

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS
Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Primo-infection à VIH
(décembre 2016)

Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

Commission « *Primo-infection à VIH* »

*Sous la direction du Pr Cécile GOJJARD, CHU Bicêtre - APHP,
Le Kremlin-Bicêtre*

Antoine CHÉRET	CHU Bicêtre - APHP, Le Kremlin Bicêtre
Caroline LASCOUX-COMBE	CHU Saint-Louis - APHP, Paris
Annie LE PALEC	TRT-5, Sida info service, Paris
Laurence MEYER	CHU Bicêtre - APHP, Le Kremlin-Bicêtre
Laurence MORAND-JOUBERT	CHU Saint-Antoine, Paris
Jérôme PACANOWSKI	CHU Saint-Antoine, Paris
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants-malades, Paris

Primo-infection à VIH-1

La primo-infection par le VIH correspond à la période des 12 premières semaines suivant la contamination, période pendant laquelle les réponses immunes antivirales apparaissent et le réservoir viral se constitue. La période de primo-infection a deux particularités : une présentation clinique très variable d'un individu à l'autre et un diagnostic qui peut être mis en défaut par les tests sérologiques en cas d'infection très récente, ce qui peut nécessiter la recherche directe du virus à cette période.

Un traitement initié le plus précocement possible est recommandé dès la primo-infection qu'elle soit symptomatique ou non.

Contexte épidémiologique

L'épidémie reste très active en France, avec une estimation de 7 100 nouvelles infections à VIH-1 en 2013, dont la moitié concerne des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), et l'autre moitié des personnes hétérosexuelles. La fréquence de diagnostic de l'infection à VIH-1 au moment d'une primo-infection symptomatique a peu augmenté en France ces dernières années, de 8% de l'ensemble des nouveaux diagnostics en 2002-2003 à 11% en 2014 (17% chez les HSH, 12% chez les hétérosexuels nés en France et 4% chez les hétérosexuels nés à l'étranger) [1]. La fréquence d'infection récente (délai inférieur à 6 mois entre contamination et diagnostic) est plus élevée, atteignant 25% chez les patients nouvellement diagnostiqués déclarés en 2014. Le diagnostic de primo-infection à VIH-2 est exceptionnel en France.

Lorsque l'on s'intéresse aux diagnostics précoces, soit de primo-infection, soit avec des $CD4 > 500/mm^3$, les données de la surveillance des nouveaux diagnostics VIH en France en 2014 montrent que 39% des nouveaux diagnostics d'infection étaient portés à ce stade; ce chiffre était de respectivement 42% et 29% chez les femmes selon qu'elles étaient nées en France ou à l'étranger, et il atteignait 49% des nouveaux diagnostics chez les HSH [1]. Chez les hommes hétérosexuels, il restait plus bas, bien qu'en augmentation régulière depuis 2010. Ces données sont concordantes avec l'estimation du délai entre la contamination VIH et le diagnostic de l'infection, qui était en médiane de 33 mois chez les HSH, de 34 mois chez les femmes et de 55 mois chez les hommes hétérosexuels en 2012 (Marty L, IAS 2016, Abs. TUAC0203). Par ailleurs, l'enquête ANRS Parcours suggère que 33 à 50% des migrants africains infectés par le VIH ont été contaminés sur le territoire français, alors que la primo-infection à VIH reste peu diagnostiquée dans cette population.

Poser le diagnostic de l'infection à VIH chez des patients en phase de primo-infection a un impact important sur le plan individuel et collectif, s'agissant d'une période de réplication virale très active à risque élevé de transmission virale, par voie sexuelle mais aussi mère-enfant.

Des études épidémiologiques, phylogénétiques et de modélisation de la dynamique de l'épidémie, convergent pour confirmer un risque plus élevé de transmission du VIH à partir de personnes en primo-infection comparé aux personnes en phase chronique [2-4]. La découverte du statut sérologique conduit fréquemment à une modification des comportements sexuels qui limite ce risque [5]. L'absence de diagnostic d'infection à VIH dès la primo-infection retarde l'initiation du traitement antirétroviral et contribue ainsi à la poursuite de l'épidémie, en particulier chez les HSH en Île-de-France.

Quand évoquer une primo-infection à VIH ?

Orientations vers une infection aiguë

On évalue à 50% la proportion de patients ayant des symptômes et/ou des signes cliniques observés au moment du diagnostic de primo-infection, dans une étude prospective récente menée chez près de 4 000 individus à risque de transmission sexuelle du VIH. Ces manifestations cliniques survenaient le plus souvent avant le pic de virémie et se résolvaient rapidement [6].

La primo-infection associe de façon variable :

- des signes cliniques : à type de syndrome viral aigu (fièvre, céphalées, malaise, tachycardie, arthralgies et myalgies, asthénie) ; polyadénopathie, manifestations cutanéomuqueuses (angine

ou pharyngite, rash, ulcères oraux ou génitaux); troubles digestifs (diarrhée); symptômes neurologiques (troubles cognitifs, déficit moteur, neuropathie, méningite lymphocytaire, encéphalite...). La fièvre, l'existence de céphalées et autres symptômes neurologiques et la présence d'adénopathies sont les symptômes les plus fréquemment retrouvés [6-9];

- des anomalies biologiques : hématologiques (thrombopénie, neutropénie, hyperlymphocytose dans le cadre d'un syndrome mononucléosique ou lymphopénie précoce), cytolyse hépatique.

