

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7

FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Année 2014

n° \_\_\_\_\_

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

PAR

**BARUKH Karen**  
Née le 14/06/86 à Paris 14ème

Présentée et soutenue publiquement le : 02/07/14

**Dépistage et prise en charge des troubles cognitifs liés au  
VIH : Evaluation de la filière EVACOG**

Président de thèse : **Professeur** MOULY Stéphane

Directeur de thèse : **Professeur** AUBERT Jean-Pierre

DES de Médecine Générale

# Remerciements

Au Professeur Mouly,  
Pour avoir accepté de présider cette thèse.

Au Professeur Bergmann,  
Pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

Au Docteur Aubert,  
Pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse, mon tuteur, mon enseignant de l'externat à l'internat, pour avoir eu le courage de me supporter toutes ces années, pour avoir corrigé mes traces et pour m'avoir formée à l'écriture et à l'utilisation de word avec beaucoup de patience et d'humour, pour m'avoir toujours rassurée et encouragée. Merci vraiment pour tout, je vous dois beaucoup, ce fut vraiment un plaisir de travailler avec vous.

Aux chefs et enseignants croisés sur le chemin de l'externat et de l'internat, pour votre implication dans ma formation. J'ai une pensée tout particulière à Eva, ma première chef en médecine interne à St Louis qui m'a fait découvrir la sémiologie lors de ma P2. Merci à tous les chefs de Jossigny (Xavier, Jerem, Souad, Gerault, Christophe, Karim, les 2 Philippe, cathy, Sylvie, George, Nico, Seb, Hichem, Stéphane) qui m'ont fait adorer les urgences et ceux de Lariboisière (Jen, Jo, Myriam, Nico, Cécile, Sophie, Bertrand) qui m'ont confortée dans ce que j'aimais, qui m'ont apportée beaucoup de choses. Merci aux chefs de la Réanimation des brûlés à St Louis et au Dr Cerf qui m'a fait découvrir la médecine générale.

A Claire Paquet, pour son aide précieuse et sa disponibilité.

A mes co-internes et infirmier(e)s pour tous ces moments, faciles et moins faciles, partagés, et tout spécialement à Natacha et Anais, vous êtes désormais des amies et pas n'importe lesquelles... Petite pensée également pour Idriss, Morgane, Valentin, Fanta, Elodie, Keren, Medhi, Benjamin, Charlotte, Quentin, Frédéric et Harry pour tous leurs conseils et rigolades.

A tous ces artistes qui m'ont permis de relâcher mon stress grâce à leur musique.

A mes amis et à mes voisins pour avoir été là pendant toutes ces années. Un profond merci à Daniel, Laura, Chloe, Johanna, Elinore J., Aurélie, Daphnée, Liate, Meg, Jo S., Léa, Ro, Yo, David, Helena, Ilan, Rémi, Théo, Isa, Astrée, Jess, Eva, Emma et Louise. Je ne peux pas vous citer tous mais j'ai une pensée pour chacun. A Stéphanie ou Keren pour les intimes, pour m'avoir aidée et soutenue.

A Banita, qui sans le savoir m'a fait découvrir ma passion pour la médecine.

A mes parents Michèle et Erick pour avoir toujours cru en moi, avoir toujours été là et avoir toujours su me conseiller, à mon frère Laurent pour me faire toujours voir la vie du bon côté, pour son indéfectible présence et sa compréhension à toute épreuve, à ma grand-mère Denise, pour tout son amour, à mon grand-père, Léon qui n'est plus là mais qui pourtant m'accompagne à chaque instant, et un grand merci à ma sœur Sarah, pour sa relecture, sa clairvoyance et ses attentions de chaque jour. A mon oncle Fabien pour sa gentillesse et sa disponibilité et à ma tante Joelle et mes cousins pour leurs encouragements.  
Je dois beaucoup à chacun d'entre vous et très sincèrement je vous en remercie.

## Liste des abréviations:

VIH : virus immunodéficience humaine  
SIDA : syndrome immunodéficience acquise  
PVVIH : personnes vivant avec le VIH  
SNC : système neurologique central  
HAND : HIV associated neurocognitive disorder  
LCR : liquide céphalorachidien  
HNRC : HIV Neurobehavioral Research Center  
ANI : Asymptomatic Neurocognitive Impairment  
MND: Minor Neurocognitive Disorder  
HAD : HIV associated dementia  
ARV : anti-rétroviraux  
HAART : Highly Active Antiretroviral Therapy  
SLA : sclérose latérale amyotrophique  
BHE : barrière hémato-encéphalique  
CMV : cytomégalovirus  
VZV : varicella zoster virus  
AVC : accident vasculaire cérébral  
LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive  
TNC : Troubles neurocognitifs  
VHC : virus hépatite C  
CD4 : cluster de différenciation 4  
HTA : hypertension artérielle  
BMI : body mass index  
HDS : HIV Dementia Scale  
MoCA : Montreal Cognitive Assessment  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
CPE : CNS (central nervous system) Penetration Effectiveness  
IADL4 : Instrumental Activities of Daily Living  
BREF : Batterie rapide d'efficacité frontale  
MMS : Mini Mental State examination  
IHDS : International HIV Dementia Scale  
VPN : valeur prédictive négative  
VPP : valeur prédictive positive  
NPZ- 8 : neuropsychologic z score for 8 tests  
DTI : diffusion tensor imaging

## Contenu

Résumé:.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
1. Introduction .....	8
2. Les troubles cognitifs du sujet VIH.....	9
a. Prévalence .....	9
b. Etiologie, mécanismes .....	13
c. Cofacteurs .....	14
e. Prise en charge .....	18
3. Position du problème .....	21
a. Le dépistage est-il légitime ? .....	21
b. En l'absence d'un dépistage légitime, pourquoi proposer une filière de dépistage ? .....	22
c. Description de la filière EVACOG .....	23
d. Financement .....	24
4. La construction du dispositif, le choix des tests de dépistage.....	24
5. Objectifs de l'étude.....	26
6. Méthode .....	26
a. Critères d'inclusion .....	26
i. Des patients .....	26
ii. Des médecins utilisateurs.....	27
iii. Des médecins non utilisateurs.....	27
b. Critères d'évaluation .....	27
i. De l'utilité du dispositif.....	27
ii. De la satisfaction des médecins utilisateurs.....	27
iii. De l'acceptabilité du dispositif par les patients .....	27
iv. De l'utilité attendue du dispositif.....	27
c. Groupe de pilotage .....	27
d. Déroulement de l'étude.....	28
i. Rencontres avec les patients .....	28
ii. Questionnaire aux médecins utilisateurs.....	29
iii. Rencontres avec les non-utilisateurs.....	29
e. Anonymat.....	30
f. Durée de l'étude .....	30
7. Résultats .....	30
a. Comment la filière a-t-elle fonctionné ? .....	30
b. Le dispositif est-il utile (au sens défini par l'étude) ? .....	31
c. Le dispositif est-il satisfaisant pour les médecins utilisateurs ? .....	32
d. Le dispositif est-il acceptable pour les patients ? .....	34
e. Prévalence anomalies suspectées : .....	35

f. Le dispositif est-il attendu favorablement par les médecins non utilisateurs hospitaliers et de ville ? .....	36
8. Discussion .....	43
a. Sur l'opportunité du dépistage .....	43
b. Sur le choix des tests de dépistage .....	43
c. Barrières linguistiques et culturelles .....	45
d. Sur la méthode .....	45
e. Sur le nombre de sujets inclus dans l'étude .....	46
f. Sur l'hétérogénéité des médecins adresseurs.....	46
g. Sur les résultats .....	46
Résultat 1 : taux d'activation, de filtrage, d'acceptation de la procédure diagnostique .....	46
Résultat 2 : utilité du dispositif .....	46
Résultat 3 : les médecins utilisateurs ont considéré la filière utile.....	47
Résultat 4 : analyse détaillée de la satisfaction des médecins pour leurs patients .....	47
Résultat 5 : acceptabilité du dispositif par les patients .....	47
Résultat 6 : prévalences des troubles dépistés .....	47
Résultat 7 : taux de satisfaction des médecins non utilisateurs .....	47
9. Conclusion.....	48
10. Bibliographie.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
11. Annexes .....	49

## Liste des figures:

Figure 1 : Comparaison du spectre des HAND avant et depuis les ARV.....	10
Figure 2 : L'évolution des prévalences des troubles cognitifs depuis les ARV détaillée pour chaque domaine.....	12
Figure 3 : Résumé des mécanismes immunologiques du VIH dans le système nerveux central, responsables de troubles cognitifs.....	14
Figure 4 : Proposition d'algorithme de prise en charge cognitive des PVVIH.....	21
Figure 5 : L'acceptation de la filière.....	30
Figure 6 : Utilité de la filière : taux de patients rassurés par le dispositif.....	31
Figure 7 : Satisfaction de la filière par les médecins utilisateurs.....	32
Figure 8 : Prévalence des anomalies suspectées (taux des HAND et des HAND potentielles).....	35
Figure 9 : Utilité attendue de la filière EVACOG par les médecins hospitaliers, de ville et de la polyclinique de Lariboisière informés de l'existence de ce dispositif.....	36
Figure 10 : Utilité attendue de la filière EVACOG par tous les médecins informés de l'existence de ce dispositif mais qui n'ont pas adressé de patients.....	37
Figure 11 : Utilité attendue de la filière EVACOG par tous les médecins informés de l'existence de ce dispositif mais qui n'ont pas adressé de patients en fonction de leur file active.....	37

## Liste des tableaux:

Tableau 1 : score CPE (CNS Penetration Effectiveness).....	19
Tableau 2 : Tests adéquats à pratiquer en fonction des troubles cognitifs à rechercher.....	25
Tableau 3 : Caractéristiques des patients de la filière.....	32
Tableau 4 : Avis des médecins utilisateurs sur la filière EVACOG.....	33
Tableau 5 : L'acceptabilité du dispositif par les patients.....	34
Tableau 6 : Avis de la filière EVACOG par les médecins hospitaliers informés de l'existence de ce dispositif mais qui n'ont pas adressé de patients.....	38
Tableau 7 : Avis de la filière EVACOG par les médecins de ville informés de l'existence de ce dispositif mais qui n'ont pas adressé de patients.....	39
Tableau 8 : Avis de la filière EVACOG par les médecins de la policlinique de Lariboisière informés de l'existence de ce dispositif mais qui n'ont pas adressé de patients.....	40
Tableau 9 : Avis de la filière EVACOG par tous les médecins informés de l'existence de ce dispositif mais qui n'ont pas adressé de patients.....	41

## 1. Introduction

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus infectant l'Homme et responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), qui est un état affaibli du système immunitaire le rendant vulnérable à de multiples infections opportunistes. Il est transmis par plusieurs fluides corporels : sang, sécrétions vaginales, sperme, liquide pré-éjaculatoire ou lait maternel. Il est classé en trois catégories : A (primo-infection et phase chronique asymptomatique), B (phase chronique symptomatique pré-SIDA) et C (phase chronique symptomatique avec événements majeurs = SIDA)<sup>1</sup> (cf annexes).

D'après le rapport ONUSIDA 2013, 35,3 millions de personnes vivaient avec le VIH en 2012 à l'échelle mondiale et 2,3 millions de nouvelles infections auraient été comptabilisées cette année-là, soit une diminution d'incidence de 33% par rapport à 2001. La mortalité serait estimée à 1,6 millions de personnes en 2012 par rapport à 2,3 millions en 2005. Cette diminution de la mortalité est liée à une prise plus générale des anti-rétroviraux –mis sur le marché depuis 1996- et une amélioration de la prévention.

Ce progrès s'observe cependant surtout dans les pays développés: l'incidence de la maladie y diminue significativement. Sa prévalence continue malgré tout d'augmenter, en raison de l'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints. La généralisation des trithérapies dans la prise en charge de l'infection par le VIH a conduit à une quasi-normalisation de l'espérance de vie des patients. L'un des enjeux sanitaires majeurs pour les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) est maintenant leur qualité de vie.

Les troubles neuro cognitifs sont fortement prévalents chez les PVVIH (30 à 50% des cas). L'atteinte du système fronto-striatale induit notamment une perturbation des fonctions multitâches, terme utilisé pour décrire le fait d'accomplir des tâches multiples simultanément, l'allocation d'attention à de multiples flux de données sensorielles, ou encore la capacité d'un individu de planifier et de mener à bien plusieurs tâches distinctes, dans un délai précis où la commutation entre les tâches est nécessaire. La capacité multitâche est nécessaire, non seulement pour planifier et organiser à partir d'associations temporelles et conditionnelles entre les actions mais aussi pour maintenir ces associations dans la mémoire de travail, ainsi que d'autres informations telles que les stimuli environnementaux immédiats. Les lésions du lobe préfrontal qui confirment les difficultés de fonctionnement quotidien ont aussi de profonds déficits sur les mesures de la capacité multitâche.

Un déficit au niveau de la capacité multitâche aurait donc des conséquences sur le fonctionnement quotidien. Pour autant une évaluation de ce déficit est-elle possible dans la pratique? Si oui, de quelle façon? L'évaluation neuropsychologique devrait être incluse dans l'évaluation de routine des patients. Ce qu'elle révélerait aurait un impact important sur leur qualité de vie en permettant soit d'améliorer la conformité de la thérapie antirétrovirale, soit –et surtout- de rassurer certains patients dont les craintes évoluent souvent en symptômes.

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un virus neurotrope, qui attaque le système nerveux central (SNC) à un stade précoce, et qui développe chez beaucoup de personnes infectées, des symptômes de maladies neurologiques et psychologiques<sup>2</sup>. Ces troubles existent depuis le début de l'épidémie mais leur

gravité s'est modifiée avec la trithérapie. Avant le traitement antirétroviral, les troubles cognitifs associés au SIDA survenaient chez 20 à 30 % des patients au cours de l'évolution de leur maladie. Depuis la mise en place des traitements anti-rétroviraux hautement actifs, on dénombre moins de cas sévères mais une augmentation des cas avec des troubles cognitifs modérés et faibles. Les patients et leur entourage ne les évoquent pas nécessairement spontanément, et les médecins ne les interrogent pas toujours. C'est pourquoi le dispositif EVACOG a été mis en place en 2011 par le Réseau de santé Paris Nord, dans le but d'optimiser le dépistage des troubles cognitifs des personnes porteuses du VIH suivies en ville et à l'Hôpital sur le territoire du Réseau.

## 2. Les troubles cognitifs du sujet VIH

### a. Prévalence

Le virus du VIH est un virus neurotrope, qui peut entraîner des troubles neurocognitifs: le virus atteint le système nerveux central dès les premiers jours de l'infection, alors que les traitements anti-rétroviraux pénètrent difficilement dans le cerveau.

Ces troubles couramment appelés "HAND" (HIV associated neurocognitive disorders), sont des troubles cognitifs liés au VIH. Ils peuvent être asymptomatiques mais évoluer potentiellement vers une démence, soit une diminution irréversible des facultés intellectuelles: altération de la mémoire, de la pensée abstraite, du jugement et de la personnalité. La démence liée au VIH est une démence sous-corticale<sup>3</sup>. Le système sous-cortical représentant les régions du cerveau situées anatomiquement en dessous de la couche de cortex cérébral. C'est un ensemble de noyaux gris moteurs et de fibres afférentes et efférentes, situées dans les régions sous-corticales et sous-thalamiques, à l'exclusion de la voie pyramidale et du cervelet.

Les "HAND" peuvent se présenter par des troubles cognitifs, moteurs et/ou comportementaux. Ils sont le résultat de dommages neuronaux causés par la réplication du VIH dans le LCR et de l'activation immunitaire cérébrale<sup>3</sup>. Ils provoquent un ralentissement psychomoteur, des changements de l'humeur, des troubles de la concentration, de l'attention, de la mémoire de travail, de la mémoire épisodique, des fonctions cognitives et des difficultés au niveau de tâches complexes. Il peut parfois y avoir une atteinte corticale avec des difficultés de l'apprentissage des nouvelles informations, expliquée par une atteinte des ganglions de la base, de la substance blanche profonde, de l'hippocampe et du cortex cérébral -avec une prédominance de la substance blanche<sup>3,4</sup>. On observe une variabilité des présentations allant d'un simple trouble mnésique compatible avec la vie quotidienne, jusqu'à un tableau démentiel. Les troubles peuvent parfois être signifiés par l'entourage, s'il existe des changements de comportements, une apathie, un repli sur soi, une diminution des activités sociales, une perte de la spontanéité, ou une indifférence affective. Ces symptômes peuvent évoquer une dépression. Il est alors indispensable de traiter les patients et d'observer leur évolution. S'ils persistent, il faut rechercher des HAND<sup>5</sup>.

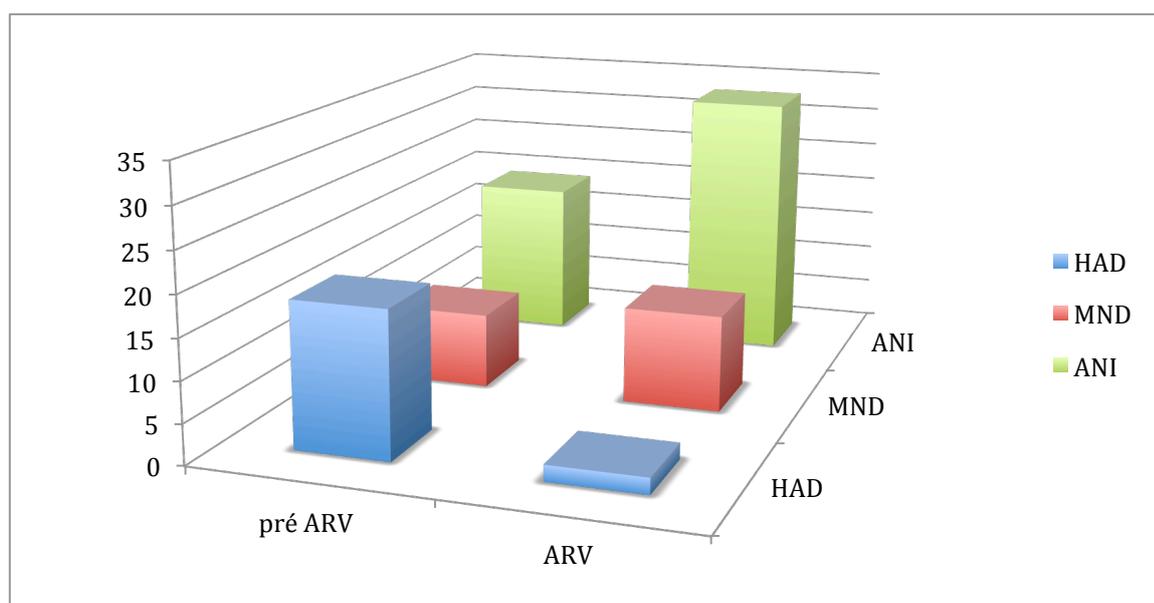
En 1991, compte tenu de l'importance de la prévalence des troubles cognitifs, l'HNRC

(HIV Neurobehavioral Research Center) a proposé des critères diagnostiques. Ils répertoriaient les troubles en trois classes de sévérité et d'impact, critères révisés en 2007 par Antinori et al., (critères de Frascati)<sup>6</sup> en trois grandes catégories de troubles cognitifs associés au VIH.

1. Troubles cognitifs ASYMPTOMATIC ou Asymptomatic Neurocognitive Impairment (ANI), définis par une altération dans au moins deux champs cognitifs mais sans retentissement sur la vie quotidienne.
2. Troubles cognitifs légers ou Mild Neurocognitive Disorder (MND), qui répondent aux mêmes critères neuropsychologiques mais associés à un retentissement sur la vie quotidienne sans pour autant remplir les critères de démence.
3. Démence associée au VIH ou HIV associated dementia (HAD) constituant un véritable syndrome démentiel dans au moins deux champs cognitifs avec retentissement marqué sur la vie quotidienne.

De nos jours, la présentation clinique des HAND a changé par rapport aux années 1980-1990. L'incidence des formes les plus sévères a beaucoup diminué chez les patients bien traités, et le traitement anti-rétroviral (ARV) a diminué les troubles neurocognitifs<sup>7,8</sup>. Par ailleurs, les ARV ont augmenté la longévité, modifiant le spectre des "HAND"<sup>5</sup>.

