

Mémoire de Maîtrise en médecine No 2477

Plateforme Neuro-VIH du CHUV: Intérêts d'une approche multidisciplinaire face aux complications cognitives, neurologiques et psychiatriques du VIH

Etudiant

Kevin Vallotton

Tuteur

Prof. Renaud Du Pasquier
Chef du Service de Neurologie, CHUV
Dpt des Neurosciences cliniques, CHUV

Co-tuteur

Dr Matthias Cavassini, PD et MER
Directeur médical de la consultation ambulatoire du service des
maladies infectieuses, CHUV
Dpt de médecine, CHUV

Expert

Prof. Jean-François Demonet
Directeur du Centre Leenaards de la Mémoire, CHUV
Dpt des neurosciences cliniques, CHUV

Lausanne, Décembre 2015

Abstract

Le VIH, de par son neurotropisme, peut mener à des complications neurocognitives groupées sous le nom de « HIV-associated neurocognitive disorders » (HAND), qui comprennent, par ordre de sévérité croissante, l'« asymptomatic neurocognitive impairment » (ANI), le « mild neurocognitive disorder » (MND) et la « HIV associated dementia » (HAD).

Bien que l'introduction des trithérapies a permis de diminuer l'incidence de la démence liée au VIH, la prévalence des troubles cognitifs mineurs liés au VIH semble augmenter.

Ces déficits cognitifs, composés au premier plan de troubles mnésiques, d'un ralentissement psychomoteur et de troubles exécutifs, sont particulièrement handicapants. En outre, les possibilités de dépistage et de traitement pour ces patients s'avèrent très limitées.

C'est pourquoi la plateforme Neuro-VIH a pris naissance au CHUV en mars 2011, offrant une aide au diagnostic et à la prise en charge des complications neurocognitives, neurologiques et psychiatriques des patients infectés par le VIH. Les patients séropositifs qui présentent des déficits neurologiques ou neurocognitifs peuvent ainsi être admis à cette plateforme, qui se déroule sur une journée et au cours de laquelle le patient est vu par divers consultants ; un infectiologue, un neurologue, une neuropsychologue et un psychiatre, et divers examens sont effectués (examens sanguins, ponction lombaire et IRM cérébrale).

A la fin de cette journée, les divers intervenants de la plateforme se réunissent afin de discuter de chaque cas vu au cours de la journée et émettent un rapport multidisciplinaire comprenant des propositions diagnostiques et de modification de la prise en charge. Le rapport est finalement délivré au médecin traitant du patient.

Le but de ce travail est de déterminer quels sont les intérêts d'une telle plateforme dans le cadre de la prise en charge des patients infectés par le VIH et présentant des comorbidités neurologiques, cognitive et/ou psychiatriques, et de comprendre quelles sont les attentes exactes des patients et des médecins envoyeurs.

Pour ce, nous avons interviewé par téléphone 72 des 104 patients ayant été vus à la plateforme au moment de notre étude et 39 médecins traitants au travers de deux questionnaires. 54% des patients interviewés étaient des hommes, 30% étaient âgés de plus de 50 ans, et 80% souffraient de déficits cognitifs.

Nous avons ensuite exposé les résultats de ces questionnaires au travers d'un travail d'analyse statistique descriptive. Finalement, nous nous sommes intéressés aux similitudes et divergences existant entre les réponses des patients et leurs propres médecins, et avons tenté de saisir les différences de représentations existant entre les patients les médecins concernant la maladie et sa prise en charge.

Mots-clés :