Il faut également évoquer et rechercher une primo-infection à VIH, indépendamment de toute symptomatologie clinique, chez les personnes qui rapportent une exposition sexuelle récente à risque d'IST, ce qui s'observe de plus en plus fréquemment dans le cadre du dépistage communautaire.

Les principaux diagnostics différentiels de la primo-infection à VIH sont les autres primo-infections associées à un syndrome mononucléosique (infections à virus Epstein Barr ou cytomégalovirus, toxoplasmose), la grippe, les hépatites virales aiguës, les arboviroses en retour de pays d'endémie ou dans les zones d'endémie (dengue, Zika...), les infections streptococciques et la syphilis. Ainsi, les explorations dans un contexte fébrile doivent systématiquement inclure la recherche d'une primo-infection par le VIH chez une personne sexuellement active.

Chez la femme enceinte, il est essentiel d'évoquer ce diagnostic après une exposition à risque et/ou devant tout syndrome infectieux, en raison du risque élevé de transmission mère-enfant du VIH dans cette période de primo-infection où la charge virale est très élevée.

Le diagnostic de primo-infection à VIH reste insuffisamment évoqué alors que les manifestations cliniques peuvent conduire à un recours médical. Un renforcement de la formation des médecins de ville et des urgentistes est nécessaire pour améliorer le repérage des symptômes et des risques d'exposition au VIH ou à d'autres agents d'IST et ainsi augmenter le nombre de diagnostics précoces. Les CeGIDD peuvent être sollicités en relais des médecins de ville voire hospitaliers ayant perçu un risque d'IST, pour un bilan comportant le dépistage du VIH.

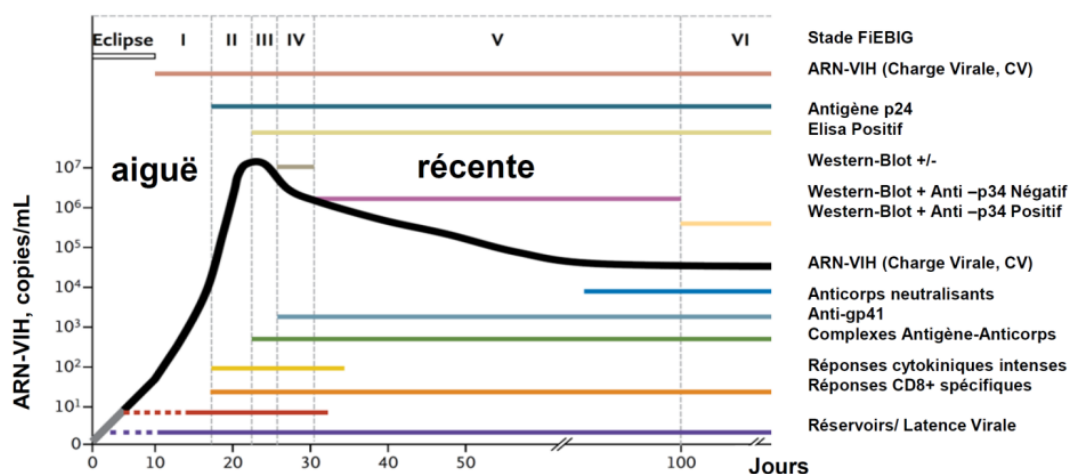
Diagnostic virologique d'une primo-infection à VIH-1

Devant tout syndrome infectieux aigu compatible avec une primo-infection par le VIH, il convient d'insister sur **la nécessité de réaliser d'emblée la recherche de l'ARN-VIH plasmatique (charge virale: CV) associée à un test sérologique VIH combiné** (détection de l'antigène p24 [Ag p24] et des anticorps). Le diagnostic de primo-infection est une urgence virologique, qui repose sur une charge virale détectable associée à un test ELISA encore négatif, ou un test ELISA positif avec ≤ 5 bandes sur le Western blot.

Le niveau de CV n'est en aucun cas indicatif d'infection aiguë, même si la CV proche de la primo-infection est souvent élevée [6,10]. L'analyse prospective de la CV chez des patients ayant un diagnostic très précoce d'infection montre une cinétique et des niveaux hétérogènes entre les patients, avec une valeur médiane de pic à 6,7 log copies/mL (extrêmes, 4,5 à 8,5 log) atteint en moyenne 13 jours (entre 6 à 18 jours) après la première CV détectable. La CV se stabilise ensuite autour de 4,4 log copies/mL (set point) au-delà de 4 semaines après la première CV positive [6]. Le niveau d'équilibre de la CV est corrélé de façon significative au pic et à la pente de décroissance de CV. Le niveau de la charge virale plasmatique (ARN-VIH) et cellulaire sanguine (ADN-VIH) ainsi que le taux de CD4 lors de la primo-infection sont aussi très corrélés à la sévérité des symptômes cliniques [6,7,10].

Les tests sérologiques combinés Ag/Ac (dits de 4^{ème} génération) peuvent être positifs dès 15 jours après la contamination, grâce à la détection de l'Ag p24, alors que le Western-blot est encore négatif. Au moment des symptômes, qui conduisent au recours médical, le western-blot est souvent déjà positif mais incomplet (< 6 bandes). Compte tenu de la disponibilité de la mesure de la charge virale et des tests sérologiques combinés, il n'est plus nécessaire, en France, de prescrire isolément la mesure de l'antigène p24 pour le diagnostic de primo-infection. Cette recherche est maintenant remplacée par la mesure de la charge virale. L'absence d'infection n'est néanmoins certaine qu'au-delà de 6 semaines.

