

# CARCINOME HEPATOCELLULAIRE :

## SIGNES -DIAGNOSTIC-TRAITEMENT

### 1. GENERALITES :

**1.1. Définition :** Le carcinome hépatocellulaire (forme histologique la plus fréquente des cancers primitifs du foie) est une tumeur maligne se développant aux dépens des hépatocytes, survenant le plus souvent sur un foie cirrhotique (75 à 80% des cas), plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, et exceptionnellement sur un foie sain.

#### 1.2. Intérêt :

- épidémiologique : +milieu occidental: fréquence du CHC surtout par VHC et alcool
  - +milieu tropical : fréquence du CHC surtout par VHB
  - +au **Mali**, CHC : **48,1%** des hépatomégalies et **7,8 à 9,6 %** des hospitalisations avec VHB dans 66,2% des cas
- pronostique: +mauvais dans notre contexte à cause du retard diagnostique
  - +survie améliorée dans les milieux où dépistage précoce mais ne dépassant pas 5% en 5 ans
- thérapeutique : +progrès thérapeutique
  - + contrôle de la transmission du VHB et du VHC
  - +surtout vaccination universelle contre le VHB à la naissance

#### 1.3. Epidémiologie :

- Incidence du CHC dans le monde : **9,3 cas pour 100000 habitants**
- Age et sexe : le CHC affecte essentiellement les sujets de sexe masculin de plus de 40 ans ;
- Facteurs étiologiques :

#### La cirrhose:

- Le CHC se développe dans 80 à 90% des cas sur une cirrhose.
- La cirrhose qu'elle qu'en soit la cause, est le facteur étiologique prépondérant d'apparition de CHC.
- Les mécanismes de carcinogenèse dans la cirrhose sont mal connus: Comprennent la **régénération hépatique permanente** existant en cas de cirrhose et le **stress oxydatif**
- Le risque de CHC persiste même si le facteur étiologique de la cirrhose a été supprimé

VHB +++

- Rôle majeur dans la genèse du CHC. La diminution de l'incidence dans certaines régions( Taiwan) serait induite par la vaccination anti VHB
- Les mécanismes de carcinogénèse des HVB(Hépatites Virales B) :
  - Indirect : La **cirrhose** +++
  - Rôle **carcinogène propre au VHB** expliquant que le CHC peut se développer en l'absence de cirrhose par le biais :
    - **Mutagenèse insertionnelle** +++ : l'ADN du VHB peut s'intégrer dans le génome de l'hépatocyte et ainsi initier le processus néoplasique
    - Le rôle oncogénique de certaines protéines virales : **protéine X** du VHB

### VHC

- Facteur majeur de carcinogénèse par le biais de cirrhose (30 ans après contamination)
- Le risque pourrait être réduit par l'éradication du virus par le traitement
- Un rôle direct du VHC est également suggéré(interactions **protéines de capsid** du VHC et **protéines du cycle cellulaire**).

### Facteurs toxiques

- **Alcool** : La carcinogénèse passe essentiellement par le biais de la cirrhose
- **Aflatoxine**: mycotoxine produite par *l'aspergillus flavus* peut jouer un rôle cocarcinogène dans les pays d'Asie du sud-Est et en Afrique ( mutation sur le gène codant pour l'anti-oncogène P53)
- **Stéroïdes anabolisants** : peuvent induire la formation **d'adénome** et de CHC
- **Thorotrast** : Produit de contraste radiologique hépatocarcinogène
- **Tabac ; Pesticides** .

### Autres facteurs étiologiques :

- **Facteurs métaboliques** : NASH→MASH(**M**etabolic dysfunction-**A**ssociated **S**teato**H**patitis), Déficit en alpha 1 anti trypsine, Hémochromatose génétique (notamment lorsqu'une cirrhose est constituée le risque persiste même si un traitement efficace de la surcharge en fer est entrepris)
- **Hépatopathies auto- immunes**: facteur de risque moins important
- **CBP- Cirrhose Wilsonienne**
- **CHC sur foie sain** : rare. Absence de FDR identifiés.