- Avant les ARV: 50% des patients au stade SIDA avaient une HAD: 1<sup>ère</sup> cause de démence chez le sujet jeune.
- Depuis les ARV, on observe une diminution de l'incidence de la HAD<sup>7</sup> mais une augmentation de sa prévalence en raison de l'augmentation de la survie et de la résistance aux ARV. En revanche, il y a une stagnation, voire une augmentation de la prévalence de l'atteinte cognitive (accroissement des formes moins sévères (ANI et MND). (cf graphique ci-dessous).) : en vivant plus longtemps, les malades sont confrontés à d'autres types de démences dues à l'âge



**Figure 1** : Comparaison du spectre des HAND avant et depuis les ARV (HAART en anglais). Adapté de Heaton, R. K et al., (1995) and Heaton, R. K et al., (2011)<sup>9,10</sup>

Les estimations évaluent de 30 à 50%, en moyenne, les patients porteurs du VIH présentant des troubles neurocognitifs<sup>11</sup>, parmi lesquels 60% sont des formes asymptomatiques<sup>5,8</sup>. La sévérité de la plainte cognitive est beaucoup plus faible que la réelle intensité de l'atteinte, qui est de l'ordre de 30% des patients<sup>5</sup>.

Dans l'étude «Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia »<sup>5</sup>, la prévalence des plaintes cognitives chez les patients VIH avec une charge virale plasmatique indétectable était de 27%:

- Chez les patients ne présentant aucune plainte cognitive, la prévalence des HAND était de 64% (dont 64% de ANI, 4% de MND et 0% de HAD).
- Chez les patients ressentant une (ou des) plainte(s) cognitive(s), la prévalence des HAND était de 84% (24% ANI, 52% MND et 8% HAD)

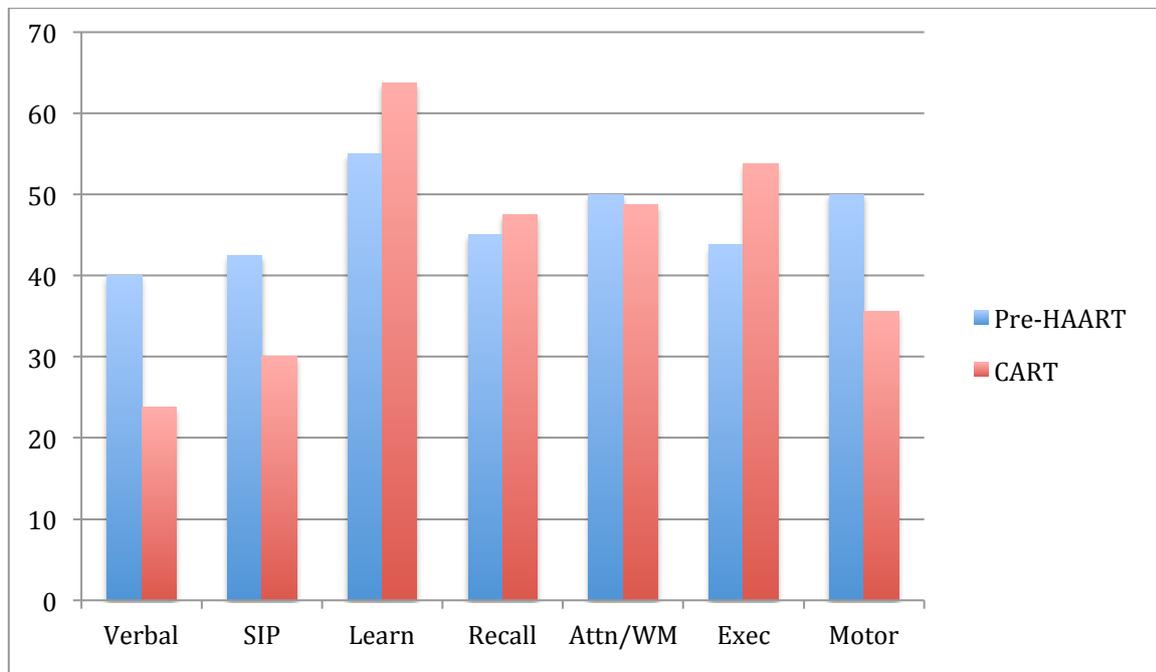
En France, la prévalence des troubles neurocognitifs est variable. Il existe trois grandes cohortes françaises, dans lesquelles la prévalence des HAND atteint: **49%** (selon la cohorte SIGMA, N=37)<sup>12</sup>, **59%** (selon la cohorte Aquitaine ANRS CO3 (N=400), avec ANI: 21%, MDN :31% et HAD :7%)<sup>8</sup>, **19%** (selon la cohorte Neuradapt, N=256, dont ANI : 53% , MND : 37% et HAD : 10%)<sup>13</sup>.

A l'échelle mondiale, environ 35% des patients VIH, contrôlés sous ARV présentent des troubles cognitifs (dont un peu plus du tiers sont des ANI), sous réserve que les données sont variables<sup>5,8,13-19</sup>. Les prévalences des HAND atteignent les proportions suivantes : 6,2% selon la cohorte Canada(N=1651)<sup>16</sup>, 6 à 13% selon la cohorte MACS aux Etats-Unis(N=345)<sup>17</sup>, 14% selon la cohorte SMART (Australie, Amérique du Nord, Brésil, et Thaïlande) (N=292)<sup>18</sup>, 39% selon cohorte ALLRT aux Etats Unis(N=1660)<sup>15</sup>, 52% selon la cohorte HNRC (N=1555, ANI :33%, MND :12%, HAD :2%)<sup>14</sup>, et 69% selon la cohorte SUISSE (N=200, dont ANI : 42%, MND : 28% et HAD : 4%)<sup>5</sup>.

La prévalence des HAND en fonction du stade CDC est globalement répartie comme suit: 27% au stade A, 44% au stade B et 52% au stade C<sup>6</sup>.

Il faut tenir compte de la grande variabilité des populations au sein de ces différentes cohortes, par exemple: dans la cohorte SIGMA la population est plus âgées (>60 ans), la cohorte Aquitaine est majoritairement composée d'une population homosexuelle). Par conséquent leurs résultats ne sont pas représentatifs de toute la population VIH. L'âge est évidemment un facteur facilitant le développement d'autres risques de démence. Le niveau social et l'environnement culturel ont un impact sur le ressenti des troubles, peuvent biaiser l'analyse des tests (analphabétisation, langue, facilité des confidences, névroses culturelles...) et sur leur prise en charge (différence d'observance thérapeutique...)<sup>2</sup>.

Dans le graphique ci-dessous, on peut remarquer que les domaines de cognitions ne sont pas atteints de façon uniforme. Les catégories de troubles les plus fréquents, depuis l'ère des trithérapies, concernent les domaines de l'apprentissage et des fonctions exécutives<sup>3</sup>.



**Figure 2** : L'évolution des prévalences des troubles cognitifs depuis les ARV détaillée pour chaque domaine<sup>9</sup>

Il est difficile d'établir avec précision la prévalence et l'incidence des troubles cognitifs uniquement imputables au VIH pour différentes raisons:

- Absence de standardisation des outils de repérage
- Place dans les études aux patients asymptomatiques (enquête non systématique et résultats non uniformes)
- Barrière de la langue
- Filières de diagnostics variables, notamment de dépistage
- Existence de comorbidités

Même des formes mineures de HAND peuvent altérer la qualité de vie, avec des difficultés à effectuer les tâches quotidiennes, dont l'adhésion au traitement anti-rétroviral, ce qui peut avoir de nombreuses répercussions<sup>20</sup>.

Le retentissement sur le quotidien est un enjeu majeur du diagnostic : impact social, psychologique et sur l'emploi. Dans une étude<sup>4</sup>, le taux d'emploi est à 33,3% chez le patient VIH alors qu'il est à 69,2% sur une population générale. Cette différence peut être expliquée par d'autres causes telles que les particularités sociales des PVVIH, l'altération de l'état général, l'asthénie, les maladies opportunistes, les hospitalisations fréquentes. Mais on peut aussi imaginer que des troubles neurocognitifs aient un retentissement sur la fonction intellectuelle. Ils pourraient jouer un rôle au niveau de l'emploi, notamment parce que la capacité multitâche - précocement altérée par les HAND- est un facteur central pour l'adhésion à un emploi.

## b. Etiologie, mécanismes

Quelques notions de physiopathologie sont utiles afin de mieux comprendre le processus et les traitements proposés.

Environ trois semaines après la contamination par le VIH, la phase de primo infection peut être asymptomatique ou non: hyperthermie, éruption cutanée, ulcères buccaux et lymphadénopathies<sup>21</sup>. Lors de cette exposition initiale, le VIH pénètre dans le cerveau, à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) via les monocytes et macrophages sans spécificité régionale<sup>11</sup>.

De façon générale, les troubles cognitifs peuvent être multifactoriels, même dans les populations où la suspicion de la maladie d'Alzheimer peut être très forte. Ainsi, certaines étiologies sont à rechercher systématiquement:

- les troubles métaboliques (carences vitaminiques et dysthyroïdie),
- les causes tumorales (tumeurs cérébrales, lymphome cérébral),
- les toxiques (médicaments, drogues, alcool),
- les causes traumatiques (hématomes),
- neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, SLA),
- infectieuses (syphilis, méningite),
- infectieuses liées au VIH, cad les maladies opportunistes (toxoplasmose, cryptococcose, encéphalopathie au CMV ou VZV, LEMP),
- vasculaire (AVC, athérosclérose),
- et lié au VIH lui-même (encéphalites)<sup>8,22</sup>.

Une fois ces étiologies éliminées, et que le diagnostic de HAND est posé, il faut essayer de comprendre la ou les raison(s) de sa survenue. Les causes potentielles de HAND dans "l'ère ARV" sont généralement liées:

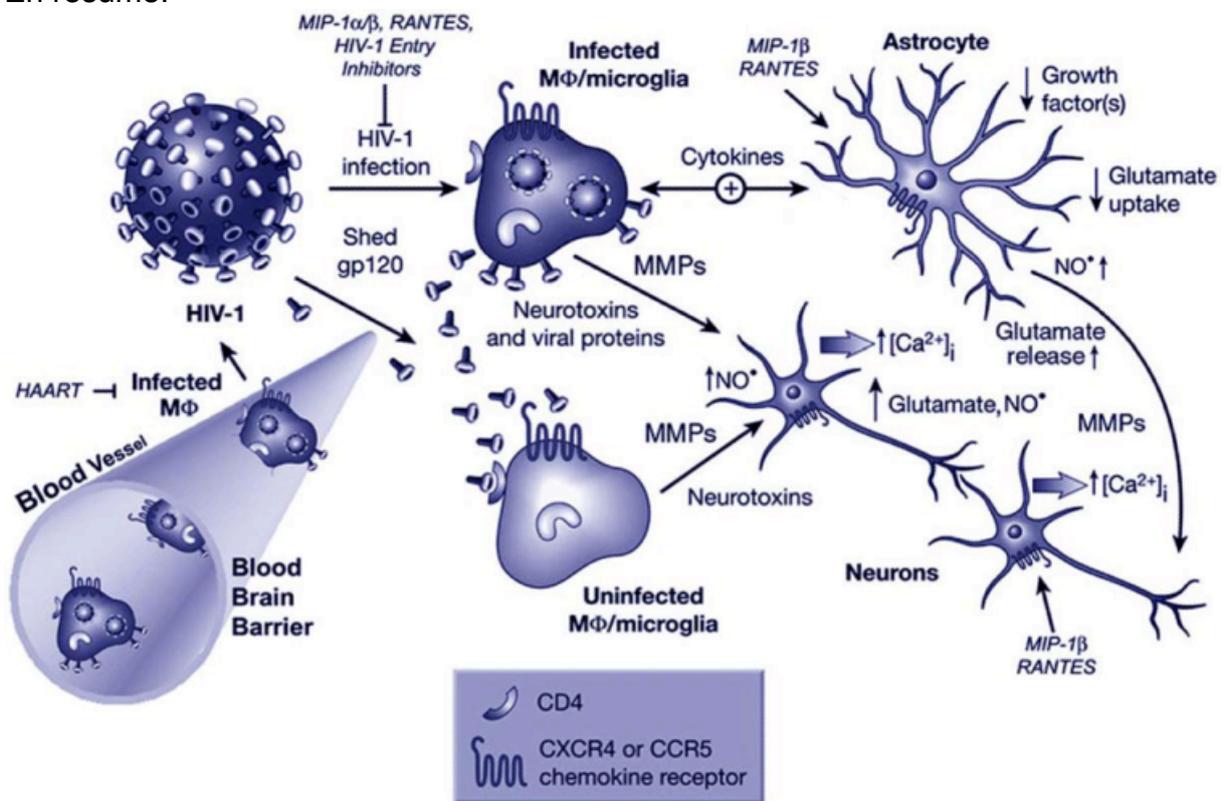
- Aux comorbidités
- A la mauvaise observance
- A la résistance aux médicaments<sup>23</sup>.
- A des lésions cérébrales irréversibles existantes avant la mise en route des ARV
- A une suppression virale incomplète du LCR due à une faible pénétration des ARV et/ou des souches virales résistantes au traitement mis en place
- A la possibilité que même une très faible réplication virale cérébrale puisse entraîner une dysfonction ou des lésions neuronales (notamment par processus inflammatoires)
- A la neurotoxicité des ARV<sup>7,10</sup>.

Au niveau physiopathologique, le virus n'infecte pas directement les neurones mais provoque des lésions neuronales indirectement, en infectant les macrophages et autres cellules du SNC. Les macrophages et cellules microgliales sont les plus fréquemment infectés, car porteurs des récepteurs et/ou co-récepteurs CCR5 et CXCR4. Après avoir traversé la BHE, le virus produit des lésions synaptodendritiques via différents mécanismes directs (protéines virales: gp120 et tat) et indirects (processus inflammatoire local neurotoxique), ce qui entraîne des dommages au niveau des ganglions de la base et des régions néo corticales<sup>24</sup>.

Les cytokines sont produites par les cellules immunitaires telles que les macrophages (du système nerveux central et périphérique), astrocytes et cellules microgliales activées ou infectées par VIH. Les chimiokines forment un sous-ensemble de cytokines. Elles possèdent des propriétés chimio attractives très importantes dans la pathologie liée au VIH. Les récepteurs de ces chimiokines sont distribués dans tout le cerveau, sur les cellules microgliales, les astrocytes, les oligodendrocytes et les neurones. Les altérations cellulaires (structurelles et fonctionnelles) qui en résultent ne sont que partiellement réversibles<sup>25</sup>.

Ces processus inflammatoires sont les principaux déterminants de l'atteinte clinique. De plus, chez le patient VIH les macrophages activés et infectés libèrent des molécules excitotoxiques qui entraînent une altération de la libération de glutamate. Une augmentation de cette libération entraîne une augmentation du stress cellulaire cérébral, phénomène probablement impliqué dans la genèse des troubles cognitifs.

En résumé:



**Figure 3** : Résumé des mécanismes immunologiques du VIH dans le système nerveux central, responsables de troubles cognitifs<sup>26</sup>

Ce schéma résume tous les mécanismes immunologiques du VIH dans le système nerveux central, responsables de troubles cognitifs, en illustrant les différentes voies impliquées.

### c. Cofacteurs

Si la réplication virale plasmatique est non contrôlée, le VIH peut être facteur de déclin cognitif. Cependant les TNC peuvent être amplifiés, majorés par des cofacteurs. Ces derniers peuvent avoir un effet synergique, ou représenter un facteur

de confusion, rendant l'imputabilité objective du VIH difficile. Ils peuvent également influencer la fréquence de ces troubles<sup>3,8</sup>.

*Cofacteurs dus au comportement et troubles psychologiques :*

*Les plus souvent mis en cause sont : l'abus de drogues psycho actives (cocaïne par ex.), l'éthylisme, les troubles psychiatriques (anxiété, dépression, autres maladies psychiatriques). NB : La dépression peut certes induire des troubles cognitifs, mais le VIH est en lui-même pourvoyeur de dépression. Il est donc parfois difficile de faire la part des choses<sup>6</sup>.*

*Cofacteurs naturels :*

La survie augmente dans la PVVIH. Les comorbidités et autres symptômes cognitifs liés à l'âge s'associent donc naturellement aux HAND.

*Cofacteurs liés aux comorbidités :*

En priorité, la coinfection au VHC, le syndrome d'apnées du sommeil. On notera aussi les pathologies cérébrovasculaires (pouvant aussi être liées à l'âge), les pathologies neurodégénératives (comme la maladie d'Alzheimer)<sup>3,8</sup>. La démence vasculaire et les AVC peuvent intervenir de façon simultanée avec les HAND. L'incidence des accidents ischémiques constitués, a d'ailleurs augmenté de 40 % entre 1997 et 2006 chez des PVVIH de moins de 50 ans alors que leurs facteurs de risque conventionnels étaient extrêmement contrôlés du fait de leur suivi<sup>18</sup>.

L'impact des cofacteurs est modulé en fonction de la réserve cognitive individuelle des patients VIH. Plus sa réserve cognitive est importante, plus le temps avant le retentissement des lésions sera long.

#### d. Diagnostic

Qui doit-on envoyer en consultation neurologique ou consultation mémoire ?

Différentes études tendent à montrer que le diagnostic précoce des HAND, voire leur dépistage dans les formes asymptomatiques, peut être associé à une amélioration de la qualité de vie des patients, sans corrélation avec le degré des troubles<sup>5</sup>. Le ciblage des patients nécessitant un bilan neurocognitif plus approfondi est une étape décisive. Différentes propositions de dépistage ont été évoquées, mais n'ont pour l'instant pas fait l'objet d'un consensus formel<sup>2,5,18,22,27</sup>.

- Dans le cadre du suivi annuel des patients asymptomatiques, en fonction des facteurs de risque de développement HAND :
  - ✓ nadir CD4 < 200/mm<sup>3</sup>,
  - ✓ antécédents d'infections opportunistes du SNC, stade C
  - ✓ durée d'infection par le VIH longue
  - ✓ mauvaise observance des ARV,
  - ✓ charge virale plasmatique détectable
  - ✓ co-infection par le VHC,
  - ✓ âge > 50 ans
  - ✓ facteurs de risque vasculaire \*
  - ✓ pathologie cérébrovasculaire avérée

- ✓ consommation de substances psycho-actives,
- ✓ troubles psychiatriques,
- ✓ syndrome d'apnées du sommeil

Il existe également d'autres facteurs de risque de développement de HAND retrouvés dans une étude: l'existence d'une anémie ou d'une thrombocytopénie et la dénutrition<sup>27</sup>.

*\* La fréquence de la dyslipidémie, des troubles de la glucorégulation, l'HTA, l'âge>50 ans, BMI élevé (entre 40 et 60 ans surtout) et le tabagisme de certains patients VIH augmentent le risque infraclinique d'athérosclérose, qui peut être responsable de troubles cognitifs<sup>11</sup>. D'autant plus que l'immunosuppression et les traitements peuvent être en partie responsables de certains facteurs de risque cardiovasculaire<sup>4</sup>.*

- S'il existe des points d'appel clinique : en cas de plainte mnésique du patient ou de difficultés professionnelles en rapport avec des troubles cognitifs

Dans ces deux grandes catégories, on peut proposer un auto-questionnaire de plainte cognitive ou hétéro-questionnaire fait par l'entourage<sup>28</sup>, ou approfondir quelque peu l'enquête par des tests courts comme l'HDS<sup>29</sup> ou la MoCA<sup>27</sup> mais qui manquent encore de sensibilité pour être recommandés.

Cependant certains pensent que les TNC devraient être évalués dès le début, étant donné leur caractère asymptomatique fréquent et leur aggravation possible<sup>27</sup>.