La connaissance de la cinétique d'apparition des différents marqueurs virologiques et immunologiques est essentielle pour interpréter les résultats, en fonction du jour du prélèvement par rapport à une prise de risque identifiée, pour ne pas méconnaître une primo-infection par le VIH, [11] (voir figure ci-dessous).



Adaptée de Cohen et al, NEJM, 2012

Un deuxième prélèvement pour confirmation de l'infection est obligatoire pour repérer d'éventuelles erreurs inhérentes à toute analyse biologique. Il comprend au minimum un 2^{ème} test Elisa et un Western-blot associé à un test de CV s'ils n'ont pas été faits sur le premier échantillon. En cas de très forte suspicion de primo-infection, le bilan initial peut être fait dès le 1^{er} prélèvement (incluant Elisa, WB et CV). Il est en effet crucial que la personne diagnostiquée en primo-infection ait rapidement accès à une prise en charge en milieu spécialisé, avec l'expertise d'une équipe multidisciplinaire clinique et virologique, pour confirmer le diagnostic en urgence puis initier un traitement dans des délais rapides. Le bilan initial associe, comme dans l'infection chronique, la recherche d'autres IST (PCR gonocoque et chlamydia ; sérologies voire PCR des hépatites B et C ; sérologie syphilis) et un test génotypique de résistance avec l'étude des gènes de la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase, et la détermination du sous-type viral.

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et autotests présentent un intérêt majeur chez les patients prenant des risques répétés et/ou réticents à se rendre dans une structure de dépistage. Les TROD et autotests autorisés en 2016 ne détectent que les anticorps ; de nouveaux tests incluant la détection d'antigènes viraux sont en cours d'évaluation. De ce fait, les tests actuels peuvent être positifs en primo-infection mais ils peuvent aussi être pris en défaut et être négatifs en situation d'infection aiguë (Western blot négatif ou indéterminé). Ainsi, l'autotest (AAZ) disponible depuis septembre 2015 est positif dans seulement 57,5% des primo-infections à Western blot négatif ou indéterminé (82,5% de la population étudiée) (Wendremaire N, RICAI 2015, Abs 55). Cette situation n'est pas la plus fréquente. Dans la cohorte ANRS PRIMO, le délai moyen de diagnostic par rapport à la contamination est de l'ordre de 25 jours, ce qui correspond au délai d'apparition des symptômes et donc de la consultation médicale. Bien souvent, le test de Western-blot effectué sur le prélèvement de confirmation se complète rapidement.

Il faut souligner le nouveau contexte de la PrEP, dans lequel le dépistage répété d'une infection par le VIH est recommandé, notamment pour éviter un risque accru de sélection de résistance aux antirétroviraux en cas d'infection asymptomatique sous PrEP et discuter des outils diagnostiques. Chez les quelques personnes en séroconversion dans l'essai ANRS Ipergay, l'autotest AAZ était négatif dans 100% (13/13) des infections aiguës (Western blot négatif) mais positif dans 89% (8/9) des infections récentes (Western blot avec 1 à 6 bandes) (Delaugerre C, AFRAVIH 2016, Abs S7.02). Les tests ELISA combinés de 4^{ème} génération et la mesure de la CV sont ainsi recommandés au cours de l'implémentation de la PrEP, le risque étant de méconnaître des séroconversions sous PrEP trop récentes pour être identifiées avec les TROD et les autotests.

Dans le contexte de la primo-infection, la proposition de dépistage systématique de l'infection chez les partenaires sexuels, est recommandée par la Haute Autorité de santé (HAS) : elle est facilitée par le caractère récent de la contamination [12].

Justifications d'un traitement immédiat

Les données récentes convergent vers l'initiation sans délai d'un traitement antirétroviral dès la primo-infection : il existe un impact, en particulier immuno-virologique, d'autant plus important que le traitement est débuté tôt après la contamination, et cela dans le compartiment sanguin et les réservoirs dont l'appareil génital avec diminution du risque de transmission sexuelle.

La primo-infection par le VIH est un moment clef de l'implantation du virus dans l'organisme. L'intégration du génome viral dans le génome des cellules infectées dont les lymphocytes CD4 conduit, dès les premiers jours de l'infection, à la constitution des réservoirs VIH comprenant essentiellement des cellules/tissus infectés avec une cinétique de renouvellement lente ; le génome viral intégré est inductible et capable de produire du virus infectieux [13]. L'infection latente s'établit majoritairement dans les lymphocytes T CD4, les monocytes et macrophages et peut aussi s'établir dans les progéniteurs hématopoïétiques, les thymocytes, les astrocytes [14-16]. En primo-infection, l'activation immunitaire majeure est associée à une libération cytokinique qui amplifie l'expansion de l'infection virale dans l'organisme, avec multiplication du virus dans les organes lymphoïdes, notamment les ganglions, le tissu digestif, le système nerveux central et l'appareil génital [17]. Ainsi, dès les stades très précoces, un stock élevé de cellules infectées se constitue, qui augmente progressivement au cours de la primo-infection. Il peut être estimé par la mesure de l'ADN-VIH total dans les cellules mononuclées circulantes (PBMC), lequel a une valeur pronostique, dès la primo-infection, de l'évolution immunologique et clinique, et ce indépendamment du nombre des lymphocytes CD4 et de la CV plasmatique [18]. On sait aussi qu'il existe une bonne corrélation entre les niveaux d'infection du réservoir cellulaire sanguin (ADN-VIH) et les compartiments muqueux dont le tissu lymphoïde digestif [19].