#### 1.4. Anatomie pathologique :

##### +aspects macroscopiques:

- Tumeur friable, unique ou plus rarement multiple, souvent limitée par une capsule
- Tumeur Hypervascularisée par les branches de l'artère hépatique
- 1cas/2 envahissement de la lumière des vaisseaux

##### +aspects microscopiques:

- Les cellules de type hépatocytaire sont polygonales à cytoplasme éosinophile, granuleux, avec un noyau rond central et un nucléole proéminent
- L'agencement est soit en travées irrégulières pluristratifiées, soit en nappes, soit en vésicules

L'OMS distingue des CHC bien différenciés, moyennement différenciés et peu différenciés

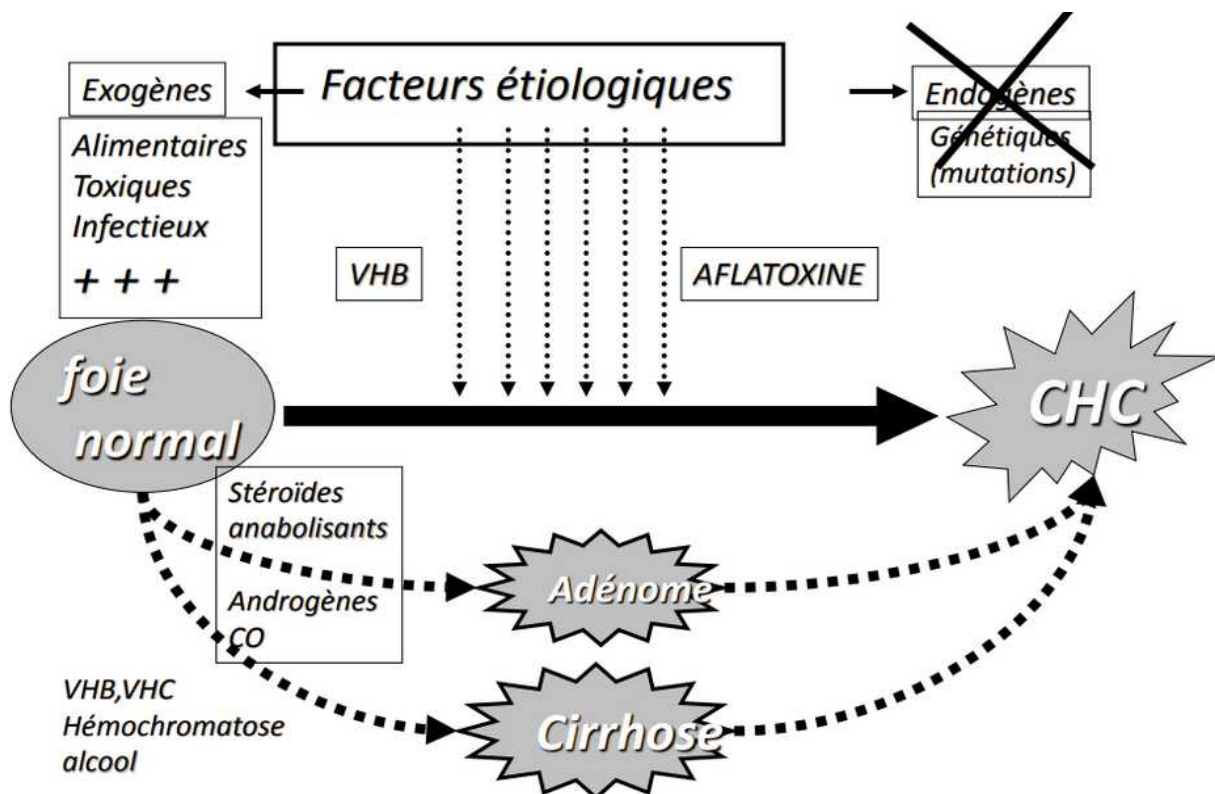
##### +extension:

- **Envahissement du système veineux** +++ : embolies, thromboses portes
- **Envahissement lymphatique** : rétro péritonéal, intrapéritonéal, médiastinal
- **Envahissement biliaire** : moins fréquent : ictère
- **Hématogène** : métastases fréquentes, par ordre de fréquence décroissante (poumon, surrénales, os, cerveau)

##### o 1.5. Carcinogénèse hépatique: 4 étapes

-Cirrhose, macro-nodule, macro-nodule dysplasique, CHC

-Rarement le CHC survient en dehors d'une cirrhose



## 2. SIGNES :

### 2.1. TDD : CHC sur cirrhose

#### Circonstances de découverte :

- douleur de l'hypochondre droit
- hépatomégalie
- ictère
- amaigrissement
- métastase
- dépistage au cours de la surveillance ou brusque aggravation d'une cirrhose

