bouche...) : rincer abondamment avec de l'eau ou du sérum physiologique ou, à défaut, à l'eau courante pendant au moins 5 minutes.

### Evaluation du risque

#### Selon les caractéristiques de la source et le type d'exposition

Statut vis-à-vis du VHB du cas source :

- Ag HBs positif = **risque de 6 à 30 % en fonction du niveau de répllication virale (ADN du VHB)**
- Ag HBs inconnu = **risque possible**
- Ag HBs négatif et ADN du VHB indétectable = **risque nul**

Produit biologique en cause :

- sang, liquide biologique avec du sang = **risque prouvé**
- sperme, sécrétions vaginales = **risque possible**
- urines et selles non sanglantes, salive = **risque nul**

Type d'exposition :

- percutanée (profondeur de la blessure, volume de l'inoculum) = **risque de 6 à 30 %**
- contact muqueux ou peau lésée = **risque connu, non quantifié**
- morsure = **si contact sang à sang**

#### Selon les caractéristiques du sujet exposé

Statut immunitaire vis-à-vis du VHB (13)

Sujet immunisé :

- antécédent d'hépatite B (Ac anti-HBs+ Ac anti-HBc+ en l'absence d'ADN du VHB détectable)
- vacciné et répondeur (si vaccination complète : Ac anti-HBs  $\geq$  10 mUI/ml ; si nombre de doses reçues inconnu : Ac anti-HBs > 100 mUI/ml) = **risque nul**

Sujet non immunisé :

- non vacciné
- vacciné et non répondeur = **évaluation du risque/source**

Le port d'une protection (gants, lunettes...) diminue le risque de transmission

### Prise en charge du sujet exposé

#### Mesures prophylactiques

Uniquement si le sujet source est Ag HBs positif ou inconnu, et que le sujet exposé est non immunisé : dans les 72 heures, immunoglobulines spécifiques 500 UI en IM (bénéficie de l'AMM mais réservé à un usage hospitalier) associées, pour les non ou incomplètement vaccinés, à une injection de vaccin en un autre site (on poursuivra le schéma vaccinal pour les non vaccinés). L'usage des immunoglobulines seules est indiqué chez une personne non répondeuse à la vaccination.

Les antiviraux, inhibiteurs de l'ADN polymérase, tel le ténofovir, sont efficaces en prévention de l'infection par le VHB en post exposition (PPE) : plusieurs publications montrent une diminution des contaminations par le VHB dans le suivi de patients infectés par le VIH et recevant des antiretroviraux incluant des anti-VHB.

L'administration d'immunoglobulines n'est pas nécessaire si la personne source ne présente pas de virémie VHB positive (ADN plasmatique indétectable) et que le ténofovir est prescrit dans le cadre d'un TPE ant VIH (R1).

### Suivi médical

Il n'y a le plus souvent aucun suivi nécessaire après une exposition au sang, quel que soit le statut du patient source, car la plupart des personnels de santé sont vaccinés et répondeurs à la vaccination.

Si le sujet source est Ag HBs + ou inconnu :

- aucun suivi si le sujet exposé est vacciné et immunisé
- s'il est non vacciné, vacciné non répondeur ou vacciné avec taux d'Ac anti-HBs inconnu :
  - recherche à J0 des ALAT + AgHBs, Ac anti-HBc et Ac anti-HBs ;
  - si le sujet exposé est non immunisé ou non répondeur, surveillance à M3 : ALAT et recherche des marqueurs suivants : AgHBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs
    - si Ac anti-HBc reste négatif → poursuite de la vaccination.
    - si Ac anti-HBc devient positif → recherche de l'ADN du VHB et prise en charge en milieu spécialisé.

#### En cas de grossesse :

Insister sur l'importance du suivi sérologique du fait du risque de transmission mère-enfant.

#### Pour l'entourage du sujet exposé

Pas de don du sang pendant 6 mois.

Rapports sexuels protégés si l'indication d'un suivi a été posée et si le partenaire n'est pas immunisé vis-à-vis du VHB.

## Démarche médico-légale

### Déclaration / signalement

Déclaration obligatoire \_\_\_\_\_ oui

Pour la déclaration obligatoire : uniquement l'infection aiguë symptomatique. La déclaration doit être faite par le laboratoire.

Liste des maladies à DO

**Consultez le site Santé Publique France<sup>3</sup>**

<sup>3</sup> <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>

### Réparation

#### Accident du travail

Déclaration d'AT selon les circonstances d'exposition (AES...).

#### Maladie professionnelle

Tableau Régime Général \_\_\_\_\_ RG 45

Tableau Régime Agricole \_\_\_\_\_ RA 33

Maladie hors tableau : selon expertise.