Il existe des arguments en faveur d'un traitement d'autant plus rapide que le patient est à un stade très précoce de l'infection [20]. Lorsque le traitement est débuté durant la primo-infection, la décroissance de l'ADN-VIH cellulaire sanguin est d'autant plus importante que le traitement a débuté précocement [21,22]. Le traitement limite aussi la constitution des autres réservoirs cellulaires et tissulaires et réduit l'activation immunitaire précoce, tout en préservant l'intégrité de la barrière intestinale [23-27]. Enfin, il permet de préserver les lymphocytes CD4 et de normaliser plus fréquemment le ratio CD4/CD8 que lorsque le traitement est initié après la primo-infection [28-32]. D'après les données de l'essai ANRS 147 OPTIPRIM, le traitement entraîne de plus une restauration du nombre des sous-populations lymphoïdes T avec une relative protection des cellules centrales mémoires TCM et naïves TN de l'infection [33]. Cette protection des TCM est également retrouvée chez les patients contrôlant le virus sans traitement (HIC et contrôleurs post-traitement, CPT), est associée à un niveau très bas du réservoir et est d'autant plus efficace que le traitement est initié très tôt, avec une inhibition précoce de la réplication virale, chez les CPT [34].

Les études plaident maintenant en faveur d'un traitement immédiat chez tous les patients. Les résultats concordent sur deux points : d'une part, différer le traitement à distance de la primo-infection est associé à une épargne thérapeutique généralement de courte durée, compte tenu de la baisse rapide des lymphocytes CD4 en l'absence de traitement ; d'autre part, le bénéfice immunovirologique obtenu sous traitement disparaît rapidement en cas d'arrêt thérapeutique, ce qui constitue un argument fort pour poursuivre le traitement à distance de la primo-infection [20,35-40]. De plus, le traitement continu en primo-infection a un impact sur la décroissance des réservoirs pendant plusieurs années.

Ainsi, traiter tôt pour obtenir un réservoir bas constituerait une approche pour viser la rémission : cet objectif est atteint majoritairement chez les sujets ayant été traités très précocement dès la primo-infection.

Indications et objectifs du traitement antirétroviral

Démarrer rapidement (au mieux dans les 24-48 heures) le traitement antirétroviral est recommandé pour toute primo-infection à VIH-1, dès le diagnostic de primo-infection établi, indépendamment de la présence de symptômes, des niveaux de CD4 et de charge virale.

Les objectifs de ce traitement sont :

- cliniques : améliorer les symptômes de primo-infection et en diminuer leur durée ;
- virologiques : obtenir une CV indétectable à M6 et une baisse rapide des réservoirs sanguins circulants ; l'obtention d'une CV indétectable peut être retardée jusqu'à M12 en cas de CV initiale élevée. Une étude récente montre néanmoins que le risque d'échec virologique est faible chez les

- patients traités dès la primo-infection [41] ;
- immunologiques : préserver ou restaurer un nombre élevé de lymphocytes CD4 et un rapport CD4/CD8 supérieur à 1, dont la fréquence est d'autant plus élevée que le patient est traité tôt en primo-infection ;
 - épidémiologiques : réduire la transmission sexuelle.

Durant la grossesse, le traitement réduit le risque de transmission mère-enfant du VIH, élevé dans ce contexte.

La prescription d'un traitement rapide doit s'accompagner d'un temps d'explication sur les objectifs à atteindre, les bénéfices du traitement et ses contraintes potentielles. Les questions restant posées sur la physiopathologie, le choix des stratégies de traitement et sur l'évolution à long terme des patients traités en primo-infection incitent à poursuivre en France les inclusions des patients dans les essais thérapeutiques en cours et dans la Cohorte ANRS C06 PRIMO.

Modalités du traitement antirétroviral

Options thérapeutiques

Cas général

Il convient de :

- tenir compte de l'épidémiologie des souches virales transmises en termes de résistances et du risque augmenté de mutations en cas d'échec d'un traitement préventif pré-exposition ;
- de choisir des médicaments dont la tolérance immédiate est satisfaisante, ce d'autant que le patient est symptomatique ;
- ne pas attendre certains résultats du bilan préthérapeutique (test génotypique de résistance intégrant l'étude du gène de l'intégrase, HLA-B*5701) pour choisir l'association thérapeutique.

La fréquence d'infection par une souche virale ayant au moins une mutation de résistance reste stable entre 2007 et 2014 en France. Elle était de 9,3% en 2014, avec respectivement 4,3% des virus résistants aux INTI, 8,4% aux INNTI (3,0% aux INNTI de 1^{ère} génération et 6,0% à la rilpivirine et/ou à l'étravirine) et 2,4% aux IP. De même, la fréquence de mutations de résistance aux INI était faible (2,7%) : seules les mutations E157Q et R263K dans l'intégrase ont été détectées (Chaix ML, IHDRW 2016, Abs 67).

En primo-infection, le traitement comportera donc une association de 2 INTI en privilégiant le ténofovir/DF, en l'absence d'insuffisance rénale, dans l'attente du résultat de la recherche de l'allèle HLA-B*5701, associé à la lamivudine ou à l'emtricitabine.