#### Etude clinique :

**Signes généraux :** d'autant plus marqués que la tumeur est très évoluée :

- asthénie
- anorexie
- amaigrissement
- fièvre

#### **Signes fonctionnels :**

- douleur de l'hypochondre droit
- pesanteur abdominale
- prurit

- signes de cirrhose : augmentation du volume abdominal, dyspepsie, dyspnée, hémorragie digestive, troubles endocriniens

### **Signes physiques :**

#### **-Inspection :**

- °AEG
- °ictère
- °lésions de grattage
- °augmentation du volume abdominal diffuse(ascite) ou localisée à l'hypochondre droit et l'épigastre(gros foie)
- °OMI
- °CVC
- °gynécomastie, anomalie de la pilosité
- °hippocratisme digital

#### **-Palpation :**

- °douleur de l'hypochondre droit
- °hépatomégalie douloureuse, d'une dureté pierreuse, à surface irrégulière, bosselée, à bord inférieur tranchant ou mousse
- °splénomégalie
- °signes du glaçon et du flot

#### **-Percussion :**

- °matité déclive d'une ascite dont la ponction ramène du liquide jaune citrin ou hémorragique
- °douleur à l'ébranlement et l'organe reste longtemps sensible, le bord > est ascensionné

-Auscultation : souffle hépatique systolique ou continu à renforcement systolique (hyper vascularisation de la tumeur, fistule artério-portale intra-tumorale) et/ou un frottement péritonéal

-Touchers pelviens : bombement des culs de sac, nodule péritonéal

-Examen général systématique

### **Signes para cliniques :**

#### **-Biologie :**

- °**alpha foetoprotéine** : son taux est augmenté dans 60% des cas environ ; **un taux**

**supérieur à 400 ng/mL a une spécificité proche de 100%**

°hémogramme : anémie, thrombopénie

°TP peut être abaissé

°parfois augmentation paradoxale du facteur V

°PAL et GGT élevées

°bilirubine totale augmentée

°**Syndrome paranéoplasique : polyglobulie**(peut être due à une production excessive d'érythropoïétine ou à une diminution de la dégradation de celle-ci), **hypercalcémie**(en l'absence de métastase osseuse est retrouvée dans 3 à 5% des CHC), **hypoglycémie**(due à une augmentation de la consommation de glucose par une tumeur volumineuse ou une production de substance insuline-like par la tumeur), ↑ **PAL**(par production de variant de la PAL placentaire) et ↑ **paradoxale du facteur V.**

#### **-Morphologie :**

°échographie abdominale (+/-de contraste) :

+examen de référence pour le dépistage

+ couplée au doppler-couleur: elle évalue la Perméabilité des axes des vaisseaux portes (thrombose porte) et sus hépatiques.

+ Foie hétérogène par présence de nodules hypo et/ou hyper échogènes

+Signes d'HTP, Envahissement de la veine porte

+Apprécie les autres organes pleins sus méso coliques et recherchera les adénopathies profondes et un épanchement péritonéal.

°TDM ABDOMINALE:

+sans injection, tumeur hypodense, homogène ou hétérogène

+après injection, rehaussement de la tumeur au temps artériel « **wash in** » et lavage au temps Portal et tardif « **wash out** »

+scanner hélicoïdal serait plus performant pour le diagnostic des petits nodules

+bilan d'extension

°IRM : très sensible et spécifique : tumeur en hypo signal en T1 et se rehausse fortement au temps artériel après injection avec des images en hyper signal en

séquences pondérées en T2

°**Endoscopie Digestive Haute** : signes d'HTP

-**PAF** : cytologies classes III et IV de **Papanicolaou** ont une bonne valeur diagnostique

-**PBH pour l'histologie** (risque hémorragique ou d'ensemencement du trajet de l'aiguille) : certitude diagnostique ;

## **on profite pour faire le bilan pré thérapeutique et la classification pronostique :**

-Bilan d'extension du CHC : TDM TAP(Thoraco-Abdomino-Pelvienn)e injectée ou IRM hépatique + TDM thoracique