Si les résultats de ces tests sont anormaux, ou que la plainte cognitive est importante entravant notamment le quotidien, il est nécessaire d'évaluer les patients de façon plus approfondie en les adressant à une consultation de neurologie, ou de neuropsychologie. Les patients y seront évalués sur le plan thymique (éliminer une dépression et autres troubles psychiatriques), au niveau de l'anxiété, du retentissement quotidien et des épreuves neuropsychologiques. Le diagnostic de confirmation repose sur des tests qui doivent théoriquement explorer au moins cinq domaines cognitifs parmi les suivants<sup>27</sup>:

- Processus attentionnels (fait référence à la capacité à être alerte à son environnement et à maintenir son attention sur une durée de temps appropriée pour son âge)
- Fonctions exécutives (elles sont impliquées dans toute action orientée vers un but. Il s'agit d'un ensemble de fonctions qui est souvent comparé à un chef d'orchestre dont l'objectif est de coordonner efficacement les autres fonctions cognitives. Plusieurs aspects peuvent ainsi être évalués: organisation/planification, inhibition, flexibilité mentale, jugement, autocritique,..)
- Mémoire épisodique (mémoire à long terme déclarative spécialisée dans les expériences personnellement vécues et localisées dans le temps et l'espace)
- Vitesse de traitement de l'information (se réfère au rythme auquel les différentes opérations mentales sont déclenchées et exécutées)
- Performances visuospatiales (permettent de s'orienter dans l'espace, de percevoir les objets de notre environnement, de les organiser en une scène

- visuelle cohérente, et d'imaginer mentalement un objet physiquement absent)
- Langage (capacité à exprimer une pensée et à communiquer au moyen d'un système de signes)
- Praxies (ensemble de mouvements coordonnés en fonction d'un but)

Le bilan neuropsychologique permettra de différencier les HAND des autres troubles neurodégénératifs<sup>27</sup>. S'il est perturbé, un bilan biologique de première intention s'impose afin d'éliminer des causes acquises et d'avoir un reflet de la profondeur de son immunodépression:

- TSH NFS CRP, ionogramme sanguin, bilan hépatique sont un minimum
- vitamines (B1, B9, B12, PP, D)
- TPHA/VDRL et sérologie VHC si non faites
- Charge virale et CD4 et CD8 si patient non suivi
- Recherche de résistances aux antirétroviraux
- Recherche des facteurs de risque de développer une HAND
- Recherche de syndrome d'apnées du sommeil
- Recherche de dépression

Il est également important de réaliser une IRM cérébrale pour plusieurs raisons:

- Ecarter une autre cause ou recherche d'une maladie opportuniste du SNC : atrophie corticale, signes de leucopathie vasculaire (ou autre pathologie vasculaire : AVC, microsaignement..) et pathologie tumorale.
- Faire le diagnostic positif qui pourrait retrouver en cas de HAND : une atrophie cortico et/ou sous corticale, des hypersignaux punctiformes sur les séquences pondérées en T2 ou FLAIR mais aucune anomalie sur les séquences pondérées en T1, une leucoencéphalie péri-ventriculaire. Toutefois la normalité de l'IRM n'exclut pas le diagnostic de HAND<sup>8</sup>.

Suite à l'IRM cérébrale et en fonction de ses résultats, une ponction lombaire pour analyse de LCR peut être réalisée. Cet examen analyse la cytologie, la biochimie, la bactériologie, (qui montre le plus souvent une méningite lymphocytaire normoglycorachique caractéristique des HAND), la réplication de la charge virale dans le LCR et permet également de vérifier la concentration des ARV<sup>27,30</sup>. Ainsi les maladies opportunistes, ou autres causes d'encéphalites<sup>27,30</sup> peuvent être écartées. Parfois, chez des patients sous ARV, on observe une charge virale qui est indétectable dans le plasma et positive dans le LCR.

L'existence d'une réplication virale dans le LCR, voire d'une dissociation génotypique et génotropique des souches entre deux compartiments, constitue une orientation diagnostique<sup>27,30</sup>. Si la charge virale dans le LCR est élevée, elle peut être corrélée aux TNC, elle ne permet cependant pas d'affirmer l'existence d'une encéphalopathie au VIH. Toutefois elle reste la plupart du temps indétectable. L'indication d'une ponction lombaire est donc marginale et réservée aux personnes avec des troubles cognitifs aggravatifs sans orientation étiologique<sup>31</sup>.

En cas de suspicion de maladie neurodégénérative surajoutée, un dosage des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer peut s'avérer très utile. Mais il ne permet pas, pour le moment, de confirmer l'imputabilité du VIH dans un trouble

neurocognitif, sauf si la charge virale dans le LCR est très positive et que les troubles régressent après adaptation du traitement.

D'autres examens en cours d'évaluation sont actuellement utilisés en recherche tels que:

- La spectroscopie protonique par résonance magnétique nucléaire, qui permet de montrer des signes d'inflammation et de destruction neuronale<sup>22,32-34</sup>
- La DTI: le tenseur de diffusion qui étudie la microstructure de l'eau dans le cerveau pour rechercher des lésions de la substance blanche<sup>11,35</sup>
- L'IRM fonctionnelle<sup>33</sup>
- L'e PK11195 PET (tomographie par émissions de positons) qui recherche une activité de la microglie<sup>35,36</sup>

### e. Prise en charge

Comme vu précédemment, la mise en place des ARV, a induit une augmentation de la prévalence de l'ANI, relativement aux autres stades de HAND. Il y a un intérêt à prendre en charge ces troubles cognitifs, car ils ont un impact sur la thérapeutique et le pronostic des patients. Les TNC ont des conséquences directes sur l'observance thérapeutique et sont un facteur indépendant de mortalité. Ils agissent aussi sur le risque de développement de démence. Il faut avant tout corriger les facteurs de risque de troubles cognitifs: traitement étiologique de l'infection ou correction des carences vitaminiques, diminution des prises de toxiques et de psychotropes, et prise en charge des dépressions ou encore de syndromes d'apnées du sommeil.

D'après les Recommandations 2010 du groupe d'experts sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH (ces données n'ayant pas été reprises telles quelles dans le rapport 2013), si un patient naïf d'ARV a une charge virale élevée dans le LCR comme dans le plasma, elle est corrélée à la sévérité des TNC. L'infection est alors systémique et des réservoirs sont présents dans le SNC. Si un patient présente des TNC, (en particulier s'ils ont un retentissement sur son quotidien) et qu'il ne prend pas d'ARV, il est légitime de discuter la mise en place de ce type de traitement. De même, s'il est mal contrôlé sur le plan immunovirologique sous ARV il faut essayer d'optimiser son traitement. Les ARV instaurés précocement pourraient diminuer le risque d'immunodépression sévère et prévenir la HAND pour certains patients<sup>10</sup>. D'autre part, la réplication virale dans le LCR a été fréquemment étudiée, il est important de connaître sa place aujourd'hui. La mise sous ARV des patients diminue la charge virale plasmatique et au niveau du LCR, ce qui améliorerait les TNC. L'objectif pour les patients VIH atteints de TNC est de rendre la charge virale plasmatique indétectable grâce aux ARV<sup>27</sup>. Cependant même chez des patients sous ARV, il peut persister des TNC (cf énumération des étiologies p. 11).

Dans les dernières recommandations, si le patient présente des TNC alors qu'il est sous ARV, bien contrôlé, et qu'il n'a aucune étiologie retrouvée à ses troubles, une ponction lombaire peut être justifiée pour mesurer la réplication virale dans le LCR. Si elle est positive, certaines études conseillent alors d'optimiser le traitement en fonction de la résistance aux molécules et du score CHARTER (cf tableau ci dessous)<sup>31</sup>. Plus ce score est élevé, meilleure est la pénétration des ARV dans le SNC. Il faudrait donc associer au moins 2-3 molécules avec un bon coefficient. La

diffusion cérébrale des ARV est variable pour chaque molécule, en fonction notamment de leur poids moléculaire, de leur lipophilie, et de leur liaison aux protéines<sup>4</sup>. Par exemple les médicaments avec de très hautes protéines de liaison (cad inhibiteur protease) ont une faible solubilité avec un poids moléculaire élevé et ont donc des difficultés pour passer la BHE<sup>23</sup>.

Voici ci-joint le score CHARTER:

classes thérapeutiques	4	3	2	1
INT1	Ziduvodine	Abacavir	Didanosine	Tenofovir
		Emtricitabine	Lamivudine	Zalcitabine
			Stavudine	
INNT1	Nevirapine	Delavirdine	Etravirine	
		Efavirenz		
IP	Indinavir-r	Darunavir-r	Atazanavir-r	Nelfinavir
		Fosamprenavir-r	Atazanavir	Ritonavir
		Indinavir	Fosamprenavir	Saquinavir-r
		Lopinavir-r		Saquinavir
				Tipranavir-r
Inhibiteur fusion/entrée		Maraviroc		Enfurvirtide
inhibiteurs intégrase		Raltegravir		

**Tableau 1** : score CPE (CNS Penetration Effectiveness)<sup>37</sup>

Comme l'indique le tableau ci-dessus, le score CPE (CHARTER) comporte quatre niveaux, en fonction de la capacité présumée des ARV à traverser la BHE et à être actifs dans le SNC. Ce score repose sur des données d'efficacité clinique et/ou virologique au niveau du SNC, de dosages pharmacologiques dans le LCR et des propriétés pharmacochimiques. Il correspond à la somme des scores des différentes molécules de combinaisons des ARV. La valeur seuil pour établir une neuroactivité est supérieure ou égale à huit. Il faudrait un score supérieur à deux par molécule dans le CHARTER pour avoir une amélioration neuropsychologique<sup>22,23</sup>.

L'ARV diminuerait la charge virale dans le LCR mais le reflet clinique reste mitigé. Il est donc nécessaire d'optimiser le traitement avec prudence si le patient a une charge virale plasmatique indétectable et qu'il était stable avec ce traitement<sup>11</sup>.

Il y aurait une association potentielle de la pénétration dans le SNC avec l'amélioration neurocognitive<sup>27</sup>. Cependant cette théorie n'est pas toujours partagée; le score n'expliquerait que 12% de la détectabilité de la charge virale dans le LCR<sup>38</sup>. La concordance externe est assez faible selon différentes études, car le traitement pourrait aussi conduire à une forme indirecte de neurotoxicité avec le développement

d'une détérioration neurocognitive paradoxale<sup>23</sup>. Des travaux effectués par certaines équipes de recherche montrent une corrélation inverse entre la CPE et les fonctions cognitives<sup>31</sup>. D'après leurs observations, une bonne pénétration serait liée à de moins bonnes performances neurocognitives. Selon leurs données, les médicaments ou association de médicaments spécifiques n'affectent pas la cognition. L'absence de lien évident pourrait également être dû au faible nombre de patients dans l'étude et donc d'un manque de puissance<sup>39</sup>.

Il pourrait même y avoir une amélioration des fonctions cognitives chez des patients à virémie contrôlée sous ARV après arrêt des traitements, puis absence d'amélioration après reprise thérapeutique<sup>40</sup>. Les agents avec une bonne CPE ont probablement une neurotoxicité chez les PVVIH avancées; ces patients étant sujets à une plus grande sensibilité liée à la drogue, ou à une diminution des réserves cognitives due à une infection, un cancer ou des comorbidités.

Au total les interventions de modifications thérapeutiques, basées sur le score CHARTER, restent encore discutées. Une amélioration de pénétration n'améliorerait pas forcément la neurocognition<sup>27,31</sup>. La part de la responsabilité du VIH et de la toxicité des ARV sur le système nerveux central n'y est pas déterminée de façon claire<sup>27</sup>.

L'impact du nombre de médicaments dans l'amélioration des HAND est assez fluctuant dans la littérature<sup>8,31</sup>. En revanche en ce qui concerne la neurotoxicité, il n'y aurait pas d'effet additif des combinaisons. Les ARV qui pénètrent à travers la BHE pourraient avoir des effets délétères même à de faibles concentrations<sup>41</sup>. L'efivarencz a d'ailleurs fait l'objet d'une étude approfondie en raison de ses effets secondaires neuropsychologiques. Cependant sa neurotoxicité serait initiale et régresserait spontanément dans un second temps<sup>27</sup>. Il n'y aurait donc pas d'association entre Efavarencz et les TNC<sup>31</sup>.

D'autres thérapeutiques ont été évaluées, telles que l'acide valproïque, la sélégiline, la dopamine, le lithium (étudié car il empêche l'induction des épines dendritiques et la simplification du gp120), les anti-oxidants les anti-calciques les IRS, la mémantine (antagoniste non compétitif du récepteur NMDA)<sup>1,25,34,42</sup>, la minocycline (antibiotique qui a un effet anti-inflammatoire et protecteur), le fumarate, les inhibiteurs de la cholestérase, la rivastigmine (traitement utilisé parfois contre la maladie d'Alzheimer) mais les résultats ont été contradictoires ou décevants<sup>27</sup>.

La plupart des études dans ce domaine restent de niveau de preuve faible: effectifs réduits, échelles non validées du VIH<sup>3,27</sup>. La rivastigmine n'améliore pas le score ABAS.cog, mais semblerait parfois efficace contre les HAND des patients VIH aviremiques. Aucun effet secondaire n'a été notifié avec ce traitement<sup>43</sup>.

Les seules solutions thérapeutiques non médicamenteuses sont le renforcement de l'observance et l'optimisation des performances cognitives. Des stratégies thérapeutiques comme les stimulations cognitives, les traitements par reminiscence collective et les programmes de prise en charge individuelle chez les personnes avec TNC dans la population générale n'ont pas prouvé leur efficacité dans les PVVIH. Les futures études doivent essayer d'évaluer les stratégies cognitivo-comportementales<sup>44</sup>.

Par ailleurs il peut exister des troubles moteurs chez les patients VIH<sup>45</sup>. Ils sont associés à des risques de chutes et de handicap chez les personnes âgées dans la

population générale. Ils peuvent être secondaires à une malabsorption, une dénutrition ou une carence en vitamine D. Ces carences peuvent engendrer une ostéoporose et une ostéopénie, qui augmenteraient le risque de fractures. Pour évaluer les troubles moteurs dans cette population, le test utilisé est le 5STS (five time sit to stand). Dans une étude<sup>45</sup>, la prévalence au niveau du 5STS est de 53%, et ceux-ci seraient significativement associés aux troubles cognitifs. Pour réduire ces risques il est recommandé d'encourager l'activité physique pour maintenir une masse musculaire : la mise en place de programmes d'activité physique adaptés (APA) pourrait avoir un intérêt.

Figure 6. Proposition d'algorithme de PEC cognitive de la PVVIH

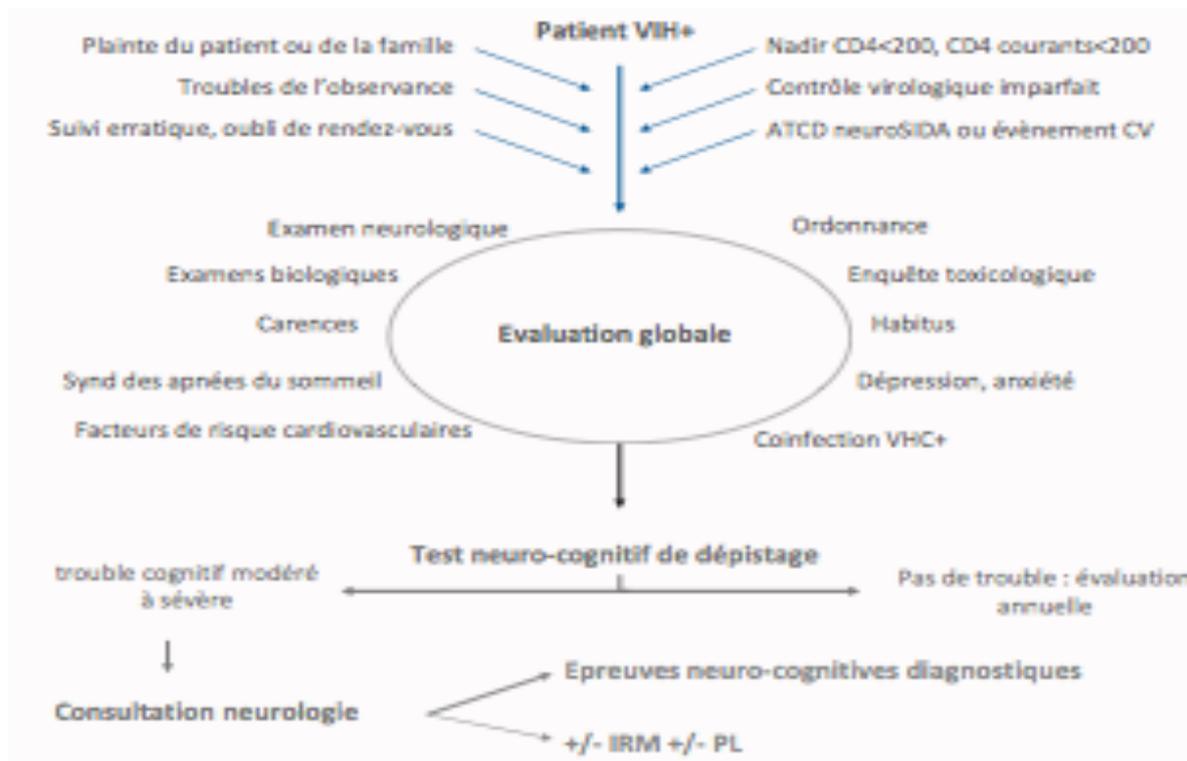


Figure 4: Proposition d'algorithme de prise en charge cognitive des PVVIH<sup>28</sup>

### 3. Position du problème

#### a. Le dépistage est-il légitime ?

L'OMS définit des règles pour un dépistage de masse. Un dépistage de masse est considéré comme possible, lorsqu'il répond à l'ensemble des dix critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS):

1. La maladie dont on recherche les cas constitue un problème majeur de santé publique.
2. Un traitement d'efficacité démontrée peut être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.

3. Les moyens appropriés de diagnostic et de traitement sont disponibles.
4. Il existe une phase de latence ou de début des symptômes où la maladie est décelable.
5. Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe.
6. L'épreuve utilisée est acceptable pour la population.
7. L'histoire naturelle de la maladie est connue, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.
8. Le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis.
9. Le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
10. Il faut assurer une continuité dans la recherche des cas et non la considérer comme exécutée une fois pour toutes.

Les conditions d'un dépistage de masse sont-elles réunies pour ce qui est des troubles neurocognitifs de la population porteuse du VIH?

Condition 1: remplie. Le VIH est un problème de santé publique majeur

Condition 2: non remplie. Aucune modification thérapeutique antirétrovirale, aucun traitement actif, aucune mesure non médicamenteuse, n'a montré d'efficacité indiscutable dans les troubles cognitifs du sujet porteur du VIH

Condition 3: partiellement remplie. Les moyens de diagnostic sont dans une certaine mesure disponibles, mais l'offre de diagnostic est probablement très insuffisante pour la population considérée. En revanche, les moyens de traitement n'existant pas, ils ne peuvent être considérés comme disponibles.

Condition 4: remplie. Les troubles neuro-cognitifs du sujet VIH sont longtemps asymptomatiques

Condition 5: partiellement remplie, mais il faut pour discuter ce point proposer des filières de dépistage raisonnablement utilisables

Condition 6: c'est l'un des objets de notre étude. Nous avons mis en place une étude d'acceptabilité d'une filière de dépistage des troubles neuro-cognitifs dans cette population.

Condition 7: partiellement remplie pour les troubles neurocognitifs du sujet VIH, dont l'évolution a été bien étudiée

Condition 8: non remplie, dans la mesure où aucun traitement n'a démontré son efficacité

Condition 9: possiblement remplie dans le cadre du type de filière de dépistage que nous proposons

Condition 10 : remplie. La continuité dans la recherche des cas y est assurée.

### **b. En l'absence d'un dépistage légitime, pourquoi proposer une filière de dépistage ?**

Nous pensons qu'à l'évidence, au sens de l'OMS, le dépistage des troubles neurocognitifs du sujet VIH ne peut être considéré comme légitime.

Toutefois, compte tenu du caractère anxiogène du ressenti d'un trouble cognitif, notamment par un patient porteur du VIH, le fait d'instaurer un dépistage peut être légitimé, non par le fait d'intervenir efficacement sur la pathologie dépistée (lorsqu'elle est présente), mais de rassurer efficacement les personnes indemnes, et

donc d'améliorer par ce biais la qualité de vie des personnes indemnes (sans certitude d'avoir un effet sur les personnes atteintes).

La clé du dispositif que nous proposons est un mécanisme à deux étages:

- Une phase de dépistage fait à moindre coût par un neuropsychologue, permettant de rassurer une partie de la population concernée
- Une phase de confirmation diagnostique, faite en consultation spécialisée de neurologie.