Le 3^e agent sera soit un IP boosté par le ritonavir (darunavir 800 mg/j et ritonavir 100 mg/j), molécule avec laquelle les données de tolérance et d'efficacité sont nombreuses en primo-infection, soit un INI en monoprise quotidienne et à forte barrière génétique (dolutégravir). Le traitement sera ensuite adapté s'il existe des mutations pour un antirétroviral prescrit.

Le choix préférentiel du dolutégravir par rapport aux autres INI repose sur différents niveaux de données : le dolutégravir a prouvé son efficacité chez des patients ayant des charges virales très élevées, situation habituellement observée en primo-infection ; sa supériorité virologique dans les essais en infection chronique a été démontrée par rapport à l'éfavirenz et au darunavir ; les données concernant sa barrière génétique en 2016 sont favorables chez les patients naïfs [42,43]. De plus, différentes études rapportent une bonne diffusion dans les différents compartiments génitaux masculins et féminin, digestif et dans le LCR, argument pour privilégier son utilisation en phase d'invasion virale pour limiter rapidement les réservoirs et la transmission sexuelle [44-46]. De tels résultats virologiques n'ont pas été retrouvés dans les essais comportant l'elvitégravir [47,48]. En revanche, la rilpivirine pour les INNTI et l'elvitégravir pour les INI, disponibles chacun au sein de comprimé combiné unique (STR), pourront être proposés en relais au vu du génotype de résistance après obtention d'une charge virale indétectable, avec pour objectif la simplification du schéma thérapeutique et/ou la diminution des effets indésirables à long terme, en préservant l'efficacité virologique et en recherchant le moindre coût du traitement. Pour rappel, comme en phase d'infection chronique, le traitement initié en primo-infection ne doit pas être interrompu, en dehors de protocoles de recherche [39].

L'association ténofovirDF/emtricitabine doit être utilisée avec précaution en cas de clairance de la créatinine <80 ml/min ou de risque de survenue d'insuffisance rénale, notamment en cas d'association avec un autre médicament néphrotoxique; elle doit être évitée, sauf cas particulier, si la clairance de la créatinine est <60 ml/min et elle est contre-indiquée si la clairance de la créatinine est <30 ml/min.

Dans cette situation exceptionnelle en primo-infection, le ténofovirDF pourrait être remplacé par le raltégravir associé à la lamivudine (à posologie adaptée à l'insuffisance rénale) et au darunavir/ritonavir (sans adaptation de posologie) (Cf. [annexe "Adaptation des doses des antirétroviraux en fonction de la clairance de la créatinine"](#)).

L'essai ANRS OPTIPRIM a démontré qu'il n'existait pas d'argument permettant de recommander une stratégie de traitement intensifié par cinq molécules choisies parmi quatre classes d'antirétroviraux (ténofovirDF/emtricitabine, darunavir/ritonavir, raltégravir et maraviroc), données confirmées dans un autre essai chez des patients Thaïlandais [27,40]. Les caractéristiques de la réponse immunovirologique au dolutégravir en primo-infection sont en cours d'évaluation dans l'essai ANRS OPTIPRIM 2.

Primo-infection après échec d'un traitement pré-exposition

En cas de primo-infection après échec d'une PrEP, où une résistance au ténofovirDF et/ou à la lamivudine et l'emtricitabine est cependant actuellement exceptionnelle, il est recommandé d'instituer également une trithérapie associant 2 INTI (ténofovirDF et emtricitabine ou lamivudine), un IP/r ou un INI, jusqu'à réception du test de résistance qui conduira si nécessaire à une modification thérapeutique (Cf. chapitre « Prévention »).

Femme enceinte

Le traitement comportera 2 INTI et 1 IP/r si la primo-infection survient pendant les deux premiers trimestres, selon le schéma recommandé pendant la grossesse en dehors de la primo-infection (Cf. chapitre « Procréation »). Le darunavir/ritonavir est privilégié dans le contexte de la primo-infection ; il doit être prescrit en biprise (600/100 mg 2 fois par jour). En cas d'intolérance au darunavir/ritonavir, le raltégravir peut représenter une alternative en cas de primo-infection au cours d'une grossesse. Le dolutégravir n'est pas indiqué en 2016 en raison de données récentes faisant état de malformations fœtales chez des enfants ayant été exposés in utero au dolutégravir (Mulligan N, CROI 2016, Abs 438).

Si la primo-infection survient pendant le 3^e trimestre de grossesse, un traitement intensifié est recommandé si la charge virale maternelle est très élevée. Il associera alors 2 INTI et 1 IP/r et du raltégravir et/ou l'enfuvirtide en fonction des résultats du test génotypique de résistance, pour diminuer la réplication virale avant l'accouchement plus rapidement qu'avec une trithérapie (Cf. chapitre « Désir d'enfant / Grossesse »).

Le traitement, s'il a été intensifié, sera modifié après l'accouchement, avec relais par une trithérapie associant 2 INTI et un 3^e agent. Le traitement de l'enfant sera adapté à la charge virale maternelle mesurée avant l'accouchement. L'allaitement est contre-indiqué dans tous les cas.

Primo-infections simultanées par le VIH et le VHC

Une cytolyse importante n'est pas habituelle lors d'une primo-infection par le VIH, et doit faire rechercher une syphilis, une primo-infection à CMV et/ou une hépatite virale par la réalisation d'une PCR, dépistant une hépatite C aiguë, mais également une hépatite A, E ou B.