Dosage de l'alpha-foetoprotéine

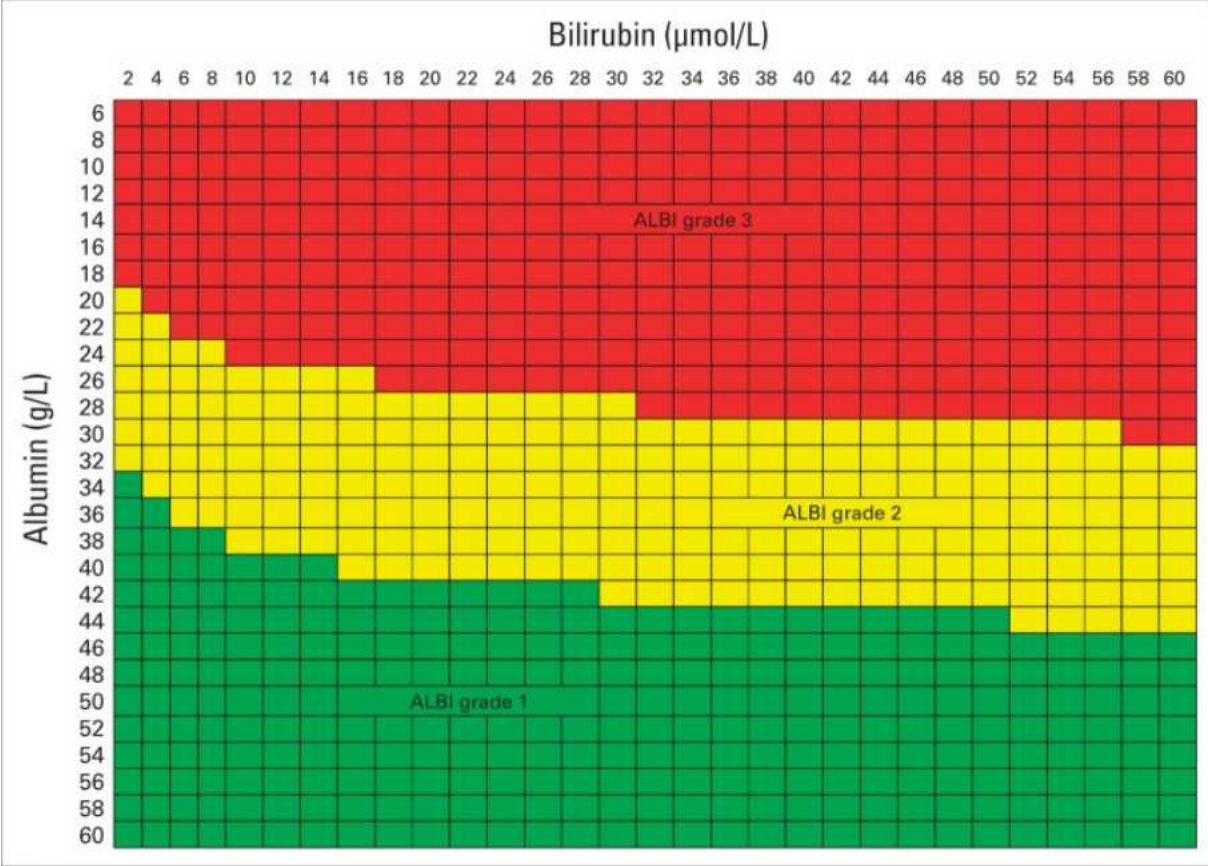
-Evaluation des fonctions hépatiques : Child-Pugh( ou MELD), bilan étiologique en cas de découverte d'une hépatopathie sous-jacente, score ALBI, score alphafoetoprotéine

Score de Child-Pugh			
	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Minime	Abondante
Bilirubinémie (µmol/L)	< 35	35 à 50	> 50
Albuminémie (g/L)	> 35	28 à 35	< 28
TP (%)	> 50	40 à 50	< 40
Score	Classe		
Entre 5 et 6	A		
Entre 7 à 9	B		
Entre 10 à 15	C		

Model for End Stage Liver Disease (MELD) Score	
MELD =	$3,78 \times \log_e \text{ Bilirubinémie (mg/dL) +}$ $11,20 \times \log_e \text{ INR +}$ $9,57 \times \log_e \text{ créatinine sérique (mg/dL) +}$ $6,43 \text{ (constante pour l'étiologie hépatique)}$
Adresse du site de la Mayo Clinic: <a href="http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html">http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html</a>	

Score ALBI :

$$(\log_{10} \text{bilirubine } (\mu\text{mol/L}) * 0,66) + (\text{Albumine (g/L)} * -0,085)$$



## SCORE AFP

risque de récidence  
2 : faible  
2 : élevé

-Recherche des signes d'HTP: indirects(ascite ou collatéralités ou splénomégalie à l'imagerie),  
 directs(mesure du gradient porto-sus hépatique par voie trans-jugulaire)

-Evaluation de l'état général du patient : recherche de comorbidités, calcul du score de l'OMS

Échelle de performance de l'OMS (PS)	
État	Définition
0	Activité normale
1	Patient symptomatique mais ambulateur
2	Alitement < 50 % du temps diurne
3	Alitement > 50 % du temps diurne
4	Alitement permanent grabataire

-Recherche d'autres cancers si alcool-tabagisme

-Bilan d'opérabilité : EFR, gazométrie, ECG, échocardiographie... si chirurgie envisagée.