Dans la littérature, l'intérêt du dépistage des TNC liés à l'âge dans la population générale n'est pas démontré. Un autoquestionnaire annuel en consultation reflète le niveau de plainte mais n'a pas de grande valeur prédictive en population générale et a été peu utilisé chez les PVVIH<sup>29</sup>.

Par ailleurs, certains estiment que le coût est une barrière car la durée de consultation de l'évaluation neuropsychologique est longue, et qu'elle ne serait pas rentable financièrement dans le cadre clinique ambulatoire: elle dure une à deux heures, demande beaucoup de travail et un personnel qualifié<sup>14</sup>, ce pourquoi certains préfèrent développer des tests relativement plus simples à faire en consultation<sup>11,29</sup>.

Nous pensons qu'un dispositif à deux étages tel que celui que nous proposons aboutit à une réduction significative du coût global.

### c. Description de la filière EVACOG

L'évaluation à deux étages, que nous avons mise en place, consiste en une première évaluation par un neuropsychologue, puis en fonction des résultats des tests, en une évaluation par un neurologue spécialisé dans les troubles cognitifs.

Le patient est adressé par son médecin (généraliste ou infectiologue) au Réseau Paris Nord, qui lui programme un rendez-vous avec le neuropsychologue;

Celui-ci s'entretient avec le patient pendant 1 heure-1h30: il l'interroge sur sa plainte, l'évalue sur le plan thymique, lui demande ce qu'il attend de cette évaluation, lui fait subir une batterie standardisée de tests d'évaluation cognitive (le rationnel du choix de ces tests est donné plus loin) :

- MMSE,
- figure de Rey,
- BREF,
- trail making test,
- fluences,
- EMPANS,
- codes de la WAIS,
- buschke visuel 12 items
- double tâche de Baddeley.

En fonction des réponses à ces questions, il évalue la nécessité d'explorer de façon plus approfondie ces troubles, et dans ce cas les adresse au neurologue spécialisé utilisé dans cette filière. Celui-ci les réinterroge, les évalue au niveau thymique et décide des examens complémentaires nécessaires, comme par exemple prise de sang, ponction lombaire, IRM.

Le médecin demandeur reçoit un à deux comptes-rendus dans le cadre de la filière:

- Dans tous les cas, un compte-rendu du neuropsychologue, avec une conclusion claire du type 'ce patient n'a pas de trouble neurocognitif significatif', ou 'ce patient présente des troubles neurocognitifs qui méritent une évaluation spécialisée'
- Pour les patients adressés au neurologue, un compte-rendu détaillé, infirmant ou confirmant l'existence de troubles neuropsychologiques, en donnant une étiologie présumée, et recommandant une prise en charge (dont la mise en oeuvre éventuelle est laissée au médecin demandeur)

Dans la réalité, au début de la mise en oeuvre de ce dispositif, étant donné que le neuropsychologue n'avait pas encore beaucoup de pratique dans ce domaine, elle adressait tous les patients au neurologue, pour éviter les faux négatifs, et au fur et à mesure les traitait seule en amont.

#### **d. Financement**

Le financement de la mise en place et de l'exploitation de la filière EVACOG a été assuré par le Réseau de santé Paris-Nord sur ses fonds propres.

## **4. La construction du dispositif, le choix des tests de dépistage**

Comme nous l'avons vu ci-dessus, pour faire le diagnostic de HAND il faut au moins évaluer cinq domaines parmi:

- Processus attentionnels
- Fonctions exécutives
- Mémoire épisodique
- Vitesse de traitement de l'information
- Performances visiospatiales
- Langage
- Praxies

Voici ci-joint un tableau qui présente pour chaque trouble le(s) test(s) adéquat(s) :

Champs cognitifs	Tests
Attention, mémoire de travail	Empan digital direct et inversé
Mémoire (apprentissage, rappel)	Test des 5 mots de Dubois, Fiure de Rey
Vitesse motrice	Test de la marche chronométrée, Trail making test A, Finger Tapping Test, Pegboard Test
Rapidité psycho-motrice	Séquence gestuelle de Luria, Trail Making Test A, Code de la WAIS
Fonctions exécutives (organisation, programmation, conceptualisation, flexibilité mentale, auto-contrôle)	Dessin de l'horloge, Batterie rapide d'efficience frontale (BREF), Trail Making Test B
Fluences verbales	Set-test d'Isaac, fluence verbale lexicale et catégorielle (épreuve de Cardebat)
Efficience cognitive globale	Mini-Mental state Examination (après 50 ans), Echelle de Mattis, MoCA
Activités de la vie quotidienne	IADL4

**Tableau 2:** Tests adéquats à pratiquer selon les troubles cognitifs à rechercher<sup>46</sup>

Le choix de la batterie de tests utilisés dans le dispositif EVACOG a été réalisé à partir d'une analyse de la littérature par le neurologue impliqué dans le groupe de pilotage :

- MMSE
- Figure de Rey
- BREF
- Trail making test
- Fluences
- EMPANS
- Code de wais
- Buschke visul 12 items
- Double tache de Baddeley

Le MMS analyse l'attention, la mémoire de travail, la concentration, la mémoire verbale, la conception, les compétences spatiales et linguistiques, l'apprentissage verbal et l'enregistrement mais est plus spécifique des troubles corticaux (comme par exemple dans la maladie d'Alzheimer) et non des troubles sous-corticaux comme

dans la HAND. Cependant il est utile en tant qu'élément de diagnostic différentiel de maladies neurocognitives.

Le groupe de pilotage a choisi de ne pas intégrer l'IADL4 qui pourrait être intéressant comme marqueur du retentissement des troubles sur la vie quotidienne. Ce marqueur est toutefois mal adapté à la population VIH, car spécifique de la population âgée.

Nous apportons, dans la discussion du présent travail, un certain nombre de remarques sur les éléments de choix des tests utilisables dans ce contexte.

## 5. Objectifs de l'étude

Objectifs primaires :

- Evaluer l'utilité du dispositif en termes de réassurance des patients non malades
- Evaluer la satisfaction des médecins utilisateurs
- Evaluer l'acceptabilité du dispositif par les patients

Objectifs secondaires :

- Evaluer la prévalence des anomalies dépistées
- Estimer l'utilité attendue du dispositif (pour les médecins non encore utilisateurs hospitaliers et de ville)

## 6. Méthode

### a. Critères d'inclusion

#### i. Des patients

Les critères d'inclusion des patients sont les suivants:

- Être porteur du VIH
- Avoir une plainte cognitive
- S'en être ouvert au médecin consultant (généraliste, interniste ou infectiologue)
- Être adulte
- Avoir donné son consentement oral au dispositif d'évaluation de la filière

## ii. Des médecins utilisateurs

Les médecins utilisateurs sont tous les médecins qui ont adressé leurs patients au réseau Paris Nord pour le dispositif EVACOG. Ils sont soit des médecins généralistes soit des infectiologues, soit des internistes, appartenant au Réseau Paris Nord.

## iii. Des médecins non utilisateurs

Les médecins non utilisateurs sont les médecins généralistes, internistes ou infectiologues du réseau de santé Paris Nord qui, informés de l'existence de la filière EVACOG, ne l'ont pas utilisée.

# b. Critères d'évaluation

## i. De l'utilité du dispositif

L'utilité du dispositif a été évaluée par la mesure du taux de patients non adressés au neurologue (et donc rassurés par le neuropsychologue). Par la mesure du taux de patients s'estimant rassurés sur l'absence de trouble neurocognitif.

## ii. De la satisfaction des médecins utilisateurs

La satisfaction des médecins utilisateurs a été évaluée par le taux de réponse à la question 'la filière vous a-t-elle aidé?'

## iii. De l'acceptabilité du dispositif par les patients

L'acceptabilité du dispositif par les patients est évaluée de manière indirecte par le taux de rendez-vous honorés par les patients et de manière directe avec les résultats du questionnaire de satisfaction adressé aux patients.

## iv. De l'utilité attendue du dispositif

L'utilité attendue a été évaluée par le taux de réponse positive à la question « Adresseriez-vous des patients au réseau dans le cadre de la filière EVACOG ? » aux médecins informés de l'existence de la filière EVACOG, mais qui n'y ont pas adressé de patients

# c. Groupe de pilotage

Un groupe de pilotage de l'étude a été constitué au sein du réseau de santé Paris Nord, constitué de:

- Pr. JP AUBERT, coordinateur du département Maladies Infectieuses du Réseau
- Dr. Claire PAQUET, neurologue, responsable de la consultation mémoire de l'Hôpital Fernand Widal
- Nadine IDALGO, directrice du Réseau
- Isabelle Chrétien, neuropsychologue
- Karen Barukh, thésarde

## d. Déroulement de l'étude

### i. Rencontres avec les patients

Déroulement de l'enquête :

Les rencontres avec les patients, nécessaires à la réalisation de l'étude se sont faites en général au Réseau dans le cadre d'une consultation individuelle. Dans le cas où les patients n'étaient pas disponibles en journée, je pouvais les rencontrer dans un lieu public plus tard, tout en gardant un espace privé. Les entretiens pouvaient durer de 30 min à 2h. Mes questions suivaient une grille de lecture mais la discussion était ouverte et à de nombreuses reprises d'autres sujets pouvaient être abordés.

Contenu des questionnaires:

Le nombre de variables du questionnaire différait selon que le patient avait ou non rencontré le neurologue.

Dans les cas où il rencontrait le neurologue, les variables étaient:

- L'âge du patient
- Son sexe
- La date de découverte du VIH,
- La date d'instauration d'un traitement contre le VIH,
- L'existence d'un antécédent de dépression,
- La prise d'un traitement anti-dépresseur,
- Le niveau de conscience des troubles cognitifs,
- La facilité de prise de rendez-vous avec la psychologue,
- Le délai de consultation avec la psychologue,
- La difficulté et le caractère fatiguant des tests faits par la psychologue,
- La clarté des explications données par la psychologue,
- L'anxiété générée par les explications données par le neuropsychologue,
- La facilité de prise de rendez vous avec le neurologue,
- Le délai de consultation entre le neuropsychologue et le neurologue,
- L'acceptabilité de l'entretien avec le neurologue,
- La clarté et l'anxiété générée par les explications du neurologue,
- La recommandation de ce dispositif à des amis porteurs du vih par les patients,
- L'importance pour les patients de consulter à l'hôpital ou en ville.

Les patients qui n'ont pas rencontré le neurologue n'ont pas eu à répondre aux questions spécifiques à l'entretien avec le neurologue.

## ii. Questionnaire aux médecins utilisateurs

Le questionnaire leur a été adressé soit par e-mail, soit par courrier. Il devait être rempli pour chaque patient adressé.

Les différentes variables étaient:

- La qualité des informations reçues sur la filière EVACOG,
- Le délai d'attente du rendez vous avec la psychologue,
- La qualité de communication avec le secrétariat du réseau et les professionnels de la filière EVACOG,
- Le délai de réception du rapport final,
- La qualité du contenu du rapport final,
- L'existence ou non de conseils dans le rapport final,
- Si oui la pertinence et l'applicabilité de ces conseils,
- Est ce que la filière a répondu à leurs attentes,
- Est-ce qu'ils conseilleraient cette filière à d'autres collègues,
- L'utilité d'un éventuel questionnaire court de pré dépistage.

## iii. Rencontres avec les non-utilisateurs

Les médecins non-utilisateurs sont les médecins hospitaliers et de ville n'ayant pas envoyé de patients à la filière, mais ayant été informés de son existence, et dont la patientèle comprend des patients VIH.

Au niveau hospitalier les non-utilisateurs étaient les consultants du service de médecine A et de la policlinique de l'hôpital Lariboisière, du service de maladies infectieuses de l'hôpital St Louis (consultants de Maladies Infectieuses) et du service de maladies infectieuses de l'hôpital Bichat.

Au niveau des médecins de ville, il s'agissait des généralistes du réseau, connus pour avoir une filière significative de patients VIH, et ayant été informés de l'existence de la filière EVACOG

Tous devaient répondre à un questionnaire écrit.

Les différentes variables étudiées pour ce questionnaire étaient :

- La taille de la file active des patients VIH dans leur patientèle,
- La nature de leur intervention sur les traitements anti-rétroviraux,
- Leur participation au suivi biologique,
- Le type d'implication dans la recherche des troubles cognitifs chez leurs patients VIH,
- La part de leurs patients qui exprimait régulièrement leurs troubles cognitifs,
- Leur utilisation de la filière pour leurs patients VIH ayant une plainte cognitive,
- La nécessité qu'ils ressentaient de la création par le réseau d'une structure spécifique pour les personnes VIH ayant une plainte neurocognitive

- Leur utilisation d'un autre dispositif existant pour ces patients (et le délai d'accès à ce dispositif)
- Une question ouverte sur des idées de dispositifs à mettre en place

### e. Anonymat

Aucune donnée nominative n'a été utilisée dans cette étude. Les patients, et les médecins ont été identifiés par des numéros d'anonymat. La liste d'anonymat a été conservée pendant la durée de l'étude au réseau de santé Paris Nord.

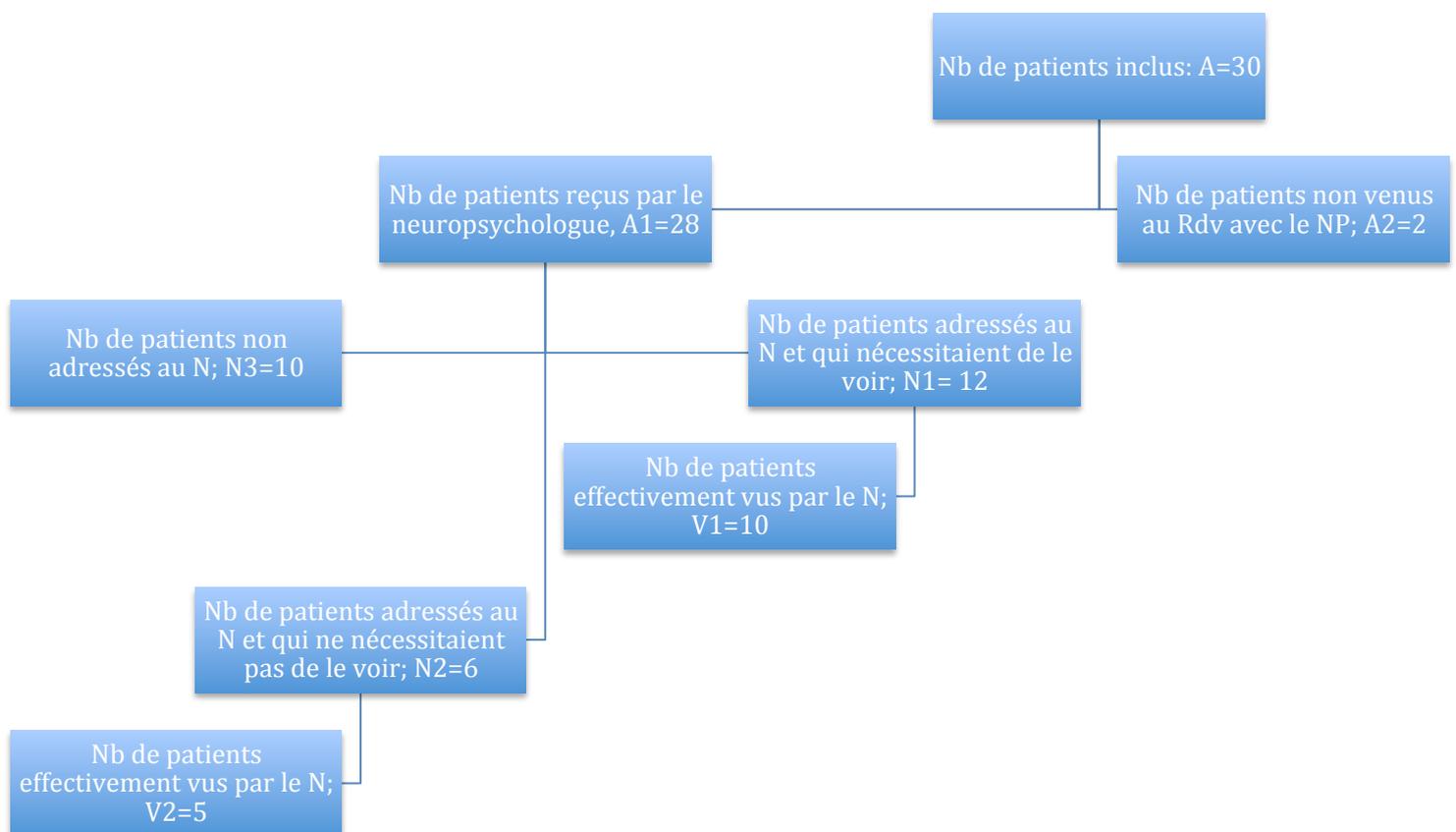
### f. Durée de l'étude

L'étude a été menée du 19 décembre 2011 au 12 février 2013.

## 7. Résultats

### a. Comment la filière a-t-elle fonctionné ?

Pour comprendre le schéma ci-dessous il faut savoir qu'au début de l'utilisation de la filière, le neuro psychologue a adressé par sécurité tous les premiers patients au neurologue, puis elle s'est autonomisée et a assumé son rôle de filtre effectif.



**Figure 5** : L'acceptation de la filière

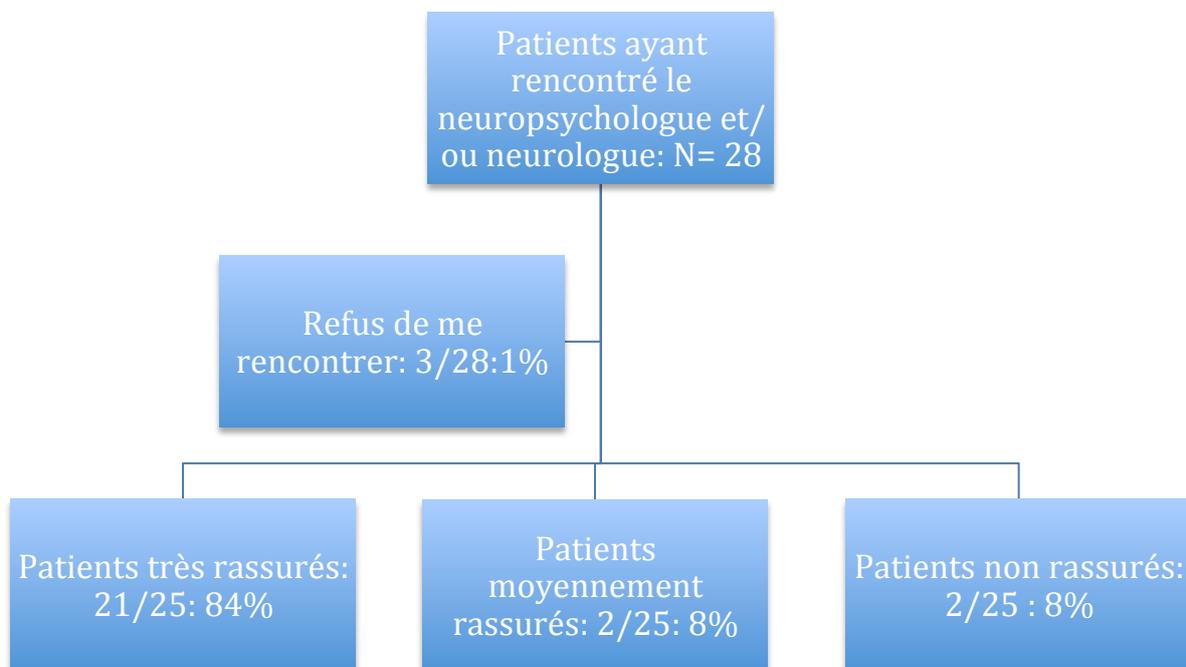
Résultat 1 :

Sur 30 patients inclus, 28 entrent effectivement dans la filière : le taux d'activation de la filière est donc de **94 %**.

Sur 28 patients inclus dans la filière reçus par le neuropsychologue, le taux de patients ne nécessitant pas dans les faits de rencontrer le neurologue est de  $(N2+N3)/A1 = (6+10)/28 = 57,1\%$ . C'est le taux de filtrage de la filière.