Il est proposé de ne pas instaurer de manière simultanée les traitements anti-VIH et anti-VHC et de prioriser le traitement précoce de la primo-infection à VIH en introduisant le traitement anti-VHC à M3-M4 après la contamination VHC, si les critères de traitement d'infection aiguë sont présents (Cf. chapitre « Co-infection par les virus des hépatites »). La stratégie de prise en charge d'une coinfection VIH/VHC aiguë relève ainsi d'un avis d'experts. Elle prend en compte d'une part, le bénéfice immunovirologique à instaurer un traitement antirétroviral dès que possible après le diagnostic de primo-infection par le VIH, et d'autre part, la possible clairance spontanée du VHC dans les 12 à 24 semaines suivant le diagnostic d'hépatite C aiguë.

Une cytolyse majeure peut conduire à retarder l'initiation du traitement antirétroviral jusqu'à la diminution des enzymes hépatique à un niveau compatible avec l'administration des antirétroviraux. En cas de persistance prolongée d'une cytolyse liée à une infection aiguë par le VHC contre-indiquant l'initiation des ARV, l'instauration précoce d'un traitement antiviral direct anti-VHC peut de manière exceptionnelle être discutée en RCP. La fréquence d'hépatotoxicité des IP/r étant plus élevée qu'avec les INI, il est préférable d'utiliser préférentiellement un INI en favorisant le raltégravir pour lequel l'expérience chez les patients porteurs d'hépatopathie chronique est la plus longue.

Suivi des patients après la primo-infection

Les visites doivent être plus rapprochées après l'introduction du traitement en cas de primo-infection que pour un traitement initié en stade chronique, car dans cette situation les patients sont souvent symptomatiques et le temps de préparation au traitement est réduit. Ainsi, il est recommandé de revoir les patients à J15, M1, M2, M3 et M6, pour un contrôle clinique et de la tolérance immédiate aux ARV, pour l'éducation thérapeutique et pour le suivi immunovirologique (M1, M3, M6). Les visites ultérieures auront lieu tous les 3 mois jusqu'à M12, puis tous les 6 mois, et seront adaptées au schéma et à la réponse thérapeutique.

L'accompagnement des patients est particulièrement important soit localement, dans le centre de suivi, soit auprès des associations. L'accompagnement doit inclure des informations sur la prévention de la transmission sexuelle du VIH, dont le risque est élevé à ce stade. Les modalités d'accompagnement global sont identiques à celles de l'infection chronique (Cf. chapitre « Suivi de l'adulte »).

Points forts

- Le diagnostic d'une primo-infection par le VIH reste insuffisamment porté, alors que 50% des patients sont symptomatiques à cette phase. Il est nécessaire de renforcer auprès des médecins et des personnes la reconnaissance des symptômes et d'y associer la recherche d'autres IST.
- Répéter le dépistage VIH chez des personnes exposées au VIH, y compris chez des sujets sous PrEP, est important pour poser le diagnostic d'infection dès la primo-infection.
- La confirmation diagnostique doit être organisée en urgence pour ne pas retarder l'initiation du traitement.
- Le traitement antirétroviral doit être initié rapidement (dans les 24 à 48 h) chez tous les patients en primo-infection. Le bénéfice individuel comme collectif dépend de la précocité du traitement.
- Le test génotypique de résistance doit comporter l'analyse du gène de l'intégrase pour tous les patients.

Le groupe d'experts recommande :

- de solliciter un diagnostic virologique urgent en cas de suspicion de primo-infection, toujours confirmé par deux prélèvements sanguins différents ;
- de proposer à tous les patients un traitement rapide dès le diagnostic établi, par une trithérapie associant TDF/FTC et darunavir/ritonavir (AII) ou dolutégravir (BIII);
- de demander un test génotypique de résistance aux ARV, incluant l'analyse du gène de l'intégrase, avec adaptation éventuelle ultérieure du traitement selon les résultats (AII) ;
- de traiter sans délai toute primo-infection pendant la grossesse (AII) ;
- de dépister toutes les IST dans le bilan initial, et d'inciter au dépistage des partenaires ;
- d'accompagner l'initiation du traitement par l'ETP, un soutien psychologique et associatif, en soulignant le risque élevé de transmission pendant cette période.