**Classification BCLC: (Barcelona Clinic Liver Cancer)⇒ 5 groupes**

-Stade Très précoce : Child A, Performance Status=0, tumeur unique<2cm

-Stade Précoce : Child A-B, tumeur dans les critères de Milan(unique ou < ou = 3 nodules de < 3cm)

-Stade Intermédiaire : Child A-B, tumeur multinodulaire

-Stade Avancé : Child A-B, tumeur métastatique, thrombose portale

-Stade Terminal : Child C, Performance Status > 2



## **Evolution :**

- petites tumeurs localisées, meilleure survie après chirurgie
- hémopéritoine par rupture de nodule
- stade avancé : +obstruction des voies biliaires
  - +thrombose porte
  - +diffusion extra hépatique
  - +IHC

-en cas de diagnostic tardif le décès survient en moyenne 6 mois après le 1<sup>er</sup> symptôme

## **2.2. Formes cliniques :**

### ➤ **Formes asymptomatiques :**

Il s'agit de tumeurs de petite taille découverte lors de la surveillance d'une cirrhose. Elles sont reconnues par l'imagerie, le dosage de l'alphafoetoprotéine et l'histologie ;

### ➤ **CHC sur hépatite chronique(sans cirrhose) :**

- tumeur à l'imagerie
- dosage de l'alphafoetoprotéine
- histologie : confirmation de la tumeur et foie extra tumoral présentant des lésions d'hépatite chronique sans cirrhose

### ➤ **Tumeurs hépatocytaires sur foie sain :**

#### ❖ **CHC sur foie sain:**

#### ❖ **Carcinome fibrolamellaire : variété de CHC**

- plus fréquente chez la femme entre 20 et 30 ans
- imagerie : caractéristiques des CHC avec souvent une zone centrale fibreuse hypodense au scanner et hypo intense en T2 en IRM
- histologie :
  - +prolifération d'hépatocytes volumineux à cytoplasme éosinophile bourré de mitochondries, polygonaux, organisés en travées séparées par la fibrose ;
  - + foie extra tumoral sain
- alphafoetoprotéine normale

### ➤ **Formes aiguës de CHC:**

#### ❖ **Tableau d'abcès du foie :**

- douleur abdominale aiguë fébrile
- gros foie douloureux

-diagnostic : nécrose tumorale à l'échographie, dosage de l'alphafoetoprotéine, histologie

❖ **Hémopéritoine** : par rupture de nodule sous capsulaire

-épanchement liquidien dont la ponction ramène du sang

-diagnostic : échographie, dosage de l'alphafoetoprotéine, histologie

➤ **Formes évoluées de CHC** :

-cholestase importante

-syndrome paranéoplasique : polyglobulie, hypoglycémie, hypercalcémie, hypercholestérolémie, polymyosite, diarrhée

-métastases : ganglions, poumons, os, surrénales

-envahissement d'organe de voisinage : diaphragme, plèvre, VCI.

➤ **Formes associées** :

-autres localisations tumorales chez l'alcoololo-tabagique

### 3. DIAGNOSTIC

#### 3.1. Positif :

-gros foie irrégulier, douloureux

-syndrome tumoral

-nodules hépatiques à l'échographie/scanner/IRM

-dosage de l'alphafoetoprotéine

-histologie / cytologie

#### 3.2. Différentiel :

➤ **Autres tumeurs malignes primitives du foie** :

❖ **Hépatoblastome** : prolifération d'hépatocytes fœtaux et de cellules embryonnaires

-presque exclusivement chez l'enfant de moins de 3 ans

-clinique : augmentation du volume abdominal, amaigrissement, parfois puberté précoce, ictère, hémopéritoine

-imagerie : tumeur le plus souvent unique parfois multifocale, hétérogène avec des zones de nécrose et de calcification

-alphafoetoprotéine presque toujours élevée

-histologie : hépatocytes disposés en travées irrégulières avec érythropoïèse extra médullaire, associés à de petites cellules immatures.