Sur 12 patients adressés au neurologue, qui nécessitaient son avis, le taux de patients qui l'ont effectivement rencontré est  $10/12 = 83,3\%$ . C'est le taux d'acceptation de la procédure diagnostique spécialisée.

### b. Le dispositif est-il utile (au sens défini par l'étude) ?



**Figure 6:** Utilité de la filière : taux de patients rassurés par le dispositif

Résultat 2: **84%** des patients se sont dits très rassurés après avoir rencontré le neurologue ou le neuropsychologue. Seuls 8% des patients s'estimaient non rassurés.

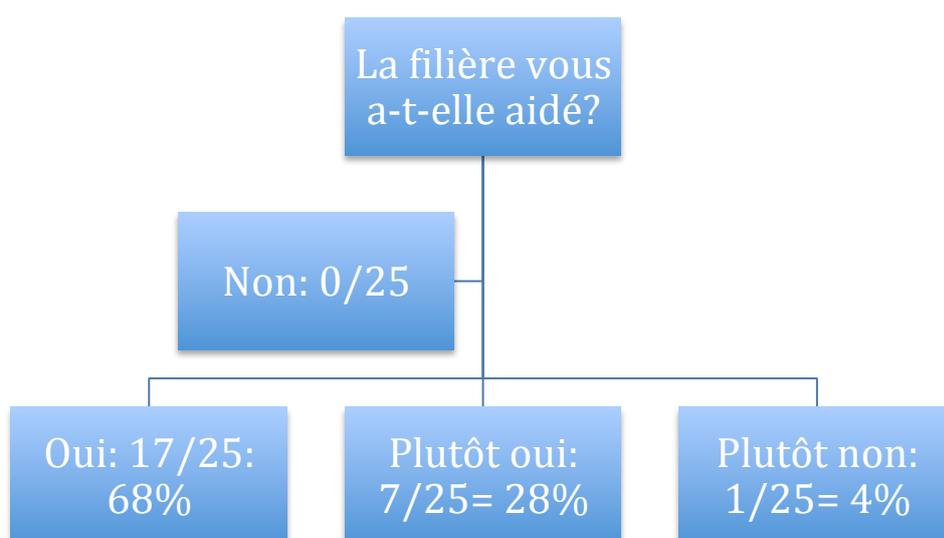
Caractéristiques des patients:

Critères	Patients
Âge > ou = 50 ans	10/28
Sexe	F: 11/28 M: 17/28
Date découverte VIH	<5 ans: 6/28 5ans < X < 10 ans: 9/28 >10 ans: 13/28
Date mise en place des ARV	<5 ans après début VIH: 21/28 >5 ans après début VIH: 7/28
ATCD depression	14/28
Traitement anti-dépresseur Durant l'étude	4/28

**Tableau 3:** Caractéristiques des patients de la filière

### c. Le dispositif est-il satisfaisant pour les médecins utilisateurs ?

Parmi les huit médecins qui ont adressé des patients au réseau, six ont répondu au questionnaire pour chacun de leur patient. Un des médecins ne voulait pas remplir les questionnaires (elle avait adressée 2 patients) et l'autre s'est perdu (elle avait adressé un patient). L'analyse s'effectuera donc sur 25 patients au lieu de 28.



**Figure 7:** Satisfaction de la filière par les médecins utilisateurs

Résultat 3 : les médecins qui ont utilisé la filière l'ont considérée utile sans restriction à **68%**.

Voici l'analyse détaillée des autres réponses :

<b>Attentes respectées</b>	<b>Oui, tout à fait : 17/25=68%</b>	<b>Oui, plutôt : 7/25=28%</b>	<b>Plutôt pas : 1/25=4%</b>	<b>Pas du tout : 0/25=0%</b>
Informations suffisantes	Suffisantes :20/25	Moyennes: 5/25	Insuffisantes : 0/25	
Délai d'attente 1er Rendez-vous	Rapide : 20/25	Plutôt rapide : 5/25	Trop long : 0/25	
Communication avec le Réseau	Simple :18/25	Assez simple 7/25	Difficile : 0/25	
Délai rapport final	Rapide :17/25	Raisonné 8/25	Excessif : 0/25	
Contenu rapport final	Informatif : 20/25	Assez informatif 2/25	Peu informatif : 3/25	
Y avait-il des conseils dans le rapport final parmi ceux qui avaient des troubles cognitifs	Oui :5/7	Non: 2/7		
S'il y a eu des conseils, étaient-ils pertinents ?	Oui :5/5	Non: 0/5		
Recommandation de la filière à un collègue	Oui, tout à fait : 21/25	Certainement 4/25	Probablement pas : 0/25	
Utilité pré test court de dépistage	Certainement :20/25	Plutôt: 5/25	Non :0/25	

**Tableau 4:** Avis des médecins utilisateurs sur la filière EVACOG

Résultat 4 : sur l'ensemble des items de satisfaction de la filière étudiée, les médecins estimaient la filière très satisfaisante pour plus de 17 patients adressés sur 25 (soit plus des 2/3).

#### d. Le dispositif est-il acceptable pour les patients ?

25/28 patients se sont présentés au rendez-vous, soit environ à **89%** des patients. Le dispositif de manière indirecte est acceptable pour les patients.

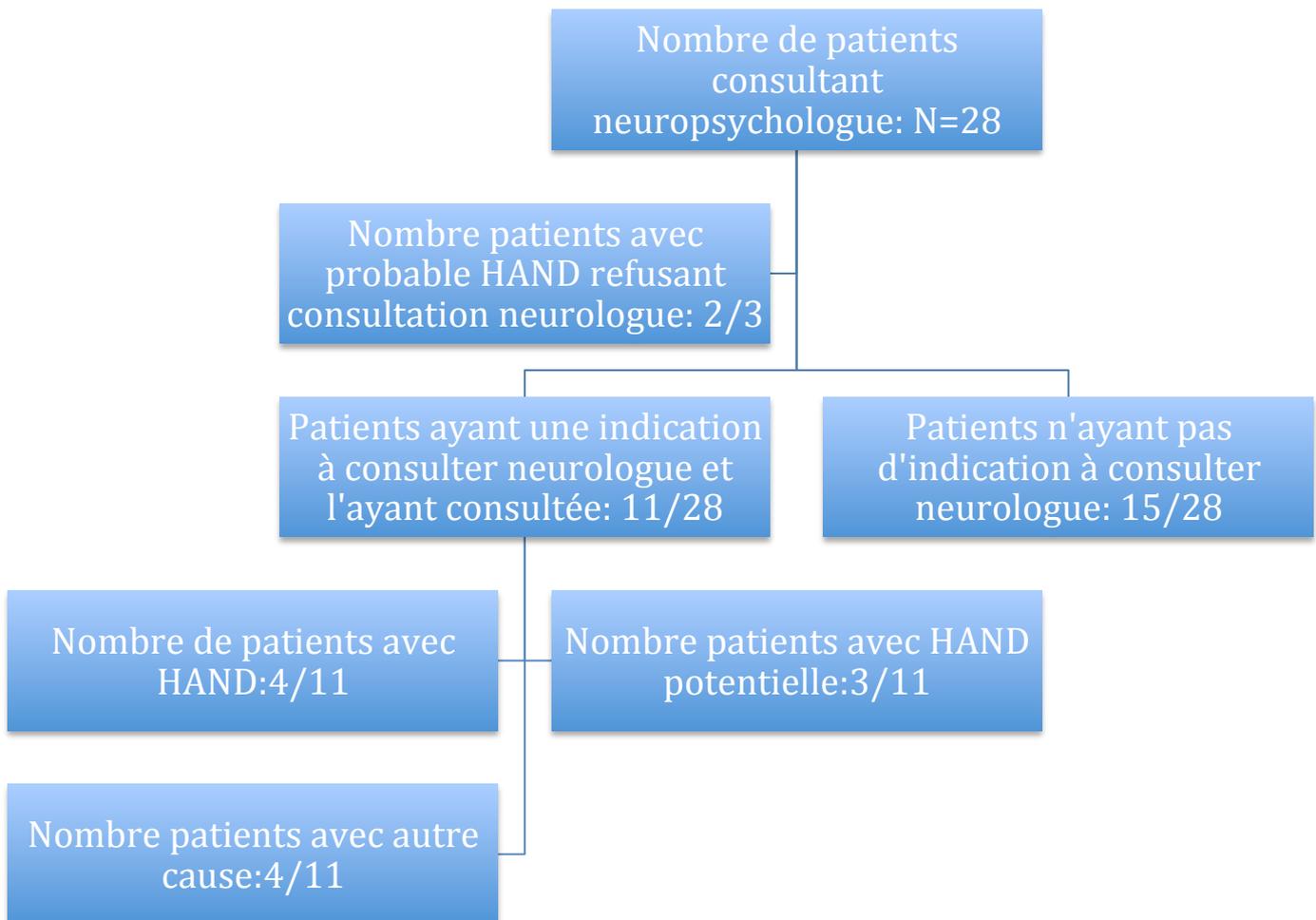
Résultats annexes issus de l'exploitation des questionnaires :

Qualité prise de rdv psychologue	Très simple : 20/25	Simple : 3/25	Plutôt complexe: 1/25	Très mal adapté: 1/25
Prise de conscience troubles	Entourage : 19/25	Seule : 2/25	Médecin : 4/25	
Délai entre médecin (plainte) et psychologue	Rapide:19/25	Plutôt long : 2/25	Très long : 4/25	
Qualité accueil psychologue	Très agréable et clair : 25/25	Plutôt agréable et clair : 0/25	Désagréable ou peu clair : 0/25	Très désagréable ou pas clair: 0/25
Avis sur les tests neurocognitifs	Très facile :8/25	Un peu fatiguants : 9/25	Plutôt fatiguants : 8/25	Très fatiguants: 0/25
Explications données par la psychologue	Très claires : 18/25	Plutôt claires : 3/25	Plutôt confuses : 3/25	Très confuses : 1/25
Qualité prise de rdv neurologue	Très simple : 13/15	Plutôt simple : 1/15	Plutôt complexe : 0/15	Très mal adaptées:1/15
Délai entre psychologue et neurologue	Rapide :10/15	Plutôt long : 1/15	Très long : 4/15	
Qualité accueil neurologue	Très clair : 15/15	Plutôt clair : 0/15	Peu clair : 0/15	Pas clair: 0/15
Avis sur bilan neurologique	Acceptable: 14/15	Plutôt acceptable: 1/15	Peu acceptable : 0/15	Pas acceptable: 0/15
Explications données par le neurologue	Très claires : 14/15	Assez claires : 1/15	Plutôt confuses : 0/15	Très confuses: 0/15
Conseillerez-vous le dispositif EVACOG	Tout à fait : 23/25	Plutôt oui : 2/25	Plutôt non : 0/25	Certainement pas: 0/25
Préférence lieu PEC	Ville : 9/25	Hôpital : 3/25	Pas de préférence : 13/25	

**Tableau 5:** L'acceptabilité du dispositif par les patients

Résultat 5 : pour les patients, deux items ont été un peu problématiques : le passage des tests a été vécu comme fatiguant, et le délai de RV entre le neuropsychologue et le neurologue n'a été considéré comme très satisfaisant que par 2/3 des patients. Sur tous les autres items, le degré de satisfaction totale est très élevé (supérieur à 90%).

#### e. Prévalence anomalies suspectées :



**Figure 8:** Prévalence des anomalies suspectées (taux des HAND et des HAND potentielles)

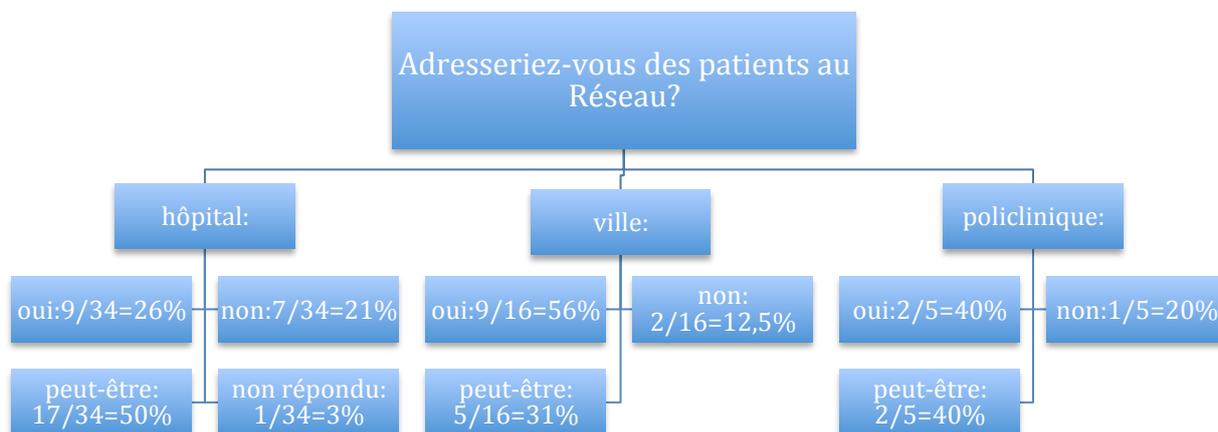
Résultat 6: le taux d'identification des HAND, parmi les patients entrés dans la filière, est de 4/28 soit environ **14%**. 5/28 soit 18%, ont des HAND potentiels, c'est à dire suspectés mais non confirmés (la totalité des examens demandés n'ayant pas été effectuée).

La majorité des patients présentant des troubles reconnus relevaient d'origines plurifactorielles. On pouvait noter parmi les autres étiologies retrouvées pour les troubles cognitifs: troubles du sommeil dont syndrome d'apnées du sommeil, anxiété,

dépression, troubles phasiques secondaires à un AVC, maladie opportuniste (toxoplasmose cérébrale), traumatisme cranien ancien, éthylisme associé, VHC associé, prise de toxiques et prise médicamenteuse non ARV telles que: dépakine, interferon, tramadol, skenan.

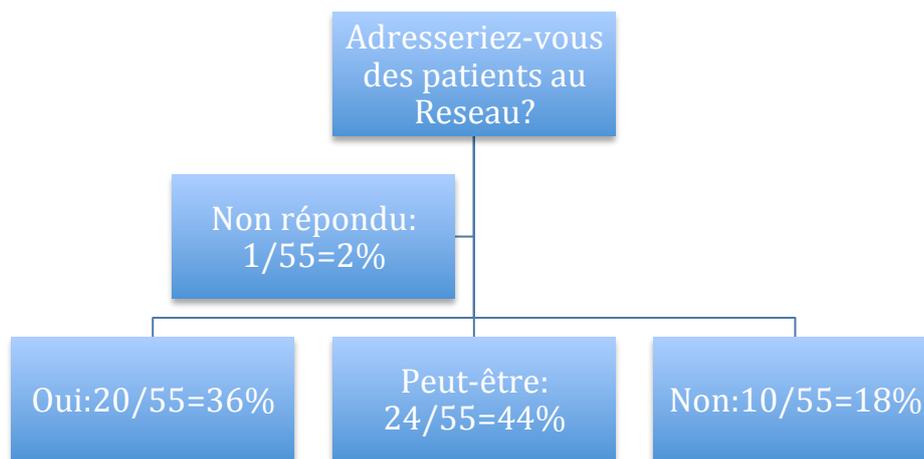
**f. Le dispositif est-il attendu favorablement par les médecins non utilisateurs hospitaliers et de ville ?**

55 médecins dont 34 médecins hospitaliers, 16 médecins de ville et 5 médecins travaillant en polyclinique ont répondu à la question: "Adresseriez-vous des patients au réseau dans le cadre du dispositif EVACOG?":



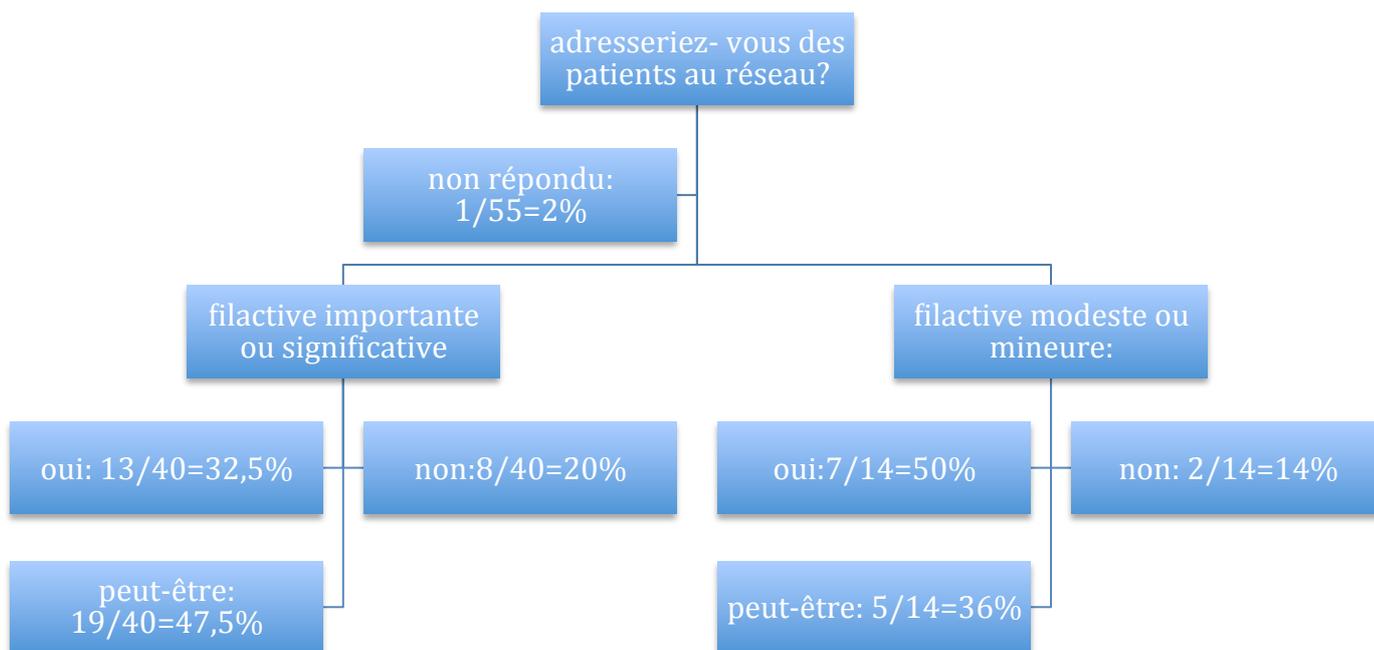
**Figure 9:** Utilité attendue de la filière EVACOG par les médecins hospitaliers, de ville et de la polyclinique de Lariboisière informés de l'existence de ce dispositif

Au total:



**Figure 10:** Utilité attendue de la filière EVACOG par tous les médecins informés de l'existence de ce dispositif mais qui n'ont pas adressé de patients

En fonction de la file active des médecins:



**Figure 11:** Utilité attendue de la filière EVACOG par tous les médecins informés de l'existence de ce dispositif mais qui n'ont pas adressé de patients en fonction de leur file active

Résultat 7: **44/55** médecins (80%) déclarent qu'ils pourraient utiliser la filière EVACOG, dont 20/55 (36%) de façon certaine. Ces taux sont plus élevés en ville et en policlinique qu'en milieu hospitalier. Ils sont également plus élevés chez les médecins ayant les files actives les plus faibles.