VIH, neurologie, cognition, HAND, multidisciplinaire

Table des matières

1 Introduction	4
1.1 Epidémiologie VIH	4
1.2 Définitions des HIV-associated neurocognitive disorders (HAND)	4
1.3 Epidémiologie des HAND et vieillissement de la population VIH+	4
1.4 Paradoxe de l'augmentation des troubles cognitifs mineurs	5
1.5 Physiopathologie des HAND	6
1.6 Profil d'atteinte cognitive	6
1.7 Conséquences des troubles cognitifs	7
1.8 Difficultés de dépistage et de prise en charge	7
1.9 Place du travail de master dans ce contexte	8
1.10 Buts de l'étude	8
2 Méthodologie	9
2.1 Plateforme Neuro-VIH	9
2.2 Protocole	9
2.3 Revue de la littérature	9
2.4 Sujets de l'étude	10
2.5 Questionnaires et interviews	11
2.6 Analyse des résultats	11
2.7 Limitations et biais	11
3 Résultats	12
3.1 Résultat du questionnaire des médecins	12
3.2 Résultats du questionnaire des patients	16
3.3 Confrontation des résultats avec certaines informations concernant les patients	18
3.4 Comparaison des résultats des patients et de leurs médecins respectifs	20
3.5 Diminution des coûts au travers de la plateforme Neuro-VIH	22
4 Discussion	23
4.1 Tendances observées concernant les recommandations	23
4.2 Tendances observées concernant l'évolution clinique	24
4.3 Paradoxe d'une plateforme néanmoins jugée « utile »	25
4.4 Différences de représentation entre médecins et patients	27
4.5 Utilité financière	28
4.6 Comparaison avec la plateforme multidisciplinaire LIPO des HUG	28
4.7 Forces et faiblesses du travail	28
5 Conclusion	30
6 Remerciements	30
7 Bibliographie	31
8 Annexes	37
8.1 questionnaire médecins	37
8.2 questionnaire patients	39
8.3 lettre informative destinée aux patients	41
8.4 Consentement écrit	42

I) Introduction travail de maîtrise Neuro-VIH

1.1 Epidémiologie VIH

Malgré une diminution constante de l'incidence des infections VIH dans le monde, qui est, selon l'OMS, descendue à 2.0 millions de nouveaux cas d'infection/an au niveau mondial en 2014, à savoir 28,5 nouveaux cas/100'000/an, la prévalence de l'infection au VIH au niveau mondial est en constante augmentation et a atteint 36.9 millions en 2014, les personnes séropositives vivant plus longtemps depuis l'introduction des trithérapies(1).

Dans le monde, 1.2 millions de décès dus au SIDA ont été dénombrés en 2014. En Suisse, la situation semble stable avec même une légère diminution de l'incidence en 2014 avec 519 nouveaux cas d'infection VIH diagnostiqués, à savoir une incidence d'environ 8/100'000/an. L'incidence des complications dues à l'infection par le VIH a aussi diminué grâce aux trithérapies(2, 3). Cependant, la prévalence des atteintes neurologiques est restée stable voire a augmenté(4, 5).

1.2 Définitions des HIV-associated neurocognitive disorders (HAND)

Les troubles cognitifs liés au VIH ont été classifiés en 1991 par l'American Academy of Neurology en deux sous-catégories distinctes, à savoir la « HIV associated dementia » (6) et les « minor cognitive motor disorder » (MCMD)(7). En 2007, cette classification a cependant été révisée pour laisser place à trois sous-catégories regroupées sous le nom de « HIV-associated neurocognitive disorders » (HAND). Cette classification comprend, dans un ordre de sévérité croissante, le « Asymptomatic neurocognitive impairment » (8), qui est défini par une performance d'au moins une déviation standard en-dessous de la norme dans au moins deux domaines cognitifs, mais sans répercussion sur les activités de la vie quotidienne.

Vient ensuite le « mild neurocognitive disorders » (MND), qui se différencie des ANI par la présence d'handicaps dans la vie de tous les jours.

Finalement, la troisième entité est la « HIV-associated dementia » (6), autrefois appelée « AIDS dementia complex », définie par la présence d'une performance d'au moins deux déviations standards en-dessous de la norme dans au moins deux domaines cognitifs, avec des conséquences sévères dans les activités de la vie quotidienne. Une cause autre que l'infection au VIH qui pourrait causer ce tableau neuro-psychologique doit bien sûr être écartée(7).

1.3 Epidémiologie des HAND et vieillissement de la population VIH+

Les trithérapies n'ont pas seulement permis de diminuer l'incidence de la démence liée au VIH (6), ainsi que celle des infections opportunistes (méningite à cryptocoque, toxoplasmose cérébrale(9), mais ont aussi diminué la sévérité de la HAD et permis d'interrompre la progression temporelle de cette démence chez la plupart des patients atteints(10).