**Traitement: chimio sensible surtout**

❖ **Tumeurs vasculaires :**

**Angiosarcome primitif :** hémangiosarcome, développé aux dépens de cellules endothéliales bordant les sinusoides

-clinique : asthénie, amaigrissement, douleur de l'hypochondre droit(HCD), ictère, ascite souvent hémorragique ou hémopéritoine

-biologie : PAL souvent élevées, anémie hémolytique, thrombopénie

-imagerie : +TDM : image spontanément hypo dense, prenant précocement et intensément le contraste après injection

+IRM tumeur hétérogène avec de zones de nécrose et des zones hémorragiques

-biopsie dangereuse, mais l'histologie de pièce opératoire montre une prolifération bourgeonnante faite de cellules fusiformes, développée dans la lumière des sinusoides.

**Hémangio-endothéliome épithélioïde :** tumeur développée à partir des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et souvent accompagnée d'une autre localisation

-clinique : douleur de l'HCD, AEG, ictère fébrile

-biologie : PAL élevées, rarement transaminases élevées

-imagerie :+ tumeur au centre nécrosé,

+ calcifications intra tumorales rétro capsulaires

+prise tardive du contraste

❖ **Tumeurs des voies biliaires intra hépatiques :**

**Cholangiocarcinome :**

-clinique : sujet âgé de plus de 60 ans, asthénie, amaigrissement, douleur abdominale ou pesanteur de l'hypochondre droit, hépatomégalie, ictère prurit

-biologie : PAL et GGT élevées

-imagerie : +échographie : masse hypo ou hyper échogène et dilatation des VBIH si localisation hilare

+TDM : masse tumorale hypo dense hétérogène

+histologie : adénocarcinome muco sécrétant avec un stroma fibreux caractéristique

**Cystadénocarcinome :**

-clinique : douleurs abdominales, hépatomégalie

-biologie : élévation modérée des PAL et de la GGT

-imagerie : +échographie : image kystique à paroi épaisse avec des végétations  
intra kystiques

+TDM : mêmes aspects qu'à l'échographie

-histologie : paroi kystique épaisse plus ou moins recouverte de formations  
papillaires à axe conjonctif, recouvert de cellules épithéliales cuboïdes

❖ **Autres tumeurs primitives : rares**

-léiomyosarcome et rhabdomyosarcome

-lymphomes primitifs

-sarcome de Kaposi

-tumeurs endocrines primitives du foie : tumeur carcinoïde, insulinome,  
gastrinome, vipome, phéochromocytome.

-les examens d'imagerie, les tests hormonaux et l'histologie permettent  
d'orienter

➤ **Abcès du foie :**

-foie douloureux et fébrile

-échographie : abcès dont la ponction ramène du pus

-sérologie amibienne et culture du pus pour pyogènes

➤ **Kyste hydatique :**

-gros foie

-échographie : kyste avec cloisons intra kystiques

-sérologie de l'hydatidose

➤ **Echinococcose alvéolaire:**

-Elle est due au cestode *Echinococcus multilocularis*.

-Le diagnostic est établi par l'association d'un aspect compatible en imagerie et  
d'un contexte épidémiologique compatible ou des résultats des tests sérologiques  
spécifiques.

➤ **Tumeurs bénignes**(y compris nodule hyperplasique) : pauci symptomatiques

-Angiome

-Hyperplasie Nodulaire Focale

-Adénome

-Kyste biliaire simple

-Δ: Imagerie(++), Histologie

➤ **Foie vasculaire :**

-foie cardiaque : tableau d'insuffisance cardiaque et dilatation des VSH à l'échographie

-Budd-Chiari : thrombose des VSH à l'échographie

-MVO : histologie

➤ **Foie de surcharge sans lésions tumorales ni cirrhotiques :**

-histologie

➤ **Cholestase extra hépatique :**

-dilatation des VBIEH et visualisation de l'obstacle à l'imagerie

➤ **Formes secondaires :**

les plus fréquents cancers secondaires du foie sont les métastases des cancers du tube digestif, des bronches, du sein, des voies génito-urinaires et des tumeurs neuroendocrines. Les métastases peuvent être synchrones ou métachrones

-clinique : douleur de l'hypochondre droit, amaigrissement, gros foie irrégulier

-biologie : PAL et GGT élevées

-imagerie : nodules en cocarde intra hépatiques, visualisation de la primitive

-histologie/cytologie : tumeur différenciée ou indifférenciée

## **4. TRAITEMENT**

### **4.1. CURATIF**

#### **But :**

-guérir la maladie

-soulager la douleur(confort du malade)