## Éléments de référence

### Centre national de référence virus des Hépatites B, C et Delta

Centre national de référence virus des Hépatites B, C et Delta

#### CNR Coordonnateur

##### ■ AP-HP Henri-Mondor

Département de Virologie  
Groupe Hospitalier Henri Mondor  
51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny  
94 010 CRETEIL Cedex  
Tél. : 01 49 81 40 97 - 01 49 81 28 31  
Fax : 01 49 81 28 39

#### CNR Laboratoires associés

##### ■ Université Paris 13 - Hôpitaux Universitaires de Paris Seine-Saint-Denis (AP-HP)

Laboratoire de Microbiologie clinique  
Hôpital Avicenne  
125 rue de Stalingrad  
93 009 BOBIGNY Cedex 9  
Tél. : 01 48 95 56 11  
Fax : 01 48 95 59 11

Site CNR Virus des hépatites B,C et Delta : *en cours*

#### Accès à la liste des CNR

Consultez le site Santé Publique France <sup>4</sup>

<sup>4</sup> <http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-professionnels/Centres-nationaux-de-reference/Liste-et-coordonnees-des-CNR>

## Textes de référence

**R1 | Morlat P - Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH <sup>5</sup>**. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013 actualisé en 2017. Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS), 2017.

<sup>5</sup> [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih\\_aes.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_aes.pdf)

**R2 | Circulaire interministérielle N°DGS/RI2/DHOS/DGT/DSS/2008/91 du 13 mars 2008 relative aux recommandations de prise en charge des personnes exposées à un risque de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) <sup>6</sup>**. Ministère chargé de la santé, 2008.

<sup>6</sup> <http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=19344>

## Bibliographie

**1 | Virus de l'hépatite B (VHB). <sup>7</sup>** Fiche technique santé-sécurité. Agents pathogènes. Agence de la Santé Publique du Canada, 2012.

**2 | Rapport mondial sur l'hépatite <sup>8</sup>**. OMS, 2017.

**3 | Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C <sup>9</sup>**. Rapport de recommandations 2014. Ministère chargé de la santé, 2014.

**4 | Brouard C, Pioche C, Leon L, Lot F et al. - Incidence et modes de transmission de l'hépatite B aiguë diagnostiquée en France 2012-2014. *Bull Epidemiol Hebd.* 2016 ; 13-14 : 237-243.**

**5 | Prüss-Ustün A, Rapiti E, Hutin Y - Estimation of the global burden of disease attributable to contaminated sharps injuries among health-care workers. *Am J Ind Med.* 2005 ; 48 (6) : 482-90.**

**6 | Professionnels de santé <sup>10</sup>**. In : Dossier thématique Infection à VIH et sida. Santé Publique France, 2013.

**7 | Prévention de la transmission soignant-soigné des virus hématogènes. <sup>11</sup>** Rapport du 14 juin 2011. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), 2011.

**8 | Pike RM - Laboratory-associated infections : summary and analysis of 3921 cases. *Health Lab Sci.* 1976 ; 13 (2) : 105-14.**

**9 | Byers KB, Harding AL - Laboratory-Associated Infections In : Wooley DP, Byers KB (Eds) - Biological safety. Principles and practices. 5th edition. Washington : American Society for Microbiology. 2017 ; 59-92 : 741 p.**

**10 | La surveillance épidémiologique des donneurs de sang VIH, VHC, VHB, HTLV, syphilis <sup>12</sup>**. Dossier thématique. Santé Publique France, 2018.

**11 | Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic et à la prise en charge des hépatites B, C et D <sup>13</sup>**. Haute Autorité de Santé (HAS), 2017

**12 | EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 ; 67 (2) : 370-98.**

**13 | Arrêté du 2 août 2013 fixant les conditions d'immunisation <sup>14</sup>** des personnes mentionnées à l'article L.3111-4 du Code de la santé publique. In : Légifrance. Ministère chargé de la santé, 2013

<sup>7</sup> <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/hepatitis-b-fra.php>

<sup>8</sup> <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017-executive-summary/fr/>

<sup>9</sup> [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Prise\\_en\\_charge\\_Hepatitis\\_2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf)

<sup>10</sup> <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Populations/Professionnels-de-sante>

<sup>11</sup> <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=240>

<sup>12</sup> <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Donneurs-de-sang/La-surveillance-epidemiologique-des-donneurs-de-sang-VIH-VHC-VHB-HTLV-syphilis>

<sup>13</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/argumentaire\\_hepatites-b-c-d\\_vd.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/argumentaire_hepatites-b-c-d_vd.pdf)

<sup>14</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027830751&fastPos=1&fastReqId=1648269256&categorieLien=id&oldAction=rechTexte>