Références

1. http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./content/download/124392/441812/version/3/file/SurveillanceVihSida2003_2014.pdf
2. HOLLINGSWORTH TD, ANDERSON RM, FRASER C. HIV-1 transmission, by stage of infection. *J Infect Dis.* 2008 ; 198 : 687-93.
3. WILSON DP, HOARE A, REGAN DG, LAW MG. Importance of promoting HIV testing for preventing secondary transmissions : modelling the Australian HIV epidemic among men who have sex with men. *Sex Health.* 2009 ; 6 : 19-33.
4. FRANGE P, MEYER L, DEVEAU C, TRAN L, GOUJARD C, GHOSN J, et al. Recent HIV-1 infection contributes to the viral diffusion over the French territory with a recent increasing frequency. *PLoS One.* 2012 ; 7 : e31695.
5. SENG R, ROLLAND M, BECK-WIRTH G, SOUALA F, DEVEAU C, DELFRAISSY JF, et al. Trends in unsafe sex and influence of viral load among patients followed since primary HIV infection, 2000-2009. *AIDS.* 2011 ; 25 : 977-88.
6. ROBB MI, ELLER La, KIBUUKA H, RONO K, MAGANGA L, NITAYAPHAN S, et al. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. *N Engl J Med.* 2016 Jun 2;374(22):2120-30.
7. COHEN MS, SHAW GM, MCMICHAEL AJ, HAYNES BF. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2011 ; 364 : 1943-54.
8. HELLMUTH J, FLETCHER JL, VALCOUR V, KROON E, ANANWORANICH J, INTASAN J, et al. Neurologic signs and symptoms frequently manifest in acute HIV infection. *Neurology.* 2016 Jul 12;87(2):148-54.
9. HOEN B, CHAIX ML. Primo-infection VIH. In : Girard PM, Katlama C, Pialoux G, Eds. VIH. Rueil-Malmaison : Doin; 2011. p. 79-84.
10. GHOSN J, DEVEAU C, CHAIX ML, GOUJARD C, GALIMAND J, ZITOUN Y, et al. Despite being highly diverse, immunovirological status strongly correlates with clinical symptoms during primary HIV-1 infection: a cross-sectional study based on 674 patients enrolled in the ANRS CO 06 PRIMO cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Apr;65(4):741-8.
11. FIEBIG EW, WRIGHT DJ, RAWAL BD, GARRETT PE, SCHUMACHER RT, PEDDADA L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors : implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS.* 2003 ; 17 : 1871-9.
12. Recommandations de Santé publique. Dépistage de l'infection par le VIH en France. Stratégies et dispositif de dépistage. Paris : HAS; 2009. URL:http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009/10/synthese_depistage_vih_volet_2_vfv_2009-10-21_16-48-3_460.
13. CHERET A, BACCHUS C, AVETTANT-FENOEL V, NEMBOT G, MELARD A, BLANC C, et al. A single HIV-1 cluster and a skewed immune homeostasis drive the early spread of HIV among resting CD4+ cell subsets within one month post-infection. *Plos One.* 2013;8(5):e64219.
14. ANANWORANICH J, SCHUETZ A, VANDERGEETEN C, SERETI I, DE SOUZA M, RERKNIMITR R, et al. Impact of multi-targeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PLoS One.* 2012;7(3):e33948.
15. CARTER CC, ONAFUWA-NUGA A, MCNAMARA LA, RIDDELL J 4TH, BIXBY D, SAVONA MR, et al. HIV-1 infects multipotent progenitor cells causing cell death and establishing latent cellular reservoirs. *Nat Med.* 2010 ; 16 : 446-51.
16. ANANWORANICH J, SACDALAN CP, PINYAKORN S, CHOMONT N, DE SOUZA M, LUEKASEMSUK T, et al. Virological and immunological characteristics of HIV-infected individuals at the earliest stage of infection. *J Virus Erad.* 2016;2:43-48.
17. STACEY AR, NORRIS PJ, QIN L, HAYGREEN EA, TAYLOR E, HEITMAN J, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol.* 2009 ; 83 : 3719-33.
18. GOUJARD C, BONAREK M, MEYER L, BONNET F, CHAIX ML, DEVEAU C, et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in