-améliorer la survie

#### **Moyens et méthodes :**

##### **Moyens médicamenteux :**

-antalgiques(paliers de l'OMS) : Paracétamol, Codéine, Tramadol, Morphine

-diurétiques : furosémide 40 mg, spironolactone 100 mg(rapport 4/10)

-solutés de remplissage

- bêtabloquants non cardio sélectifs : \*propranolol 160 mg en 1 prise,

\* nadolol 40 à 80 mg en 1 prise

\**Carvedilol 12,5mg en une prise ou 6,25 mg en*

## 2prises

-traitement étiologique : arrêt alcool, antiviraux( TDF300, TAF, Entécavir, AAD)

-thérapies ciblées : **SORAFENIB** Nexavar® 200 mg, inhibiteur protéine-kinases

(VEGF, PDGF) 800mg/j en 2 prises en continu

**LENVATINIB** Lenvima® inhibiteur des récepteurs 1 à 3 du VEGF, des récepteurs 1 à 4 du FGF, du récepteur  $\alpha$  du PDGF, de RET et de KIT : 12mg/j si >60 kgs et 8mg/j si poids<60 kgs

**REGORAFENIB** inhibiteur de VEGFR1-3, c-KIT, TIE-2, PDGFR- $\beta$ , FGFR-1 BRAF, P38

160 mg/j trois semaines/ quatre

**CABOZANTINIB** : 60 mg/j en continu

**AUTRES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE:**

SUNITINIB, BRIVANIB, ERLLOTINIB

-immunothérapies: les plus développées:

- **Atezolizumab(1200mg) et bevacizumab(15mg/kg)** toutes les 3 semaines
- **Tremelimumab 300mg J1- durvalumab 1500 mg** toutes les 4 semaines
- **Ipilimumab**
- **Nivolumumab**

### **Moyens radiologiques :**

-traitements percutanés :

+injection d'alcool absolu( ou acide acétique)

+radiofréquence

-chimio-embolisation

-radio-embolisation

-radiothérapie stéréotaxique(6 à 20 Gy/séance)