Résultats annexes issus de l'exploitation des questionnaires

**HOPITAL:**

<b>Filactive patients VIH</b>	<b>Importante: 29/34</b>	<b>Significative: 4/34</b>	<b>Modeste: 0/34</b>	<b>Mineure: 1/34</b>
Renouvellement traitement	Oui régulièrement: 33/34	Ca peut m'arriver: 1/34	Jamais: 0/34	
Adaptation traitement	Oui régulièrement: 31/34	Ca peut m'arriver: 2/34	Jamais: 1/34	
Surveillance biologique	Oui régulièrement: 33/34	Ca peut m'arriver: 1/34	Jamais: 0/34	
Troubles cognitifs spontanément abordés par médecin?	Oui: 9/34	Pas systématiquement: 24/34	Non: 1/34	
Troubles cognitifs spontanément exprimés par patient?	Souvent: 0/34 (11 n'ont pas répondu)	Assez souvent: 8/34 (11 n'ont pas répondu)	Rarement: 15/34 (11 n'ont pas répondu)	Jamais: 0/34 (11 n'ont pas répondu)
Développement du réseau avec psychomotricienne	Oui: 25/34	Non: 4/34	Ne sait pas: 5/34	
Développement du réseau avec suivi psychiatrique	Oui: 22/34	Non: 8/34	Ne sait pas: 4/34	
Développement du réseau avec groupe de patients	Oui: 17/34	Non: 11/34	Ne sait pas: 6/34	
Si réseau pré-existant: quel délai?	Moins d'un mois: 9/34	Plus d'un mois: 2/34	N'ont pas répondu: 23/34	

**Tableau 6:** Avis de la filière EVACOG par les médecins hospitaliers informés de l'existence de ce dispositif mais qui n'ont pas adressé de patients

**VILLE :**

<b>Filactive patients VIH</b>	<b>Importante: 5/16</b>	<b>Significative: 3/16</b>	<b>Modeste: 4/16</b>	<b>Mineure: 4/16</b>
Renouvellement traitement	Oui régulièrement: 10/16	Ca peut m'arriver:4/16	Jamais: 2/16	
Adaptation traitement	Oui régulièrement: 6/16	Ca peut m'arriver:2/16	Jamais: 8/16	
Surveillance biologique	Oui régulièrement: 9/16	Ca peut m'arriver:7/16	Jamais:0/16	
Troubles cognitifs spontanément abordés par médecin?	Oui: 2/16	Pas systématiquement: 9/16	Non: 5/16	
Troubles cognitifs spontanément exprimés par patient?	Souvent: 1/16	Assez souvent:4/16	Rarement: 8/16	Jamais:3/16
Développement du réseau avec psychomotricien	Oui: 9/16	Non: 7/16	Ne sait pas: 0/16	
Développement du réseau avec suivi psychiatrique	Oui: 12/16	Non: 4/16	Ne sait pas: 0/16	
Développement du réseau avec groupe de patients	Oui: 12/16	Non: 4/16	Ne sait pas: 0/16	
Si réseau pré-existant: quel délai?	Moins d'un mois: 3/16	Plus d'un mois: 4/16	N'ont pas répondu: 9/16	

**Tableau 7:** Avis de la filière EVACOG par les médecins de ville informés de l'existence de ce dispositif mais qui n'ont pas adressé de patients

**POLICLINIQUE:**

<b>Filactive patients VIH</b>	<b>Importante: 0/5</b>	<b>Significative: 5/5</b>	<b>Modeste: 0/5</b>	<b>Mineure: 0/5</b>
Renouvellement traitement	Oui régulièrement: 1/5	Ca peut m'arriver: 4/5	Jamais: 0/5	
Adaptation traitement	Oui régulièrement: 0/5	Ca peut m'arriver: 0/5	Jamais: 5/5	
Surveillance biologique	Oui régulièrement: 0/5	Ca peut m'arriver: 4/5	Jamais: 1/5	
Troubles cognitifs spontanément abordés par médecin?	Oui: 1/5	Pas systématiquement: 2/5	Non: 2/5	
Troubles cognitifs spontanément exprimés par patient?	aucun n'ont répondu	aucun n'ont répondu	aucun n'ont répondu	aucun n'ont répondu
Développement du réseau avec psychomotricien	Oui: 2/5	Non: 3/5	Ne sait pas: 0/5	
Développement du réseau avec suivi psychiatrique	Oui: 5/5	Non: 0/5	Ne sait pas: 0/5	
Développement du réseau avec groupe de patients	Oui: 5/5	Non: 0/5	Ne sait pas: 0/5	
Si réseau pré-existant: quel délai?	Moins d'un mois: 1/5	Plus d'un mois: 0/5	N'ont jamais adressé: 4/5	

**Tableau 8:** Avis de la filière EVACOG par les médecins de la policlinique de Lariboisière informés de l'existence de ce dispositif mais qui n'ont pas adressé de patients

**AU TOTAL:**

<b>Filactive patients VIH</b>	<b>Importante: 34/55</b>	<b>Significative: 7/55</b>	<b>Modeste:9/55</b>	<b>Mineure: 5/55</b>
Renouvellement traitement	Oui régulièrement: 44/55	Ca peut m'arriver: 9/55	Jamais: 2/55	
Adaptation traitement	Oui régulièrement: 37/55	Ca peut m'arriver: 4/55	Jamais: 14/55	
Surveillance biologique	Oui régulièrement: 42/55	Ca peut m'arriver: 12/55	Jamais: 1/55	
Troubles cognitifs spontanément abordés par médecin?	Oui: 12/55	Pas systématiquement: 35/55	Non: 8/55	
Troubles cognitifs spontanément exprimés par patient?	Souvent: 1/55 (16/55 n ont pas répondu)	Assez souvent: 12/55 (16/55 n ont pas répondu)	Rarement: 23/55 (16/55 n ont pas répondu)	Jamais:3/55 (16/55 n ont pas répondu)
Développement du réseau avec psychomotricien	Oui: 36/55	Non: 14/55	Ne sait pas: 5/55	
Développement du réseau avec suivi psychiatrique	Oui: 39/55	Non: 12/55	Ne sait pas: 4/55	
Développement du réseau avec groupe de patients	Oui: 34/55	Non: 15/55	Ne sait pas: 6/55	
Si réseau pré-existant: quel délai?	Moins d'un mois: 13/55	Plus d'un mois: 6/55	N'ont pas ré adressé: 36/55	

**Tableau 9:** Avis de la filière EVACOG par tous les médecins informés de l'existence de ce dispositif mais qui n'ont pas adressé de patients

Réponses à la question: « Voyez-vous d'autres structures intéressantes à développer dans ce cadre? Communiquez-nous vos idées »:

- Aide diététique,
- Aide financière,
- Prise en charge de toxiques,
- Reconversion travail, formations,
- Aide autonomie,
- Balint,
- Prise en charge des aidants,
- EPHAD,
- Appartements thérapeutiques,
- Structures avec somaticiens et psychiatre pour prise en charge globale, groupe de parole, professionnels pouvant expliquer la maladie aux patients, psychiatre,
- Structures disponibles pour réaliser des tests et des prises en charge avec un interprète permanent,
- Hôpital de jour avec activités à proposer,
- Hôpital de jour où tout le bilan VIH serait prévu en même temps que pour l'évaluation des troubles cognitifs,
- Spécialistes ayant des connaissances sur les cultures africaines, ethnopsychologue, éducation thérapeutique,
- orthophonistes,
- Consultation mémoire toutes les 4-5 ans pour dépistage,
- Réseau social,
- Lits d'aval,
- Places en hospitalisation dans les services spécialisés.

## 8. Discussion

### a. Sur l'opportunité du dépistage

Notre travail a pour postulat une acception originale du concept de dépistage: l'objectif de la filière que nous proposons est une sorte de dépistage 'inversé', puisque les patients qui en bénéficient sans doute le plus, sont ceux qui ne sont pas malades. Cette approche est discutable, mais elle a l'avantage d'être pragmatique. Nous pensons que la filière que nous proposons réduit globalement la « quantité de souffrance » des patients en situation d'inquiétude existentielle, ou de troubles neuro-cognitifs. L'amélioration que nous avons cherché à démontrer pourrait être mise en évidence de façon plus pertinente par l'utilisation d'échelles de qualité de vie chez les patients bénéficiaires du dispositif. Nous n'avons pas utilisé de telles échelles.

### b. Sur le choix des tests de dépistage

Le choix des tests de dépistage a été fonction des opportunités de données fournies dans la littérature, et adaptées aux domaines cognitifs altérés dans les HAND. Ces tests pourraient peut-être s'améliorer avec les années, le temps, et plus adaptés aux patients : Il faudrait qu'ils tiennent davantage compte de leur pathologie, leur âge, enfin aussi et surtout les différentes cultures et langues des populations très hétérogènes des patientèles (peut-être avec l'aide de traducteur ?).

Le rapport sur la prise en charge des personnes vivant avec le VIH 2010 proposait comme dépistage<sup>47</sup>: le test des cinq mots de Dubois, le test de l'horloge, quelques sous-tests rapides d'efficiency frontale ou BREF (similitudes, fluences verbales, GO/NO GO). Il ne suggérait pas de MMS, ne conseillait pas non plus, de test d'évaluation de la vitesse motrice et/ou de la rapidité psychomotrice.

Il proposait d'utiliser une batterie simplifiée: le HDS (durée : moins de 15 minutes) dans le cadre d'un bilan de dépistage rapide fait par un professionnel de santé non spécialisé (suivi en cas d'anomalie d'un avis spécialisé). L'HDS analyse quatre domaines: la mémoire verbale, la rapidité psychomotrice, la construction visuelle et les fonctions exécutives. La longueur et la difficulté d'application des autres tests incitent davantage à l'application de l'HDS, plus pratique au premier abord, même s'il devra être complété en raison de sa faible sensibilité. Autre limite : il dépend du niveau d'éducation<sup>11</sup>.

Les tests devraient prendre en compte l'âge, le niveau de scolarité, l'origine ethnique ou sociale, la culture et le sexe<sup>6</sup>. Ces notions sont primordiales pour leur interprétation.

Il serait utile pour les futures études, de bénéficier d'une approche internationale fiable des tests, en particulier dans les pays à ressources limitées, qui prendrait compte de leur morbidité élevée (BK, paludisme,..), de leur manque d'infrastructures, d'expertises neurologiques ou neuropsychologiques, des différences éducationnelles, culturelles, des barrières de la langue, et du manque de données normatives appropriées. A ce jour, ces biais par rapport aux pays occidentaux limitent l'interprétation globale<sup>48</sup>.

L'inconvénient de l'HDS est qu'il implique l'alphabétisation et une compréhension du langage. C'est pourquoi l'IHDS a été créée. L'objectif était d'avoir un nouvel instrument de dépistage interculturel pratique. Il évalue la vitesse psychomotrice, les fonctions exécutives, la vitesse de traitement de l'information, le rappel, la mémoire verbale, la motricité, la vitesse motrice. Il remplace le sous-test anti-saccades par copiage du cube et remplace l'alphabétisation par des tests de rapidité motrice et psychomotrice. Il pourrait être un test de dépistage pour les pays sous-développés et industrialisés (même s'il ne se substitue pas à l'évaluation neuropsychologique complète requise pour diagnostiquer les HAND). S'il met en avant une anomalie il devra donc être complété par une évaluation plus approfondie. Dans une étude avec une cohorte composée de patients VIH d'Ouganda et des Etats Unis (méthode: 66 patients aux USA et 81 patients en Ouganda), la sensibilité était la même pour les deux populations à 80% et une spécificité à peu près identique à 57% pour les Etats Unis et 55% pour l'Ouganda avec un  $p < 0.05$  et un seuil inférieur ou égal à 10. Les résultats sont à peu près semblables à ceux pour l'HDS mais plus précis pour le VIH et pour les démences vasculaires avec ischémie sous corticale. Cependant son intérêt est limité car il dépiste les formes de HAND les plus graves. Sa sensibilité pour les formes légères est peu efficace (donc peu utile pour l'ANI) et il reste influencé par le niveau d'éducation de la personne. Il ne tient pas compte non plus du passif du patient : par exemple, s'il présente une dépression récente, une exploration plus complète est nécessaire. De plus même si l'IHDS dépiste un trouble, il ne distingue pas les stades<sup>49</sup>.

La MoCA est également fréquemment utilisée, en tant qu'échelle composite, prenant en compte les fonctions exécutives. Il semble être une bonne option en matière de dépistage des TNC. Elle dure 10 minutes, comporte 30 articles qui couvrent 8 domaines cognitifs, existe en différentes langues et peut être réalisée par du personnel non spécialisé. De plus, Elle a récemment été validée dans le contexte du patient VIH avec comme résultats: une sensibilité à 63%, une spécificité à 71%, une VPP à 79% et une VPN à 53%. Cette échelle est plus sensible que le MMS mais bénéficie de peu d'études dans la population VIH. La sensibilité du MoCA est en dessous de ce qui est souhaité pour un dépistage simple; elle peut être améliorée en changeant le seuil mais cela augmenterait le nombre de faux positifs. Elle pourrait être utile pour identifier les personnes qui devraient être suivies à plusieurs reprises. Ce test n'est donc pas très précis ni étiologique, et nécessite d'être complété par une évaluation plus approfondie<sup>29</sup>.

Il existe d'autres tests comme le NPZ-8: une version condensée de huit tests de dépistage combinés en un. Mais le seuil pour les troubles neurocognitifs n'a pas été établi<sup>29</sup>.

Utiliser un hétéroquestionnaire pourrait avoir un intérêt pour bénéficier de l'avis des proches, observer les éventuelles discordances entre la suspicion de l'examineur et les réponses: il est possible que les patients présentent une anosognosie (caractéristique des troubles sous corticaux chez les patients VIH). De fait, si l'hétéroquestionnaire reflète une pathologie, alors il faudra poursuivre par une batterie de tests neuropsychologiques brève (environ 15 min), avec par exemple HDS ou IHDS, validés au niveau international (dont l'IHDS affranchi des barrières culturelles) mais avec une faible sensibilité<sup>27</sup> ou la MoCA qui est une échelle composite.

Le dépistage par épreuves neuropsychologiques complet ne peut pas s'affranchir d'un examen thymique. Pour rechercher une dépression, le DSM IV, le SCID ou le CIDI (composite international diagnostic interview) peuvent être utilisés<sup>10</sup>.

Ils dépistent les troubles de l'humeur et des troubles toxicologiques, ainsi que d'autres troubles mentaux. L'évaluation de la dépression est indispensable, elle peut également se faire par des échelles appropriées validées comme le questionnaire PHQ9 ou l'autoquestionnaire CES-D.

Après avoir éliminé une dépression, la recherche de retentissement sur la vie quotidienne paraît essentielle. L'échelle la plus utilisée est l'IADL4. Il serait utile d'avoir une échelle d'activité de la vie quotidienne adaptée au contexte du patient VIH, car la plupart des échelles ont été développées en population générale pour des sujets âgés.

En conclusion, notre choix de test est assez représentative de la littérature et est proche des recommandations à quelques exceptions près. Il évalue les domaines nécessaires.

### **c. Barrières linguistiques et culturelles**

La cognition est l'ensemble des processus mentaux qui se rapportent à la fonction de connaissance, tels que la mémoire, le langage, le raisonnement, l'apprentissage, l'intelligence, la résolution de problèmes, la prise de décision, la perception ou l'attention. Par conséquent, son analyse est difficile et l'est d'autant plus lorsque les patients sont originaires d'un autre pays, et ou de différentes cultures. La barrière de la langue est donc un biais qui peut avoir un impact conséquent. Les patients interrogés au Réseau Paris Nord sont de provenances variables : beaucoup d'Afrique, mais aussi d'Amérique latine, d'Afrique du Nord. La communication, les religions, les coutumes, la vision de la maladie y sont perçues de différentes manières. Or, les tests utilisés sont identiques pour tous les patients et n'ont été adaptés ni à leur langue ni à leur niveau d'étude. L'idéal serait de bénéficier de tests en fonction des cultures et d'un traducteur qui communiquerait directement avec le patient.

### **d. Sur la méthode**

Nous avons, pour minimiser les problèmes de compréhension du questionnaire, choisi d'utiliser un questionnaire hétéro-administré: j'ai rencontré personnellement tous les patients. Il est possible que l'établissement de cette relation personnalisée ait influencé les réponses des patients.

Parmi les variables recueillies, nous avons noté le sexe des patients. L'identification du genre est une variable incontournable pour les populations particulières, étant donné la prévalence des personnes transgenres en son sein. A notre connaissance, sur les 28 patients, il n'y avait que deux personnes transgenres.

Le recueil des données auprès des médecins non utilisateurs a été différent selon leur lieu de travail. A Lariboisière j'ai rencontré chaque médecin et me suis entretenue avec lui, mais cette technique s'est avérée difficile à utiliser, les médecins ayant des agendas surchargés. J'ai donc utilisé à Saint-Louis et à Bichat

un questionnaire sous forme papier. Cette différence d'approche a pu modifier les réponses entre les deux groupes considérés.

Par ailleurs le neurologue de l'étude, Dr Claire PAQUET, travaille couramment avec les internistes de Lariboisière, qu'elle a déjà et depuis longtemps sensibilisés au problème du dépistage des troubles cognitifs des patients porteurs du VIH. Cette situation a pu influencer leur jugement sur la filière.

#### **e. Sur le nombre de sujets inclus dans l'étude**

Le dispositif EVACOG est un dispositif expérimental, dont le budget était restreint. Nous connaissions cette contrainte dès le début de l'étude, et avons choisi d'exploiter les données, quel que soit le nombre de sujets inclus. Ce nombre est relativement faible, et la présente étude doit être considérée comme un travail pilote qui pourrait, dans le cadre d'un financement suffisant, déboucher sur une étude plus solide. Un calcul de nombres de sujets nécessaires pourra être réalisé dans cette seconde étude. Il se basera sur l'obtention d'un intervalle de confiance autour des pourcentages d'efficacité de la filière, prédéterminé par les auteurs de l'étude,

#### **f. Sur l'hétérogénéité des médecins adresseurs**

Le réseau a pour mission de coordonner les soins entre des professionnels de disciplines et d'origines variées. Les médecins adresseurs travaillent dans des contextes très différents selon qu'ils sont en ville ou à l'hôpital. Ils ont également des missions respectives variables à l'égard des patients, notamment pour ce qui est des médecins de ville: certains interviennent strictement en tant que médecins de soins primaires, d'autres sont plus investis dans le VIH, participant notamment au renouvellement des traitements et au suivi biologique. Nous n'avons pas mesuré de façon systématique ces différences et nous n'avons pas ventilé nos résultats en fonction de la position du médecin par rapport au VIH.

#### **g. Sur les résultats**

Résultat 1 : taux d'activation, de filtrage, d'acceptation de la procédure diagnostique

Le taux d'activation de la filière est de 94%.

Le taux de filtrage de la filière est de 57,1%. Dans la perspective d'une étude medico-économique ce rapport est central. C'est sa valeur qui déterminera le coût final du dispositif. Nous n'avons pas intégré d'analyse économique à notre étude.

Résultat 2 : utilité du dispositif

Nous pensons avoir démontré, par le taux très élevé de réassurance des patients (84%), l'utilité du dispositif évalué. Néanmoins, on pourrait nous objecter que nous n'avons pas étudié le poids de l'annonce d'une mauvaise nouvelle chez les patients diagnostiqués comme porteur d'un trouble neuro-cognitif réel, ni cherché à apprécier

leur qualité de vie ultérieure. Toutefois nous avons remarqué qu'une part importante des patients diagnostiqués comme porteurs d'un TNC se déclaraient finalement eux aussi plutôt rassurés par la filière. Nous ne pensons donc pas (mais c'est, formellement, à démontrer) que notre dispositif soit délétère.

### Résultat 3 : les médecins utilisateurs ont considéré la filière utile

Globalement les médecins utilisateurs sont satisfaits du dispositif. 96% d'entre eux considèrent avoir été aidés par la filière. Il est probable que la complexité des réponses du neurologue, liée elle-même au caractère plurifactoriel de l'origine des troubles, a relativisé pour certains médecins le bénéfice ressenti (ceux notamment qui, à 28% ont répondu 'plutôt oui' à la question, au lieu de 'oui'). On pourrait dans une prochaine étude essayer d'analyser plus en détail le type d'aide attendue par les médecins de la part d'une telle filière.

### Résultat 4 : analyse détaillée de la satisfaction des médecins pour leurs patients

Nous avons observé quelques dysfonctionnements dans la rédaction et l'envoi des comptes-rendus. Ces problèmes montrent qu'une telle filière doit reposer sur un secrétariat sans faille. Globalement les autres items ont été très favorablement notés.

### Résultat 5 : acceptabilité du dispositif par les patients

Le taux de satisfaction des patients à l'égard du dispositif est très élevé (supérieur à 90%) et traduit une forte adhésion à ce modèle. La pénibilité de l'examen par le neuropsychologue, réelle et soulignée par l'analyse des résultats, n'est probablement pas réductible, sauf à diminuer la qualité du dépistage (ou du 'dépistage inversé')

### Résultat 6 : prévalences des troubles dépistés

Notre étude rapporte une prévalence des HAND, comprise entre 14 et 32% (car 18% des patients présentent des HAND seulement potentiels dans notre étude). Ces chiffres sont du même ordre que les données de la littérature, d'ailleurs très variables d'une étude à l'autre, mais jamais inférieurs à 20%. Le recrutement des patients de notre étude, pour une large part ambulatoires, est une particularité qui influe sans doute pour limiter la prévalence observée.