Une baisse de l'incidence de la HAD grâce à l'introduction de la trithérapie et de la reconstitution immunitaire l'accompagnant(11) a été observée, toutefois l'incidence de HAD en tant que maladie définissant le SIDA a augmenté, de même que la proportion (12)d'individus diagnostiqués avec une HAD, y compris chez des patients avec des lymphocytes T CD4+ >200/mcl(9, 12). De plus, l'encéphalopathie au HIV reste tout autant présente dans les autopsies qu'elle ne l'était avant l'ère des trithérapies, à savoir 25% des autopsies(13).

La prévalence de la HAD, ainsi que celle des troubles cognitifs mineurs (ANI et MND) restent stables voire augmentent(14). La prévalence de troubles cognitifs mineurs varie entre 20 et 50% selon les populations étudiées, même sous trithérapie(15-18). Ceci découlerait de la pénétration insuffisante des antiretroviraux à travers la barrière hémato-encéphalique, ou au contraire de leur toxicité, ainsi que du vieillissement de la population séropositive.

En effet, le nombre de patients séropositifs de plus de 50 ans représente actuellement plus 30 % de la population infectée en occident(19). La population séropositive de >65 ans a décuplé aux Etats-Unis en

10 ans et les nouveaux cas de SIDA ont augmenté plus fortement chez les >55 ans que chez les plus jeunes(20).

Ceci est important à relever étant donné que le diagnostic d'infection VIH est posé plus tardivement chez les patients âgés(21), et le risque de démence liée au VIH augmente avec l'âge(22).

Les patients séropositifs de >50 ans n'ont pas seulement un risque plus élevé de démence, mais auraient aussi un risque de déficits cognitifs mineurs (ANI et MND) trois fois plus élevé que leurs homologues plus jeunes(22-24).

Le vieillissement de la population séropositive est une préoccupation particulière du fait que l'âge mène à un déclin immunologique plus rapide, ainsi qu'une progression vers le SIDA plus rapide et une survie plus faible une fois le diagnostic de SIDA posé(25-29). En effet, malgré le fait que, après l'initiation d'une trithérapie efficace, la virémie des patients âgés chute aussi, voire plus rapidement que celles des patients jeunes, les patients âgés ont une reconstitution lymphocytaire CD4+ plus lente(30-33) et atteignant des valeurs maximales moins élevées(34), car souffrent d'immuno-sénescence(35). De plus, le fait qu'il a été démontré que l'âge augmente l'expression de cytokines pro-inflammatoires microgliales chez les rats(36-40) laisse supposer que le cerveau sénescence est plus vulnérable à l'encéphalopathie au VIH que ne l'est le cerveau jeune.

Si la proportion des patients VIH+ de > 55 ans augmente tant, ce n'est pas uniquement dû à l'augmentation de leur temps de survie grâce aux trithérapies. C'est aussi dû à des séroconversions plus tardives qu'auparavant. En effet, les campagnes de prévention ont beaucoup porté sur les jeunes et les homosexuels, du coup, des patients plus âgés avec des facteurs de risque différents ne se sentent pas concernés et ne prennent donc pas les précautions nécessaires.

1.4 Paradoxe de l'augmentation des troubles cognitifs mineurs

Les troubles cognitifs mineurs sont particulièrement difficiles à diagnostiquer du fait qu'ils touchent aussi les patients possédant un taux de CD4+ >200/microL et une virémie indétectable(12).

Il est donc important de tenter de comprendre pourquoi de tels patients développent des troubles cognitifs. L'hypothèse de la toxicité des trithérapies a été avancée suite à des cas rapportés d'aggravation de pathologies du SNC sous trithérapie(41). Une autre hypothèse serait que la reconstitution immune secondaire à l'introduction de la trithérapie serait exagérée, menant à une inflammation du SNC, un phénomène connu sous l'appellation de IRIS pour Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome(42-44), ainsi que brain – martin-blondel). Une troisième hypothèse, un peu plus étayée, est une efficacité insuffisante des trithérapies au niveau du système nerveux central suite à une mauvaise pénétration de la barrière hémato-encéphalique par ces derniers.