### **Moyens endoscopiques**

-ligature élastique ou sclérose de VO

-colle biologique pour les VG

### **Moyens chirurgicaux :**

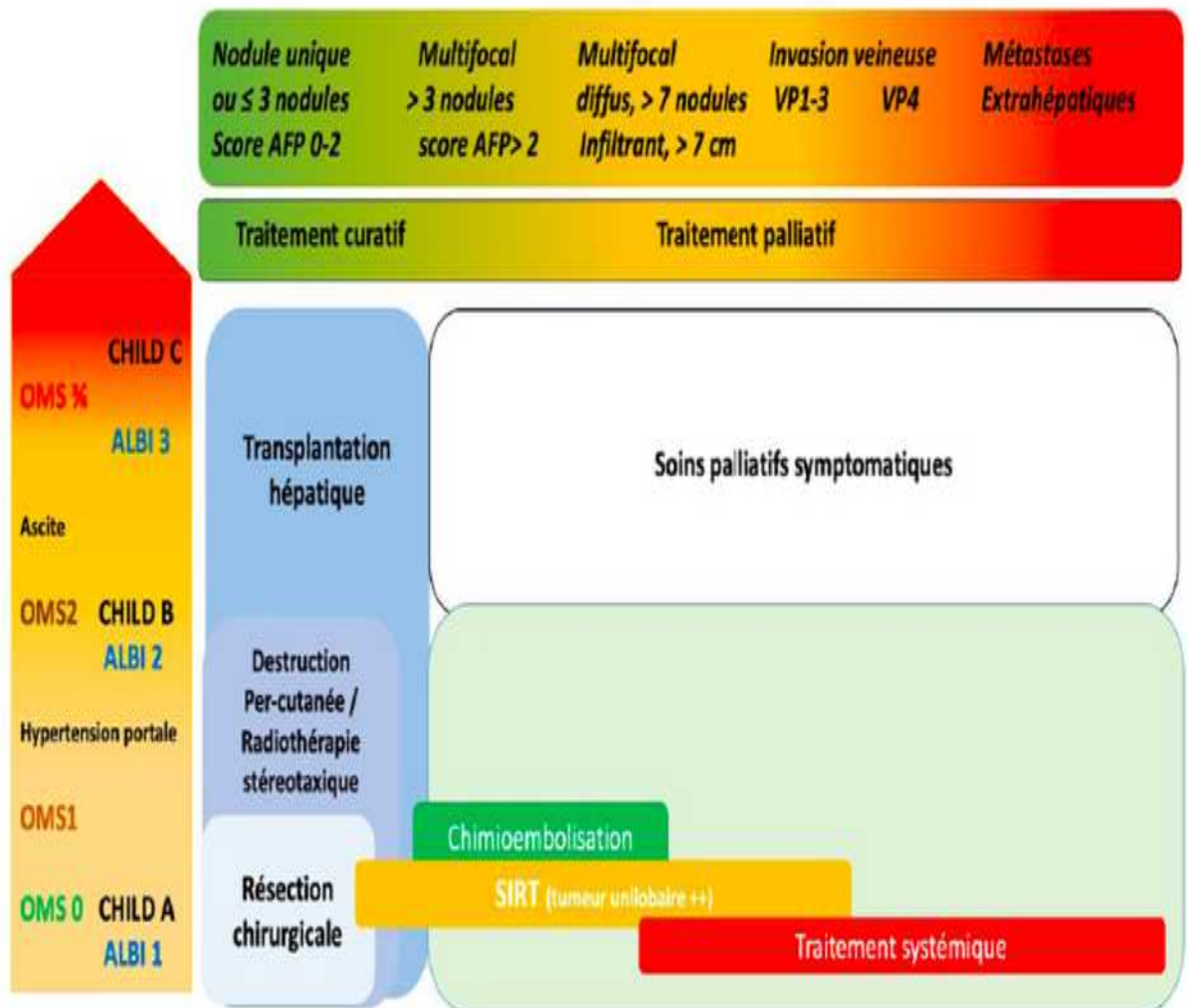
-résection hépatique

-transplantation hépatique

### **Indications :**

La décision thérapeutique doit résulter d'une prise en charge multidisciplinaire entre hépatologues, radiologues, anatomopathologistes, chirurgiens et oncologues(**RCP**).

➤ **CHC** : algorithme de traitement du CH



RT: radiothérapie SIRT: radiothérapie interne sélective

+traitement palliatif par :

°chimio-embolisation en l'absence de thrombose porte, radio-embolisation

°anti-angiogènes, immunothérapie :

- **Atézolizumab et bévacicumab** ou **Trémélimumab et durvalumab**
- Si contre indication immunothérapie : **SORAFENIB ; LENVATINIB**
- Après traitement par **SORAFENIB** : **REGORAFENIB ; CABOZANTINIB**

➤ **CHC sur foie sain**: chirurgie

- **Carcinome fibrolamellaire** : chirurgie

### **Surveillance:**

- Après traitement à visée curative :
  - clinique et biologique(y compris AFP) : tous les 3 mois pendant un an puis tous les 6 Mois
  - imagerie thoracique : TDM tous les 6 mois pendant 2 ans
  - imagerie hépatique : IRM hépatique ou TDM 3 temps
  - après résection hépatique : tous les 3 mois pendant 2(ou 3) ans puis tous les 6 mois à vie(échographie de bonne qualité possible)
  - après radiofréquence : 1<sup>ère</sup> imagerie 1 mois après le geste puis tous les 3 mois pendant 2(ou 3) ans puis tous les 6 mois à vie(échographie de bonne qualité possible)
  - après transplantation : selon les modalités du centre de greffe, surveillance rapprochée les deux 1<sup>ères</sup> années

- Après traitement à visée palliative :

#### **CHIMIOEMBOLISATION :**

- Imagerie de contrôle après chaque séance et 6 semaines après.
- Les modalités de surveillance seront adaptées au cas par cas et en fonction du rythme des séances

#### **SORAFENIB :**

- Surveillance clinique et biologique(tests hépatiques et AFP) tous les mois
- Imagerie de contrôle tous les 2 à 3 mois/TDM -TAP ou IRM hépatique + TDM thoracique

## **4.2. PREVENTIF**

### **Prévention primaire :**

- Vise l'éradication de l'agent responsable de l'hépatopathie qu'il soit toxique (alcool, fer) ou viral ( B et C)
- Contrôle de la transmission du VHB et du VHC
- Vaccination anti VHB

### **Prévention secondaire :**

Il est indispensable d'effectuer le dépistage du CHC chez un cirrhotique par :

Echographie abdo + AFP / 3 mois ( 6 mois si hépatopathie chronique)

## **Conclusion**

- tumeurs hépatiques :énormes difficultés thérapeutiques
- diagnostic tardif dans notre contexte
- intérêt de surveillance de pathologies prédisposantes
- intérêt aussi de la vaccination contre le VHB