### Résultat 7 : taux de satisfaction des médecins non utilisateurs

Nous notons que les médecins non utilisateurs n'ont pas d'hostilité particulière au dispositif, 80% déclarent qu'ils pourraient utiliser la filière EVACOG.

Notre impression est qu'un tel dispositif a une relative inertie de démarrage, et que la durée restreinte de la présente étude (liée à des contraintes budgétaires), n'a pas permis de le faire tourner à plein régime.

## 9. Conclusion

Depuis l'utilisation des trithérapies hautement actives, les troubles neurocognitifs des personnes vivants avec le VIH restent prévalents mais leur présentation clinique a changé. Ils sont, dans le contexte d'une espérance de vie très augmentée, voire normalisée, source de dégradation de la qualité de vie. La crainte, pour de nombreux patients, d'être atteints de troubles cognitifs, est aussi un problème réel, source d'une anxiété significative.

Le dispositif EVACOG a tenté d'agir à ce niveau pour rassurer les patients non atteints et aider les praticiens à la prise en charge des troubles.

Dans la grande majorité des cas, les patients ont été rassurés, et la plupart des médecins utilisateurs ont été satisfaits de ce dispositif. Quant aux médecins non-utilisateurs, beaucoup seraient disposés à l'utiliser, soit pour leurs patients les plus fragiles en termes économiques et sociaux, soit pour compléter leur réseau pré-existant. Il est important que les centres de référence de prise en charge des PVVIH aient un accès facilité à une consultation neurologique. A l'avenir, il sera probablement nécessaire de cibler les patients qui en ont besoin et de développer ce type de dispositif à deux étages. Ces dispositifs sont probablement moins coûteux et d'accès plus rapide.

La prise en charge diagnostique et thérapeutique des personnes porteuses du VIH pourrait être améliorée, et de nombreuses études sont en cours à ce sujet.

## 10. Annexes

### EVACOG-VIH Questionnaire au médecin

- 1) Les informations que vous avez reçues sur la filière EVACOG-VIH étaient
  - Suffisantes
  - Moyennes
  - Insuffisantes
  
- 2) Le délai d'attente pour le premier rendez-vous de votre patient(e) dans EVACOG-VIH était
  - Rapide, adapté
  - Plutôt rapide et adapté
  - Trop long ou inadapté
  
- 3) Que pensez-vous de la communication avec le secrétariat du réseau et les professionnels de la filière EVACOG-VIH ?
  - Simple et répondant à mes demandes
  - Assez simple et adapté
  - Difficile ou inadapté
  
- 4) Le rapport final vous a été adressé dans un délai :
  - Rapide
  - Raisonnable
  - excessif
  
- 5) Le contenu du rapport final vous a paru:
  - Informatif et adapté à vos besoins
  - Assez informatif et assez adapté
  - Peu informatif ou inadapté
  
- 6) Le rapport final donnait des conseils de prise en charge de votre patient:
  - Oui
  - Non
  
- 7) Si vous avez répondu OUI à la question 6 :
  - vous trouvez ces conseils pertinents (au moins pour une part) et envisagez d'en tenir compte
  - les conseils donnés vous paraissent peu pertinents
  - les conseils donnés vous paraissent inapplicables
  
- 8) La filière EVACOG-VIH a répondu à vos attentes
  - Oui, tout à fait
  - Oui, plutôt
  - Plutôt pas
  - Pas du tout
  
- 9) Conseillerez-vous à un collègue d'utiliser la filière EVACOG-VIH :
  - Oui, tout à fait
  - Probablement
  - Certainement pas

10) Pensez-vous qu'un questionnaire simple et court pour faire à votre consultation un pré-dépistage des troubles cognitifs des patients VIH vous serait utile ?

- Certainement
- Plutôt
- Non

*Questionnaire à retourner à RESEAU DE SANTE PARIS NORD 3 et 5 rue de METZ 75010 PARIS ou à faxer au 01 53 24 80 81, ou à adresser par mail à [coordination@reseau-paris-nord.com](mailto:coordination@reseau-paris-nord.com)*

1) Comment estimez vous la place que constitue le suivi des personnes vivant avec le VIH dans votre activité?

- C'est une partie importante de mon activité
- C'est une partie significative de mon activité
- C'est une partie modeste de mon activité
- C'est une partie mineure de mon activité

2) Est-ce que vous renouvelez le traitement anti-rétroviral de vos patients porteurs du VIH?

- oui, régulièrement
- ça peut m'arriver dans certaines circonstances
- jamais

3) Est-ce qu'il vous arrive d'adapter le traitement anti-rétroviral de vos patients porteurs du VIH?

- oui, régulièrement
- ça peut m'arriver dans certaines circonstances
- jamais

4) Assurez-vous la surveillance biologique régulière de la pathologie VIH et des traitements de vos patients porteurs du VIH?

- oui, régulièrement
- ça peut m'arriver dans certaines circonstances
- jamais

5) Les troubles cognitifs sont-ils un sujet que vous abordez spontanément dans les consultations avec des patients VIH?

- oui
- pas systématiquement
- non

6) Les patients porteurs du VIH que vous rencontrez expriment-ils spontanément des plaintes cognitives?

- souvent
- assez souvent
- rarement
- jamais

7) Est-ce que si l'un de vos patients se plaignait de troubles cognitifs vous l'adresseriez au Réseau dans le cadre du dispositif EVACOG?

- Oui, tout à fait
- je pourrais en envoyer certains à EVACOG et certains à l'hôpital directement
- non, je n'ai pas besoin, j'ai déjà une structure adaptée mise en place
- autre réponse :

8) Pensez-vous que le réseau doive développer les services suivants:

- une psychomotricienne pour la prise en charge des troubles cognitifs :
  - oui
  - non
  - commentaires:
  
- un suivi psychiatrique, des réunions de groupes de patients
  - oui
  - non
  - commentaires
  
- des réunions de groupes de patients
  - oui
  - non
  - commentaires

9) Si vous avez déjà un réseau, dans quels délais obtenez-vous des rendez-vous pour l'évaluation cognitive ?

- moins d'un mois
- plus d'un mois

10) Voyez-vous d'autres structures intéressantes à développer dans ce cadre? Communiquez nous vos idées.

EVACOG-VIH  
QUESTIONNAIRE D'EVALUATION PATIENT  
(patients ayant été envoyés en consultation spécialisée)

Vous venez de bénéficier d'une évaluation neuropsychologique dans le cadre du projet EVACOG VIH du Réseau de Santé Paris-Nord. Cette évaluation a compris une consultation avec une psychologue du réseau, suivie d'une (ou de plusieurs) consultations avec un neurologue à l'Hôpital Lariboisière. Nous souhaitons que vous répondiez à ces quelques questions. Ce questionnaire est totalement anonyme.

- 1) En quelle année vous a-t-on diagnostiqué le VIH ?
- 2) En quelle année avez-vous été mis sous traitement anti retroviral ?
- 3) Quel âge avez-vous ?
- 4) Avez-vous déjà été en dépression ?
- 5) Si oui, avez- vous été mis sous traitement antidépresseur ?
- 6) Et si oui, l'êtes vous encore ?
- 7) Donnez-moi la liste de vos traitements hors traitement antiretroviral ? avez- vous des anxiolytiques ou des antidépresseurs ?
- 8) Prenez-vous des drogues ?
- 9) Quelle(s) combinaison(s) d'antiretroviral avez-vous reçu depuis le début de votre maladie ?
- 10) Comment avez-vous pris conscience de vos troubles de mémoire ?
  - c'est mon entourage qui me les a fait remarquer
  - j'en ai pris conscience tout(e) seul(e)
  - C'est mon médecin traitant qui me les a fait remarquer
  - C'est un médecin spécialiste ou hospitalier qui me les a fait remarquer
- 11) Comment avez-vous trouvé le dispositif de prise de RV avec la psychologue ?
  - Très simple, efficace et adapté à mes horaires
  - Plutôt simple
  - Plutôt complexe, ou inadapté à mes horaires
  - Tout à fait complexe, ou très mal adapté à mes horaires
- 12) Comment jugez-vous le délai entre la consultation de votre médecin et le premier RV avec la psychologue ?

- Rapide et adapté
- Plutôt long
- Très long

13) Comment jugez-vous l'accueil de la psychologue ?

- Très adapté, clair et agréable
- Plutôt adapté, plutôt clair et plutôt agréable
- Plutôt pas adapté, pas clair, ou désagréable
- Très inadapté, pas clair, ou très désagréable

14) Dans l'ensemble, quel est votre avis sur le passage des tests faits par la psychologue ?

- Très faciles et acceptables,
- Assez faciles, ou un peu fatigants
- Plutôt difficiles ou fatigants
- Très difficiles ou très fatigants

15) Quel est votre sentiment sur les explications données par la psychologue sur votre état ?

- Explications très claires et rassurantes
- Explications assez claires, et assez rassurantes
- Explications plutôt confuses, ou plutôt angoissantes
- Explications très confuses ou angoissantes

16) Comment avez-vous trouvé le dispositif de prise de RV avec la psychologue ?

- Très simple, efficace et adapté à mes horaires
- Plutôt simple
- Plutôt complexe, ou inadapté à mes horaires
- Tout à fait complexe, ou très mal adapté à mes horaires

17) Comment jugez-vous le délai entre la consultation de la psychologue et le RV avec le neurologue à Lariboisière ?

- Rapide et adapté
- Plutôt long ou angoissant
- Très long ou très angoissant

18) Comment jugez-vous l'accueil de le neurologue à Lariboisière ?

- Très adapté, clair et agréable
- Plutôt adapté, plutôt clair et plutôt agréable
- Plutôt pas adapté, pas clair, ou désagréable
- Très inadapté, pas clair, ou très désagréable

19) Dans l'ensemble, quel est votre avis sur le passage des tests faits par le neurologue ?

- Très faciles et acceptables,

- Assez faciles, ou un peu fatiguants
- Plutôt difficiles ou fatiguants
- Très difficiles ou très fatiguants

20) Quel est votre sentiment sur les explications données par le neurologue sur votre état ?

- Explications très claires et rassurantes
- Explications assez claires, et assez rassurantes
- Explications plutôt confuses, ou plutôt angoissantes
- Explications très confuses ou angoissantes

21) Conseilleriez-vous à un(e) de vos ami(e)s porteur du VIH ayant des troubles de mémoire d'entrer dans EVACOG-VIH ?

- Tout à fait
- Plutôt oui
- Plutôt non
- Certainement pas

22) Avez-vous une préférence quant au lieu de votre prise en charge ?

- En hospitalier
- En ville
- Pas d'importance

*Questionnaire à retourner à RESEAU DE SANTE PARIS NORD 3 et 5 rue de METZ  
75010 PARIS ou à faxer au 01 53 24 80 81, ou à adresser par mail à  
coordination@reseau-paris-nord.com*

## Différents test de dépistage:

### Le BREF:

Domaine	Instruction	Score
1. Similitudes (conceptualisation)	"De quelle façon sont-ils semblables?" "Une banane et une orange..." (en cas d'échec, dire au patient: "Une banane et une orange sont des...", ne pas comptabiliser, ne pas aider le patient pour les deux autres items) "Une table et une chaise..." "Une tulipe, une rose et une marguerite..."	3 réussies: 3 points 2 réussies: 2 points 1 réussie: 1 point Aucune: 0 point
2. Fluidité lexicale (flexibilité mentale)	"Dites le plus grand nombre de mots commençant par la lettre "S", n'importe quel mot sauf des noms propres ou des prénoms" Si le patient ne dit aucun mot durant les 5 premières secondes, dire "Par exemple, serpent...". S'il arrête durant 10 secondes, le stimuler en disant "n'importe quel mot commençant pas S..." Temps alloué: 60 secondes Correction: les mots répétés ou équivalents (sable et sable-mouvant) ainsi que les prénoms ou les noms propres ne sont pas comptés	10 mots et plus: 3 points 6 à 9 mots: 2 points 3 à 5 mots: 1 point 2 mots ou moins: 0 point

3. Séquences motrices (programmation)	<p>"Regardez attentivement ce que je fais."  L'examineur, assis en face du patient, exécute trois fois avec sa main gauche la série de Luria (poing – tranche – plat de la main).  "Maintenant, avec votre main droite, faites la même chose, d'abord avec moi et ensuite seul."  L'examineur exécute la série trois fois avec le patient et dit ensuite:  "Maintenant, faites-le seul.)</p>	<p>6 séries réussies seul: 3 points  3 séries réussies seul: 2 points  3 séries réussies avec l'examineur: 1 point  Moins de 3 séries avec l'examineur: 0 point.</p>
4. Consignes contradictoires (sensibilité à l'interférence)	<p>"Tapez deux coups quand j'en tape un."  Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1.  "Tapez un coup quand j'en tape deux."  Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2.  Ensuite l'examineur tape 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.</p>	<p>Aucune erreur: 3 points  Une ou deux erreurs: 2 points  Plus de deux erreurs: 1 point  4 erreurs consécutives: 0 point</p>
5. Go – No Go (contrôle inhibiteur)	<p>"Tapez un coup quand je tape un coup."  Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1.  "Ne tapez pas quand je tape deux fois."  Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2.  Ensuite l'examineur tape 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2</p>	<p>Aucune erreur: 3 points  Une ou deux erreurs: 2 points  Plus de deux erreurs: 1 point  4 erreurs consécutives: 0 point</p>

6. Comportement de  
préhension  
(autonomie  
environnementale)

"Ne prenez pas mes mains"  
L'examineur est assis en  
face du patient. Placez les  
mains du patient sur ses  
genoux,  
paume vers le haut. Sans dire  
un mot et sans regarder le  
patient, l'examineur place  
ses mains près de celles du  
patient et touche les paumes  
des deux mains pour vérifier  
s'il les prend spontanément.  
Si le patient les prend  
spontanément, l'examineur  
refait  
un essai après avoir dit:  
"Maintenant, ne prenez pas  
mes mains."

Ne prend pas les mains de  
l'examineur: 3 points  
Hésite et demande ce qu'il  
doit faire: 2 points  
Prend les mains sans  
hésitations: 1 point  
Prend les mains même au  
deuxième essai: 0 point

## Épreuve des 5 mots<sup>50</sup>

On présente une liste de 5 mots et on demande de les lire à haute voix et de les retenir. Ces 5 mots sont placés dans 5 catégories (les catégories ne sont pas présentées).

---- Fleur : Rose

---- Animal : éléphant

---- Vêtement : chemise

---- Fruit : abricot

---- Instrument de musique : violon

### RAPPEL IMMEDIAT DE COMPREHENSION

Ensuite, immédiatement et avec la liste devant lui, on demande au patient de retrouver les mots en lui citant

les catégories : le nom du fruit, de l'animal, etc... (rappel indicé, pour s'assurer de la compréhension des mots

et des catégories),

### RAPPEL IMMEDIAT DE L'ENCODAGE

Ensuite, immédiatement mais en masquant la liste, on lui demande de redonner les mots sans fournir

la catégorie (rappel libre) puis en donnant la catégorie (rappel indicé)

Cela nécessite donc 10 réponses. Chaque bonne réponse donne un point,

Le score obtenu est le « Total 1 » (par exemple 8 pour 2 erreurs),

NB, En cas d'erreur la liste est remontrée au patient, puis cachée à nouveau pour refaire l'épreuve

notée sur 10. Ces deux opérations sont faites jusqu'à ce que le patient atteigne le score 10/10 (pour garantir

le pré-requis nécessaire à la poursuite du test)

### EPREUVE ATTENTIONNELLE INTERCURENTE

Ensuite on fait effectuer au patient une autre tâche comme compter de 20 à 0 de 2 en 2 ou toute autre

activité (comme la vérification de ses capacités d'orientation temporo-spatiales : date, lieu, etc...).

### RAPPEL DIFFERE

On lui demande ensuite de donner les 5 mots : rappel libre, et éventuellement en cas de difficulté par

catégorie : rappel indicé : « il y avait une fleur; un vêtement; un instrument, etc,»

Le score obtenu est le « Total 2 » (1 point par bonne réponse soit un maximum de 10)

### RESULTATS

Il existe un trouble de la mémoire dès qu'un mot a été oublié.

L'addition "Total 1 " + "Total 2" permet de différencier un trouble de la mémoire (suspicion de maladie

d'Alzheimer, par exemple) d'un simple trouble de l'attention lié à l'âge ou à l'anxiété, dépression, fatigue

chronique, etc ,,,

Cette somme doit être normalement au-dessus de 16

Si le score total est < 10 :. Un bilan complet doit être pratiqué et un avis spécialisé envisagé

Tableau 1 Les critères diagnostiques de la main<sup>6</sup>.

associée au VIH déficit neurocognitif asymptomatique (ANI) \*

1. Altérations acquises du fonctionnement cognitif, impliquant au moins deux domaines de capacité, documentées par la performance d'au moins 1,0 écart-type au-dessous de la moyenne pour les normes d'âge éducation appropriées sur les tests neuropsychologiques standardisés. L'évaluation neuropsychologique doit étudier au moins les compétences suivantes: verbale / linguistique; mémoire attention / travail; abstraction / exécutif; mémoire (apprentissage; rappel), la vitesse de traitement de l'information; sensori-perception, la motricité.
2. La déficience cognitive n'interfère pas avec le fonctionnement quotidien.
3. La déficience cognitive ne répond pas aux critères de délire ou de démence.
4. Il n'existe aucune preuve d'une autre cause préexistante pour la ANI.

Trouble neurocognitif léger associée au VIH (MND)

1. Acquis altération du fonctionnement cognitif, impliquant au moins deux domaines de capacité, documentées par la performance d'au moins 1,0 écart-type en dessous de la moyenne pour l'âge, l'éducation normes appropriées sur les tests neuropsychologiques standardisés. L'évaluation neuropsychologique doit étudier au moins les compétences suivantes: verbale / linguistique; mémoire attention / travail; abstraction / exécutif; mémoire (apprentissage; rappel), la vitesse de traitement de l'information; sensori-perception, la motricité.
2. Typiquement, cela correspondrait à un stade de l'échelle MSK de 0,5 à 1,0.
3. La déficience cognitive produit au moins ingérence doux dans le fonctionnement quotidien (au moins un des éléments suivants):  
Une auto-évaluation de l'acuité mentale réduite, l'inefficacité dans le travail, tâches ménagères, ou le fonctionnement social.  
b. Observation par informés autres que l'individu a subi au moins légère baisse de l'acuité mentale avec résultante inefficacité dans le travail, tâches ménagères, ou le fonctionnement social.
4. La déficience cognitive ne répond pas aux critères de délire ou de démence.
5. Il n'existe aucune preuve d'une autre cause préexistante pour la MND.

La démence associée au VIH (HAD)

1. Une altération marquée du fonctionnement cognitif acquis, impliquant au moins deux domaines de capacité; généralement la perte de valeur est dans de multiples domaines, en particulier dans l'apprentissage de nouvelles informations, ralenti le traitement de l'information, et défectueux attention / concentration. La déficience cognitive doit être vérifiée par des tests neuropsychologiques avec au moins deux domaines SD de 2 ou plus de moyens sur le plan démographique corrigées. (Notez que lorsque les tests neuropsychologiques ne sont pas disponibles, l'évaluation neurologique standard et tests de chevet simples peuvent être utilisés, mais cela doit être fait, comme indiqué dans l'algorithme; voir ci-dessous).

Typiquement, cela correspondrait à un stade de l'échelle MSK de 2,0 ou plus.

2. La déficience cognitive produit ingérence marquée avec le fonctionnement au jour le jour (travail, vie familiale, activités sociales).

3. Le motif de la déficience cognitive ne répond pas aux critères de délire (par exemple trouble de la conscience n'est pas une caractéristique importante), ou, si le délire est présent, les critères de démence doivent avoir été remplies d'un examen préalable lorsque le délire n'était pas présent.