Afin d'optimiser le traitement des patients souffrant de HAND, un premier score de « Central Nervous System Penetration-Effectiveness» (CPE score) a été créé en 2008(11), basé sur les caractéristiques pharmacocinétiques, pharmacologiques et d'efficacité clinique des antirétroviraux. Cette première version du score CPE, qui notait les différents antirétroviraux sur une échelle de 0, 0.5 ou 1, a démontré qu'il y avait une corrélation inverse entre ce score et les taux de virémie(14, 45), suggérant que, de fait, mieux les médicaments pénètrent la BHE, plus la virémie est contrôlée.

Cependant, une corrélation entre ce score et les troubles cognitifs est nettement moins établie et reste fortement controversée(8, 11, 46-50).

Une version révisée du score CPE est apparue en 2010, qui cette fois évalue les antirétroviraux sur une échelle de 1 à 4, et semble mieux prédire le contrôle virologique dans le LCR. De plus, Ciccarelli et coll. ont démontré, chez les patients dont la virémie est bien contrôlée, l'existence d'une association indépendante entre un score CPE révisé supérieur à 6 et une diminution du risque d'ANI(51).

1.5 Physiopathologie des HAND

Le VIH ensemece très précocement le SNC, probablement dans les heures qui suivent la primo-infection(52). Cependant, une infection productive du SNC ne prend généralement place qu'après qu'une immunosuppression systémique se soit développée(53, 54).

De manière intéressante, le VIH n'infecte pas directement les neurones ni les oligodendrocytes. Une des hypothèse de pénétration du SNC par le VIH serait la technique du « cheval de Troie », où le virus infecte des cellules mononucléées périphériques qui vont ensuite traverser la barrière hémato-encéphalique pour

relâcher le virus au sein du parenchyme cérébral(52). Le virus infectera alors la microglie et les astrocytes, menant à la formation de cellules géantes multinucléées (fusion de cellules microgliales infectées), une astrocytose réactionnelle, une pâleur de la myéline ainsi qu'une cascade inflammatoire complexe avec relâchement, entre autres, de cytokines pro-inflammatoire, de chémokines, de glutamate et de radicaux libres(14).

Le relâchement de médiateurs pro-inflammatoires joue ainsi un rôle important dans le dysfonctionnement cellulaire et dans l'induction de changements neuropathologiques(55, 56). Une perte neuronale est ainsi provoquée par mécanismes excito-toxiques(57, 58), et une diminution de la transmission synaptique se produit de par l'atteinte des systèmes glutamatergique, dopaminergique ainsi que cholinergique(57).

Le corollaire histopathologique des troubles cognitifs liés au VIH, l'« encéphalopathie due au VIH », est typiquement caractérisée par une inflammation chronique à bas bruit, résultant d'une répllication non-contrôlée du VIH au sein du SNC, à mettre en lien avec le fort neurotropisme du VIH et la relative inaccessibilité du VIH à la réponse immune et aux trithérapies (effet « sanctuaire »)(6, 59). Cette inflammation chronique induirait une neurodégénérescence neuronale, expliquant pourquoi il y a une certaine similitude avec les maladies neurodégénératives, particulièrement avec la maladie d'Alzheimer(15).

Concernant la localisation de l'atteinte, les changements neuropathologiques sont maximaux au niveau des ganglions de la base(60), ce qui explique le fait que les troubles cognitifs liés au VIH sont essentiellement sous-corticaux(52).

1.6 Profil d'atteinte cognitive

Les troubles cognitifs liés au VIH sont caractérisés par un ralentissement psycho-moteur, des difficultés exécutives (fonctions frontales) et des troubles mnésiques. Il s'agit donc bien d'un tableau d'atteinte sous-corticale.

Des troubles neurologiques tels qu'un trouble de la marche ainsi qu'un tremor et une perte de la dextérité aux mouvements manuels fins se développent chez la plupart des patients atteints de démence au VIH. Une manie peut se déclarer chez environ 5% des patients. L'atteinte cognitive est donc majoritairement au niveau de la mémoire et de la psychomotricité.