- untreated patients. *Clin Infect Dis*. 2006 ; 42 : 709-15.
19. AVETTAND-FENOEL V, PRAZUCK T, HOCQUELOUX L, MELARD A, MICHAU C, KERDRAON R, et al. HIV-DNA in rectal cells is well correlated with HIV-DNA in blood in different groups of patients, including long-term non-progressors. *AIDS*. 2008 ; 22 : 1880-2.
 20. ROBB ML, ANANWORANICH J. Lessons from acute HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(6):555-560.
 21. LAANANI M, GHOSN J, ESSAT A, MELARD A, SENG R, GOUSSET M, et al. Impact of the Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy During Primary HIV-1 Infection on the Decay of Cell-Associated HIV-DNA. *Clin Infect Dis*. 2015;60(11):1715-21.
 22. ANANWORANICH J, CHOMONT N, ELLER LA, KROON E, TOVANABUTRA S, BOSE M, et al. HIV DNA Set Point is Rapidly Established in Acute HIV Infection and Dramatically Reduced by Early ART. *EBioMedicine*. 2016;11:68-72.
 23. SCHUETZ A, DELEAGE C, SERETI I, RERKNIMITR R, PHANUPHAK N, PHUANG-NGERN Y, et al. Initiation of ART during early acute HIV infection preserves mucosal Th17 function and reverses HIV-related immune activation. *PLoS Pathog*. 2014;10(12):e1004543.
 24. DELEAGE C, SCHUETZ A, ALVORD WG, JOHNSTON L, HAO XP, MORCOCK DR, et al. Impact of early cART in the gut during acute HIV infection. *JCI Insight*. 2016 ;1(10).
 25. CROWELL TA, FLETCHER JL, SERETI I, PINYAKORN S, DEWAR R, KREBS SJ, et al. Initiation of antiretroviral therapy before detection of colonic infiltration by HIV reduces viral reservoirs, inflammation and immune activation. *J Int AIDS Soc*. 2016 ;19(1):21163.
 26. ANANWORANICH J, CHOMONT N, FLETCHER JL, PINYAKORN S, SCHUETZ A, SERETI I, et al. Markers of HIV reservoir size and immune activation after treatment in acute HIV infection with and without raltegravir and maraviroc intensification. *J Virus Erad*. 2015 ;1(2):116-122.
 27. PHANUPHAK N, TEERATAKULPISARN N, VAN GRIENSVEN F, CHOMCHEY N, PINYAKORN S, FLETCHER JL, et al. Anogenital HIV RNA in Thai men who have sex with men in Bangkok during acute HIV infection and after randomization to standard vs. intensified antiretroviral regimens. *J Int AIDS Soc*. 2015;18:19470.
 28. HOCQUELOUX L, PRAZUCK T, AVETTAND-FENOEL V, LAFEUILLADE A, CARDON B, VIARD JP, et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS*. 2010; 24 : 1598-601.
 29. HOCQUELOUX L, AVETTAND-FENOËL V, JACQUOT S, PRAZUCK T, LEGAC E, MELARD A, et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother*. 2013 ; 68 : 1169-78.
 30. LE T, WRIGHT EJ, SMITH DM, HE W, CATANO G, OKULICZ JF, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2013 ; 368 : 218-30.
 31. SENG R, GOJJARD C, KRASINOVA E, MIALHES P, ORR S, MOLINA JM, et al. Influence of lifelong cumulative HIV viremia on long-term recovery of CD4+ cell count and CD4+/CD8+ ratio among patients on combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2015 ;29(5):595-607.
 32. THORNHILL J, INSHAW J, KALEEBU P, COOPER D, RAMJEE G, SCHECHTER M, et al. Enhanced Normalization of CD4/CD8 Ratio With Earlier Antiretroviral Therapy at Primary HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 ;73(1):69-73.
 33. CHERET A, BACCHUS-SOUFFAN C, AVETTAND-FENOËL V, MELARD A, NEMBOT G, BLANC C, et al. Combined ART started during acute HIV infection protects central memory CD4+ T cells and can induce remission. *J Antimicrob Chemother*. 2015 ;70(7):2108-20.
 34. SÁEZ-CIRIÓN A, BACCHUS C, HOCQUELOUX L, AVETTAND-FENOEL V, GIRAULT I, LECUROUX C, et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog*. 2013; 9 : e1003211.
 35. HOGAN CM, DEGRUTTOLA V, SUN X, FISCUS SA, DEL RIO C, HARE CB, et al. The setpoint study (ACTG A5217) : effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis*. 2012 ; 205 : 87-96.
 36. GRIJSEN ML, STEINGROVER R, WIT FW, JURRIAANS S, VERBON A, BRINKMAN K, et al. No treatment versus 24 or 60 weeks of antiretroviral treatment during primary HIV infection : the randomized Primo-SHM trial. *PLoS Med*. 2012 ; 9 : e1001196.
 37. SPARTAC TRIAL INVESTIGATORS, FIDLER S, PORTER K, EWINGS F, FRATER J, RAMJEE G, et al. Short-course antiretroviral therapy in primary HIV infection. *N Engl J Med*. 2013 ; 368 : 207-17.
 38. WALKER BD, HIRSCH MS. Antiretroviral therapy in early HIV infection. *N Engl J Med*. 2013 ; 368 : 279-81.

39. KRASTINOVA E, SENG R, LECHENADEC J, PANJO H, ESSAT A, MAKHLOUFI D, et al. Does transient cART started during primary HIV infection undermine the long-term immunologic and virologic response on cART resumption? *BMC Infect Dis.* 2015 ;15:178.
40. CHERET A, NEMBOT G, MELARD A, LASCOUX C, SLAMA L, MIALHES P, et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 ; 15(4):387-96.
41. CROWELL TA, PHANUPHAK N, PINYAKORN S, KROON E, FLETCHER JL, COLBY D, et al. Virologic failure is uncommon after treatment initiation during acute HIV infection. *AIDS.* 2016 ;30(12):1943-50.
42. WALMSLEY SL, ANTELA A, CLUMECK N, DUICULESCU D, EBERHARD A, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013; 369(19): 1807-18.
43. MOLINA JM, CLOTET B, VAN LUNZEN J, LAZZARIN A, CAVASSINI M, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *J Int AIDS Soc* 2014 ; 17(4 Suppl 3): 19490.
44. GREENER BN, PATTERSON KB, PRINCE HM, SYKES CS, ADAMS JL, et al. Dolutegravir pharmacokinetics in the genital tract and colorectum of HIV-negative men after single and multiple dosing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013 ; 64(1): 39-44.
45. ADAMS JL, PATTERSON KB, PRINCE HM, SYKES CS, GREENER BN, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of dolutegravir in the genital tract of HIV-negative women. *Antivir Ther* 2014 ; 18(8): 1005-13.
46. LETENDRE SL, MILLS AM, TASHIMA KT, THOMAS DA, MIN SS, et al. ING116070: a study of the pharmacokinetics and antiviral activity of dolutegravir in cerebrospinal fluid in HIV-1-infected, antiretroviral therapy-naïve subjects. *Clin Infect Dis* 2014 ; 59(7): 1032-7.
47. WOHL DA, COHEN C, GALLANT J, MILLS A, SAX PE, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/ emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 ; 65(3): e118-20.
48. CLUMECK N, MOLINA JM, HENRY K, GATHE J, ROCKSTROH JK, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 65(3): e121-4.

Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

• Degré de force des recommandations

A = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.

B = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.

C = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

• Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

I = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.

II = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.

III = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicités à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **décembre 2016** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>