4. Il n'existe pas de preuve d'une autre cause préexistante pour la démence (autre infection du SNC, tumeur du SNC, une maladie cérébrovasculaire, maladie neurologique préexistante ou toxicomanie compatible avec un trouble du système nerveux central)

### **International HIV Dementia Scale (IHDS)**

**Memory-Registration:** Give four words to recall (dog, hat, bean, red) – 1 second to say each. Then ask the patient all four words after you have said them.

Repeat words if the patient does not recall them all immediately. Tell the patient you will ask for recall of the words again a bit later.

#### 1. Motor speed.

Have the patient tap the first two fingers of the non-dominant hand as widely and as quickly as possible.

4 = 15 in 5 seconds

3 = 11-14 in 5 seconds

2 = 7-10 in 5 seconds

1 = 3-6 in 5 seconds

0 = 0-2 in 5 seconds

#### 2. Psychomotor speed.

Have the patient perform the following movements with the non-dominant hand as quickly as possible:

- Clench hand in fist on flat surface.
- Put hand flat on surface with palm down.
- Put hand perpendicular to flat surface on the side of the 5th digit.
- Demonstrate and have patient perform twice for practice.

4 = 4 sequences in 10 seconds

3 = 3 sequences in 10 seconds

2 = 2 sequences in 10 seconds

1 = 1 sequence in 10 seconds

0 = unable to perform

#### 3. Memory-recall.

Ask the patient to recall the four words. For words not recalled, prompt with a semantic clue as follows: animal (dog); piece of clothing (hat); vegetable (bean); color (red).

Give 1 point for each word spontaneously recalled. Give 0.5 points for each correct answer after prompting. Maximum – 4 points.

**Total International HIV Dementia Scale Score:** This is the sum of the scores on items 1-3. The maximum possible score is 12 points.

A patient with a score of  $\leq 10$  should be evaluated further for possible dementia.

**Table 1** Standard neuropsychological test batteries

Neuropsychological domain	NIMH core neuropsychology battery for assessment of AIDS-related changes	Early HNRC battery	HNRC focused battery	HIV dementia scale
Premorbid Intelligence	WAIS-R Vocabulary National Adult Reading Test (NART)		WRAT-4	
Attention/Working Memory	WMS-R Digit Span WMS-R Visual Span Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)	WAIS-R Digit Span Digit Vigilance Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)	Trail Making Test A WAIS-III Letter-Number Sequencing Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)	Anti-saccadic Eye Movements: 2 Commands
Learning and Memory		Story Learning		Recall of 4 Words
<i>Verbal</i>	California Verbal Learning Test (CVL T)	Story memory delay free recall	Hopkins Verbal Learning Test Revised	
<i>Visual</i>	Reproduction Test (WMS)	Figure Learning Figure memory delay free recall	Brief Visuospatial Memory Test Revised	
Speed of Processing	Stemberg Search Task Simple and Choice Reaction Time (Go/No Go) WAIS-R Digit Symbol	WAIS-R Digit Symbol Digit Vigilance Trail Making Test A	WAIS-III Symbol Search WAIS-III Digit Symbol Trail Making Test A	Alphabet Writing
Executive Function	Category Test Trails A and B	Category Test Trails B	Category Test Trails B Wisconsin Card Sorting Test	
Language	Verbal Fluency (letter and category) Boston Naming Test	Thurstone Word Fluency Boston Naming Test Controlled Auditory Word Association Test	Verbal Fluency (letter and category)	
Visuoperception/Visuomotor	Embedded Figures Test Money's Standardized road-Map Test of Direction Sense	WAIS-R Block Design		
Constructional Abilities	WAIS-R Block Design Tactual Performance Test			Cube Copy
Motor Abilities				
<i>Fine Motor</i>	Grooved Pegboard	Grooved Pegboard	Grooved Pegboard	Alphabet Writing

**Table 2** International neuropsychological test batteries

Neuropsychological domain	WHO neuropsychological	HUMANS—Spanish neuropsych battery	HNRC international test battery	South India test battery	International HIV dementia scale	ENARC study (Ethiopia)	Uganda	ACTG 5199 international battery
Premorbid Intelligence		WAIS-R vocabulary						
Attention/Working Memory	Trail Making Test A	WAIS-R Digit Span					Digit Span, Forward and Backward	
			WMS-III Spatial Span					
		Variable Interval Reaction Time Task	Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)					
Learning and Memory		Working Memory Tests (Primary/Secondary)		Verbal N-Back Task				
Verbal		WMS-R Logical memory						
	WHO/UCLA Auditory Verbal Learning	California verbal Learning Test (CVLT)	Hopkins Verbal Learning Test Revised	WHO-AVLT	Registration and Delayed Recall of 4 common objects	Registration and Delayed Recall of 4 common objects	WHO-UCLA AVLT	
Visual	WHO/UCLA Picture Memory Interference	Visual Reproduction (WMS_R)	Brief Visuospatial Memory Test Revised					
Speed of Processing								
	WAIS Digit Symbol	Figural Visual Scanning Task	WAIS-III Symbol Search	Visual N-Back Task			Color Trails I	
	Trail making Test A	Simple and choice Reaction Time (Go/No Go)	WAIS-III Digit Symbol				Symbol Digit Modalities	
	Color Trails I	Posner Letter Matching Test	Trail Making Test A					
			Stroop Color Naming					
Executive Function								
	Color Trails II		Category Test	Tower of London				
		Trails A and B	Color Trails II				Color Trails II	
		Wisconsin Card Sorting Test	Wisconsin Card Sorting Test-64					
		Stroop Color-Word Test	Stroop Color-Word Test					
Language								
	Verbal Fluency (names, animals)	Verbal Fluency (letter and category)	Action Fluency	Phonemic Fluency		Animal Naming		Semantic Verbal Fluency
		Finger Tapping	Finger Tapping					
		Grip Strength	Grip Strength					
Gross Motor								
Psychiatric Assessment								
		Diagnostic Interview Schedule (DIS)	Beck Depression Inventory (BDI)			Beck Depression Inventory (BDI-II)		
		Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)	Profile of Mood States (POMS)			Profile of Mood States (POMS)		
		Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI)	Structured Clinical Interview for DSM-IV			Composite International Diagnostic Interview (CIDI)		
		Mini-Mental State Examination						
Source	Butters et al. 1990		Heaton et al. 1995			Woods et al. 2006		Power et al. 1995

**T85-1 : Classification de la maladie à VIH (1993) et définition du sida**

<b>Stade A</b>	
<b>Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, en l'absence de critère B ou C</b>	
Infection VIH asymptomatique Lymphadénopathies généralisées persistantes Primo-infection symptomatique	
<b>Stade B</b>	
<b>Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH n'appartenant pas à la catégorie C. La liste n'est pas limitative</b>	
Angiomatose bacillaire Candidose oropharyngée récidivante Candidose vaginale, persistante ou récidivante Dysplasie du col de l'utérus (modérée ou grave), carcinome <i>in situ</i> Syndrome "constitutionnel" : fièvre (> 38,5 °C) ou diarrhée > à 1 mois Leucoplasie chevelue de la langue Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome Purpura thrombocytopénique idiopathique Neuropathie périphérique	
<b>Stade C</b>	
<b>Cette catégorie correspond à la définition du sida chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C</b>	
Candidose bronchique, trachéale, pulmonaire ou œsophagienne Cancer invasif du col Coccidioidomycose disséminée ou extrapulmonaire Cryptococcose extrapulmonaire Cryptosporidiose accompagnée de diarrhées pendant plus d'1 mois Infection à CMV (rétinienne ou viscérale) Encéphalite VIH Infection herpétique avec ulcérations cutanées chroniques > 1 mois, ou ulcérations bronchiques, pulmonaires ou œsophagiennes Histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire Isosporose intestinale chronique (> à 1 mois) Maladie de Kaposi Lymphome Mycobactériose atypique généralisée. Infection à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , quel que soit le site (pulmonaire ou extrapulmonaire) Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (ex-carinii) Pneumopathie bactérienne récurrente Leucoencéphalopathie multifocale progressive Septicémie à <i>Salmonella</i> non Typhi Toxoplasmose cérébrale Syndrome cachectique dû au VIH	

		Boston Naming Test	Category Fluency (Animal Naming)	Category Fluency (Animal Naming)				
Visuoperception/Visuomotor								
	WAIS Block Design							
Constructional Abilities		WAIS-R Block design						
Motor Abilities								
<i>Fine Motor</i>	Grooved Pegboard	Grooved Pegboard	Grooved Pegboard			Grooved Pegboard (non-dominant hand)	Grooved Pegboard	Grooved Pegboard
					Thumb-to-First finger Tapping Speed	Thumb-to-First finger Tapping speed		
					Timed Alternating Hand Squeeze	Timed Alternating Hand Squeeze		
				Finger Tapping		Finger Tapping (dominant Hand)		Finger Tapping
<i>Gross Motor</i>	Time Gait							
Psychiatric Assessment		SCID Interview	Beck Depression Inventory (BDI-II)					
		Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)	Structured Clinical interview for DSM-IV					
		Spielberg State Trait Anxiety Inventory (STAI)						
		Mini-Mental State Examination						
		Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)						
		Profile of Mood States (POMS)						
		Sickness Impact Profile (SIP)						
		Cognitive Difficulties Scale						
		Acculturation Scale						
Source	Maj et al. 1994	Wilkie et al. 2004	Cysique et al. 2007b; Heaton et al. 2008	Gupta et al. 2007	Sacktor et al. 2005	Clifford et al. 2007	Robertson et al. 2007a	Robertson et al. 2008

## 11. Bibliographie

1. Nath, B. M., Schumann, K. E. & Boyer, J. D. The chimpanzee and other non-human-primate models in HIV-1 vaccine research. *Trends Microbiol.* **8**, 426–31 (2000).
2. Bragança, M. & Palha, A. [HIV associated neurocognitive disorders]. *Actas españolas Psiquiatr.* **39**, 374–83
3. Lindl, K. A., Marks, D. R., Kolson, D. L. & Jordan-Sciutto, K. L. HIV-associated neurocognitive disorder: pathogenesis and therapeutic opportunities. *J. Neuroimmune Pharmacol.* **5**, 294–309 (2010).
4. Scott, J. C. *et al.* A neuropsychological investigation of multitasking in HIV infection: implications for everyday functioning. *Neuropsychology* **25**, 511–9 (2011).
5. Simioni, S. *et al.* Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* **24**, 1243–50 (2010).
6. Antinori, A. *et al.* Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* **69**, 1789–99 (2007).
7. Lescure, F.-X. *et al.* Incidence and impact on mortality of severe neurocognitive disorders in persons with and without HIV infection: a Danish nationwide cohort study. *Clin. Infect. Dis.* **52**, 235–43 (2011).
8. Bonnet, F. *et al.* Cognitive disorders in HIV-infected patients: are they HIV-related? *AIDS* **27**, 391–400 (2013).
9. Heaton, R. K. *et al.* The HNRC 500--neuropsychology of HIV infection at different disease stages. HIV Neurobehavioral Research Center. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* **1**, 231–51 (1995).
10. Heaton, R. K. *et al.* HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J. Neurovirol.* **17**, 3–16 (2011).
11. Valcour, V., Sithinamsuwan, P., Letendre, S. & Ances, B. Pathogenesis of HIV in the central nervous system. *Curr. HIV/AIDS Rep.* **8**, 54–61 (2011).
12. Letendre, S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top. Antivir. Med.* **19**, 137–42 (2011).
13. Vassallo M, CROI 2009, Abs.
14. Heaton, R. K. *et al.* HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* **75**, 2087–96 (2010).
15. Robertson, K. R. *et al.* The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* **21**, 1915–21 (2007).

16. Vivithanaporn, P. *et al.* Neurologic disease burden in treated HIV/AIDS predicts survival: a population-based study. *Neurology* **75**, 1150–8 (2010).
17. Cole, M. A. *et al.* Longitudinally preserved psychomotor performance in long-term asymptomatic HIV-infected individuals. *Neurology* **69**, 2213–20 (2007).
18. Wright, E. J. *et al.* Cardiovascular risk factors associated with lower baseline cognitive performance in HIV-positive persons. *Neurology* **75**, 864–73 (2010).
19. Dulioust A, CROI 2009, Abs.
20. McArthur, J. C. HIV dementia: an evolving disease. *J. Neuroimmunol.* **157**, 3–10 (2004).
21. Pope, M. & Haase, A. T. Transmission, acute HIV-1 infection and the quest for strategies to prevent infection. *Nat. Med.* **9**, 847–52 (2003).
22. Letendre, S. L. *et al.* Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top. HIV Med.* **17**, 46–56
23. Cysique, L. A. & Brew, B. J. Neuropsychological functioning and antiretroviral treatment in HIV/AIDS: a review. *Neuropsychol. Rev.* **19**, 169–85 (2009).
24. Woods, S. P., Moore, D. J., Weber, E. & Grant, I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol. Rev.* **19**, 152–68 (2009).
25. Ellis, R. J., Calero, P. & Stockin, M. D. HIV infection and the central nervous system: a primer. *Neuropsychol. Rev.* **19**, 144–51 (2009).
26. Kaul, M. HIV's double strike at the brain: neuronal toxicity and compromised neurogenesis. *Front. Biosci.* **13**, 2484–94 (2008).
27. Assessment, diagnosis, and treatment of HIV-associated neurocognitive disorder: a consensus report of the mind exchange program. *Clin. Infect. Dis.* **56**, 1004–17 (2013).
28. Morlat, P. Rapport sur la prise en charge médicale des patients vivant avec le VIH. 158–162 (2013).
29. Overton, E. T. *et al.* The Alzheimer's disease-8 and Montreal Cognitive Assessment as screening tools for neurocognitive impairment in HIV-infected persons. *J. Neurovirol.* **19**, 109–16 (2013).
30. Canestri, A. *et al.* Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* **50**, 773–8 (2010).
31. Marra, C. M. *et al.* Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS* **23**, 1359–66 (2009).

32. Schouten, J., Cinque, P., Gisslen, M., Reiss, P. & Portegies, P. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS* **25**, 561–75 (2011).
33. Chang, L. *et al.* Greater than age-related changes in brain diffusion of HIV patients after 1 year. *J. Neuroimmune Pharmacol.* **3**, 265–74 (2008).
34. Collins, K. L., Chen, B. K., Kalams, S. A., Walker, B. D. & Baltimore, D. HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature* **391**, 397–401 (1998).
35. Holt, J. L., Kraft-Terry, S. D. & Chang, L. Neuroimaging studies of the aging HIV-1-infected brain. *J. Neurovirol.* **18**, 291–302 (2012).
36. Garvey, L. J. *et al.* Increased microglia activation in neurologically asymptomatic HIV-infected patients receiving effective ART. *AIDS* **28**, 67–72 (2014).
37. Letendre SL, FitzSimons C, Ellis RJ, Clifford D, Collier AC, Gelman B, Marra C, McArthur J, McCutchan JA, Morgello S, Simpson D, Vaida F, Heaton R, Grant I, and the C. G. Correlates of CSF Viral Loads in 1,221 volunteers of the CHARTER cohort. (2010).
38. Letendre, S. *et al.* Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch. Neurol.* **65**, 65–70 (2008).
39. Kahouadji, Y. *et al.* Cognitive function after several years of antiretroviral therapy with stable central nervous system penetration score. *HIV Med.* **14**, 311–5 (2013).
40. Robertson, K. R. *et al.* Neurocognitive effects of treatment interruption in stable HIV-positive patients in an observational cohort. *Neurology* **74**, 1260–6 (2010).
41. Robertson, K., Liner, J. & Meeker, R. B. Antiretroviral neurotoxicity. *J. Neurovirol.* **18**, 388–99 (2012).
42. Lipton, S. A. & Chen, H.-S. V. Paradigm shift in neuroprotective drug development: clinically tolerated NMDA receptor inhibition by memantine. *Cell Death Differ.* **11**, 18–20 (2004).
43. Simioni, S. *et al.* Rivastigmine for HIV-associated neurocognitive disorders: a randomized crossover pilot study. *Neurology* **80**, 553–60 (2013).
44. Anand, P., Springer, S. A., Copenhaver, M. M. & Altice, F. L. Neurocognitive impairment and HIV risk factors: a reciprocal relationship. *AIDS Behav.* **14**, 1213–26 (2010).
45. Richert, L. *et al.* High frequency of poor locomotor performance in HIV-infected patients. *AIDS* **25**, 797–805 (2011).

46. Gasnault, J. Quelques tests utiles pour le dépistage des troubles cognitifs chez les personnes infectées par le VIH. APHP F-94275 Le Kremlin Bicetre cedex; CHU Bicetre; Service de Médecine Interne. 2009 [consulté le 20 mai 2014]. Disponible sur internet <<http://www.sfls.aei.fr/formations/pdf/2009/bdx-neuro/evaluation-breve-fonctions-cognitives.pdf> >
47. Yeni, P. Rapport sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH Recommandations du groupe d'experts La documentation française, Ministère de la Santé et des Sports, Paris. (2010).
48. Robertson, K., Liner, J. & Heaton, R. Neuropsychological assessment of HIV-infected populations in international settings. *Neuropsychol. Rev.* **19**, 232–49 (2009).
49. Sacktor, N. C. *et al.* The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* **19**, 1367–74 (2005).
50. Dubois, B. *et al.* ["The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Presse Med.* **31**, 1696–9 (2002).

Permi d'imprimer

## EVALUATION DISPOSITIF EVACOG

### Résumé:

**Objectif:** Les troubles neurocognitifs au cours de l'infection par le VIH restent un problème fortement prévalent (30 à 50%). Les ressources d'évaluation et de prise en charge des patients demeurent insuffisantes en France, d'autant que la crainte de troubles liés au VIH conduit les patients à surévaluer leurs problèmes mnésiques. Un dispositif comprenant un primo-dépistage par un neuropsychologue formé, suivi, uniquement en cas de positivité, d'une consultation neurologique spécialisée, pourrait constituer une filière de prise en charge permettant d'économiser utilement l'expertise des rares neurologues spécialisés. Une telle filière a été mise en place par le Réseau de santé Paris Nord à titre expérimental.

**Objectif primaire:** évaluer l'utilité de la filière en termes de réassurance des patients non malades.

**Objectifs secondaires:** mesurer la satisfaction des médecins utilisateurs du dispositif pour leurs patients, et l'acceptabilité de la filière par les patients.

**Méthodes:** Après mise en place de la filière, des généralistes et des médecins hospitaliers ont été informés de son existence. Les données de fonctionnement de la filière ont été recueillies (taux de patients reçus par le neuropsychologue ne nécessitant pas d'adressage secondaire en consultation spécialisée), ainsi que les données de satisfaction des patients et des médecins les ayant adressés.

**Résultats:** En quatorze mois, 30 patients ont été adressés dans la filière et 94% d'entre eux l'ont utilisée. 57,1% des patients ne nécessitaient pas de consulter une neurologue après la consultation avec la neuropsychologue. 83% des patients qui avaient une indication à rencontrer la neurologue ont honoré leur rendez-vous, 89% ont trouvé la prise en charge acceptable, 84% des patients, qu'ils aient ou non des troubles neurocognitifs objectifs, se sont dits très rassurés à la suite de l'utilisation du dispositif, 68% des médecins utilisateurs ont trouvé la filière très utile et 28% plutôt utile. Quarante-vingt pour cent des médecins informés de l'existence de la filière EVACOG déclarent qu'ils pourraient l'utiliser. Ces taux sont plus élevés en ville et en polyclinique qu'en milieu hospitalier. Ils sont également plus élevés chez les médecins ayant les files actives les plus faibles. Les médecins utiliseraient la filière en particulier pour les patients les plus précaires. La filière a permis de diagnostiquer quatre personnes avec un HAND (HIV Associated Neurocognitive Disorder) soit 14% des patients adressés, cinq (18%) avec un HAND potentiel, c'est à dire suspectée mais non confirmée (la totalité des examens demandés n'ayant pas été effectués).

**Conclusion:** Le dispositif EVACOG est une filière efficace, permettant d'optimiser le processus diagnostique des troubles cognitifs de l'infection par le VIH et notamment de rassurer, à moindre coût, la majorité des patients ayant une plainte cognitive sans fondement organique, tout en assurant aux patients ayant besoin d'un avis spécialisé, une prise en charge en milieu neurologique.

**Mots-clefs:** VIH, HAND, troubles cognitifs, dépistage, diagnostic, qualité de vie