Certaines similitudes entre les maladies neurodégénératives et les HAND suggèrent que des traitements tentés dans les maladies neuro-dégénératives pourraient s'avérer utiles chez les patients avec HAND. Ainsi, la sélégiline, un médicament utilisé pour la maladie de parkinson, de même que la mémantine, un traitement utilisé dans l'Alzheimer, ont été envisagées pour le traitement de la HAD(61). Dans une étude pilote, reconnaissant qu'il y a une atteinte du système cholinergique chez les patients infectés par le VIH avec troubles cognitifs, notre groupe a pu montrer que la rivastigmine, un inhibiteur de la cholinestérase, apportait un bénéfice en terme d'accélération de la vitesse psycho-motrice(62). De plus, une meilleure compréhension de la pathogénie des troubles cognitifs liés au VIH permettrait sans doute une meilleure approche des autres types de démence.

1.7 Conséquences des troubles cognitifs

La principale raison pour laquelle les HANDs doivent être mieux compris est le fait de leurs lourdes conséquences. En effet, ils mènent à une baisse de l'adhésion médicamenteuse(63, 64), une diminution de l'employabilité(65, 66), une baisse de la capacité de conduite(67), une baisse de la qualité de vie(68-70) et du bien-être émotionnel(71, 72) et finalement peuvent même mener à une mortalité augmentée(73).

1.8 Difficultés de dépistage et de prise en charge

Un des obstacles majeurs à la prise en charge des patients souffrant de troubles cognitifs liés au VIH est, premièrement, l'absence d'un outil de dépistage efficace, et, deuxièmement, l'absence de traitement neuroprotecteur ou de stimulation cognitive qui pourraient s'avérer utiles en cas d'échec de la trithérapie.

En effet, le Mini-Mental State est trop peu sensible pour les patients séropositifs car trop peu sensible pour les dysfonctions de type sous-corticales telles que présentes dans les HAND(31). Le test rapide de dépistage

recommandé chez les patients infectés par le VIH est la « HIV dementia scale »(15). Toutefois cette échelle n'a été validée que pour les démences au VIH, pas pour les troubles cognitifs mineurs. Afin de détecter ces derniers, un examen neuropsychologique détaillé est donc nécessaire, ce que peu de centres peuvent s'offrir(31).

On relèvera aussi parmi les difficultés diagnostiques l'absence de marqueur biologique. Même l'association entre troubles cognitifs et taux élevés de HIV-1 RNA dans le LCR (virochémie élevée) n'a été démontrée qu'en cas de taux de CD4 < 200/mm³(11).

Un autre problème majeur est que tout trouble cognitif chez un patient infecté par le VIH n'est pas forcément dû à cette infection virale. Comme on l'a vu précédemment, l'âge moyen des patients infectés par le VIH augmente nettement, d'où un plus grand risque de maladies neuro-dégénératives, telle la maladie d'Alzheimer. Les troubles cognitifs peuvent aussi résulter de séquelles d'une infection opportuniste ayant touché le cerveau, telle une leucoencéphalopathie multifocale progressive, une toxoplasmose cérébrale, etc. Mais un problème plus important encore est la haute prévalence de troubles thymiques chez les patients infectés par le VIH. De fait, les patients adultes séropositifs ont un risque cinq fois plus élevé de souffrir de troubles dépressifs(31), ce qui a non seulement des conséquences sociales, mais aussi cognitives et fonctionnelles. En effet, un état dépressif peut induire des troubles cognitifs qui ressemblent à ceux que l'on observe dans les HAND. Le profil d'atteinte cognitive chez les patients souffrant de dépression comprend principalement une atteinte dysexecutive, mnésique (récupération des informations en mémoire épisodique) ainsi qu'attentionnelle (distractibilité et ralentissement)(74), ainsi qu'un ralentissement psychomoteur(75, 76). De plus, les troubles dépressifs peuvent affecter aussi la progression de l'infection VIH par diminution de l'adhérence au traitement(31).

Comme autres facteurs pouvant causer des troubles cognitifs chez les patients infectés par le VIH, on notera aussi la co-infection par le virus de l'hépatite C(77, 78), la toxicomanie, voire simplement l'abus de benzodiazépines pouvant entraîner des troubles mnésiques et un ralentissement psycho-moteur. Enfin, la population infectée par le VIH est souvent d'origine étrangère (migrants provenant de pays en voie de développement) et le niveau de scolarisation est parfois faible, ce qui peut rendre la distinction avec d'éventuels troubles cognitifs ardue.

Au vu de ce qui précède, on aura compris qu'il y a plusieurs difficultés devant un patient infecté par le VIH chez lequel on suspecte la présence de troubles cognitifs. D'abord, il convient de déterminer, par un examen neuro-psychologique détaillé si ces troubles sont bel et bien présents. Ensuite, l'étiologie de ces troubles doit être établie, ceci afin d'introduire un traitement approprié. En effet, la prise en charge de troubles cognitifs liés directement au VIH consistera en un bon contrôle de la virémie et de la virochémie, en s'appuyant possiblement sur le score CPE, tandis que des troubles cognitifs liés à une dépression sévère bénéficieront d'un soutien psychiatrique avec introduction d'un anti-dépresseur.

Chez un patient dont le traitement comporte de l'efavirenz et qui présente des troubles du sommeil et des troubles cognitifs, la première mesure consistera à remplacer l'efavirenz par une autre molécule. En effet, ce NNRTI est connu pour causer des cauchemars, voire des troubles cognitifs(79). Bref, ces quelques exemples démontrent qu'il s'agit d'une problématique hautement complexe qui ne peut être prise en charge par le médecin traitant du patient.

1.9 Place du travail de master dans ce contexte

Tenant compte de la complexité diagnostique et thérapeutique posée par ce type de patients, une plateforme Neuro-VIH a vu le jour en mars 2011 au CHUV. Celle-ci s'adresse aux patients séropositifs chez lesquels des déficits cognitifs et/ou neurologiques sont suspectés. Il s'agit d'une plateforme multidisciplinaire associant des infectiologues, neurologues, neuropsychologues, psychiatres, et neuroradiologues. Ces différents acteurs, centrés autour du patient, évaluent, en une seule journée, les troubles neurologiques +/- neuropsychologiques du patient infecté par le VIH, sous un angle clinique, biologique et radiologique. A l'issue de cette journée, une discussion multi-disciplinaire a lieu et les conclusions sont rendues au médecin envoyeur qui informera lui le patient.

1.10 Buts de l'étude

Une des motivations premières de ce travail est de comprendre la réelle place que peut occuper une plateforme multidisciplinaire au sein de la prise en charge de patients souffrant de pathologies chroniques avec prise en charge complexe, en l'occurrence pour des patients séropositifs souffrant de troubles d'ordre neuropsychologique, neurologique ou psychiatrique. En effet, au vu du caractère innovateur d'une telle plateforme, il est utile de s'intéresser au véritable impact sur la prise en charge des patients et de connaître l'avis des médecins et des patients quant à son utilité. Des résultats convaincants pourraient en effet encourager la formation de nouvelles approches multidisciplinaires de ce type dans d'autres domaines et ainsi promouvoir une meilleure compréhension des patients chroniques complexes.

Nous nous intéressons donc à la satisfaction des médecins envoyeurs ainsi que des patients quant à la prise en charge proposée dans le cadre de cette plateforme, en tentant de comprendre sous quels aspects la plateforme Neuro-VIH a été utile dans le traitement de ces patients complexes.

En émettant l'hypothèse que les patients n'attendent pas uniquement une amélioration de leur prise en charge en venant à cette journée multidisciplinaire, nous tenterons de saisir quels sont les besoins « cachés » des patients qui viennent effectuer ce bilan.

Nous tenterons aussi de comprendre à quelles sous-populations de patients la plateforme est la plus utile.

II) Méthodologie Travail de Maîtrise

2.1 Plateforme Neuro-VIH

La plateforme neuro-VIH permet au patient de consulter une équipe multidisciplinaire de spécialistes au CHUV depuis mars 2011. Elle est ouverte aux patients de plus de 18 ans infectés par le VIH présentant un contexte d'atteinte neurologique ou neurocognitive, indépendamment du stade de leur maladie ou du degré d'immunosuppression.

En plus de venir en aide à la prise en charge, cette plateforme a aussi pour but le recueil de données concernant les troubles cognitifs, neurologiques et psychiatriques dans le cadre de l'infection par le VIH. Ces données existent donc sous forme de dossiers médicaux et c'est sur la base de ces dossiers que nous avons rédigé deux questionnaires, l'un destiné aux médecins envoyeurs, l'autre aux patients.

2.2 Protocole

Avant de pouvoir accéder aux dossiers médicaux des patients de la plateforme Neuro-VIH, et de pouvoir prendre contact avec les patients et leurs médecins respectifs, un protocole d'étude a été soumis à la commission cantonale d'Ethique sur la recherche sur l'être humain du canton de Vaud, qui fut

accepté par avis présidentiel le 28 août 2014.

Les patients ayant participé à cette étude avaient tous au préalable déjà signé un consentement libre et éclairé pour le recensement des données cliniques et biologiques récoltées lors de la plateforme pluridisciplinaire neuro-VIH (cf. annexe).

Nous avons aussi envoyé à tous les patients participant à l'étude une lettre leur expliquant le but de notre interview téléphonique (cf. annexe). Quant aux médecins, nous avons soit pris contact avec leur secrétaires médicales soit envoyé un email au préalable afin de leur expliquer le but de notre appel. Les patients comme leurs médecins ont donné leur accord oralement au début de chaque entretien téléphonique.

2.3 Revue de la littérature

La lecture d'articles intéressant le sujet a été effectuée, principalement à travers PubMed, afin d'établir une revue de littérature permettant de poser le contexte de l'étude, mais aussi d'élaborer une étude qui soit adéquate vis-à-vis des connaissances et besoins actuels, et finalement de permettre une analyse pertinente des résultats obtenus. Cette revue de la littérature a été mise à jour une dernière fois au 1^{er} décembre 2015.

2.4 Sujets de l'étude

L'ensemble des patients ayant participé à cette étude sont des patients ayant consulté à la plateforme Neuro-VIH.

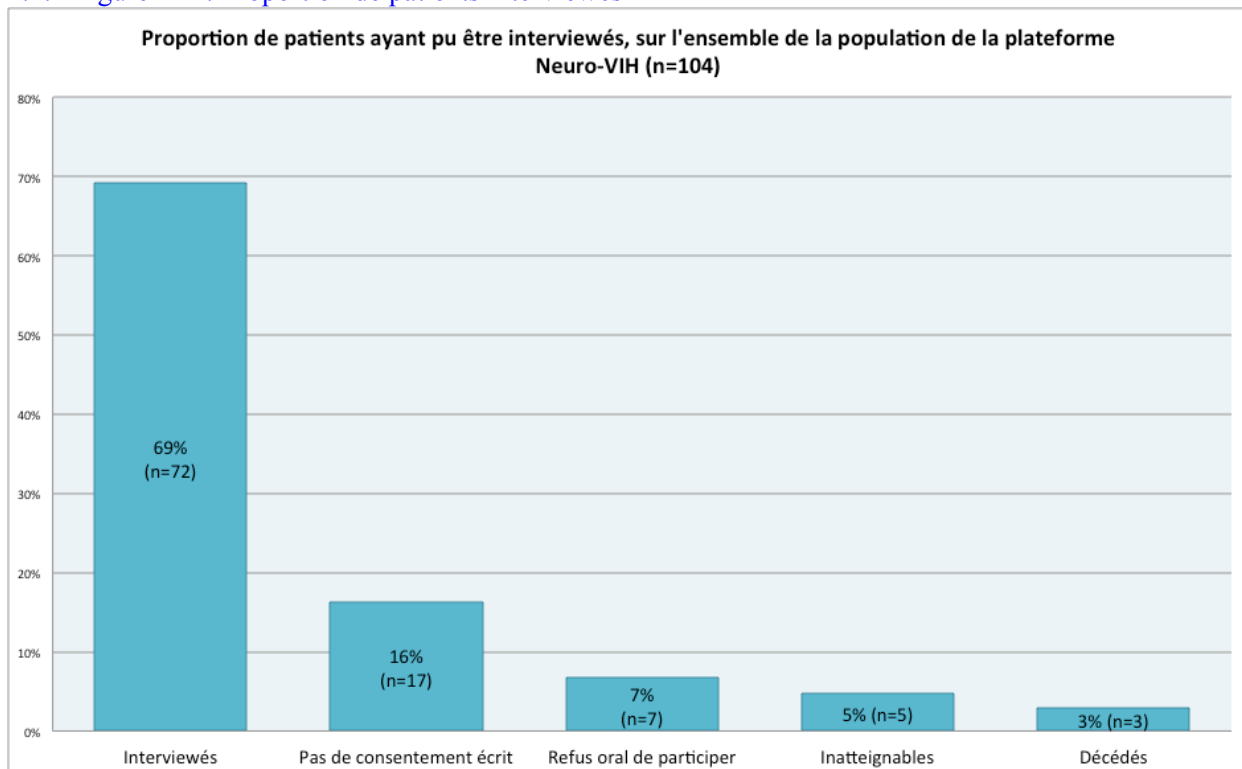
La population en question était constituée de 104 patients au moment de notre étude. Etant donné que certains patients n'avaient pas donné leur accord écrit, ou que d'autres sont décédés entre temps ou ont refusé de participer à nos interviews téléphoniques, ou bien sont restés inatteignables tout au long de l'étude, nous avons pu au final interviewer 72 patients (voir figure n°1). Parmi ces patients, 54% étaient des hommes et 46% des femmes. Au sein de cette population, 80% souffraient de troubles cognitifs (associés ou non à une atteinte psychiatrique), 6% souffraient de troubles psychiatriques sans trouble cognitif associé, et finalement 14% ne souffraient ni de déficit cognitif ni d'atteinte d'ordre psychiatrique.

A noter que la proportion de patients présentant des troubles cognitifs dus uniquement au VIH n'était pas majoritaire. Parmi les 80 % souffrant de troubles cog, 17% souffraient d'ANI, 10% de MND, 27% de déficits cognitifs d'étiologie uniquement psychiatrique, 23% de déficits cognitifs d'origine mixte VIH et psychiatrique, et finalement 23% souffraient de troubles cognitifs d'autre étiologie (séquelles de toxoplasmose cérébrale, de LEMP, maladie neurodégénérative, ou étiologie inconnue).

Concernant les aspects biologiques de ces patients, la population était très hétérogène, avec 50% des patients ayant <200 et 50% ayant >200 cellules/microlitre. 30% des patients étaient âgés de plus de 50 ans au moment de leur passage à la plateforme.

Les médecins interviewés, au nombre de 39, sont ceux ayant pris en charge ces patients dans la période entourant leur passage à la plateforme. A savoir que ces docteurs étaient des médecins infectiologues ou généralistes installés suivant ces patients au long court ou des médecins infectiologues en milieu hospitalier. Il leur a été demandé d'avoir accès aux dossiers médicaux au moment de l'interview, afin de permettre des réponses plus exactes.

2.4.1 Figure n°1 : Proportion de patients interviewés



2.5 Questionnaires et interviews

Deux questionnaires ont été conçus spécifiquement pour cette étude (voir annexe). L'élaboration des questionnaires découle de la lecture des lettres de consultation émis dans le cadre de la plateforme. Nous nous sommes basés sur la littérature pour élaborer des questions pertinentes dans le contexte des connaissances actuelles. Le questionnaire adressé aux médecins porte sur l'application des recommandations qui leur ont été faites par la plateforme, sur l'évolution clinique de leurs patients ainsi que sur le rôle d'une telle plateforme à leur sens.

Le questionnaire adressé aux patients vise à comprendre par quel intermédiaire les patients ont été adressés à la plateforme, s'ils perçoivent un réel changement dans leur suivi médical et dans leur état de santé, ainsi qu'à saisir les attentes de ces derniers et ce qu'il leur a été apporté.

Afin d'inclure l'ensemble des patients de la plateforme, il a été décidé d'entreprendre une étude longitudinale sur les 6 mois suivant le passage des patients à la plateforme. Cependant, s'il devait y avoir une variation des réponses en fonction de l'intervalle temps post-plateforme, ceci serait alors notifié.

Nous avons envoyé une lettre aux patients susceptibles de participer afin de les prévenir du fait qu'ils allaient être appelés, puis avons procédé aux appels des patients et des médecins. Les questionnaires étaient administrés par téléphone et les réponses saisies par l'étudiant en médecine. La constitution d'une base de données numériques a été réalisée par l'étudiant en médecine permettant l'analyse statistique.

2.6 Analyse des résultats

Dans un premier temps, une analyse statistique descriptive a été effectuée à l'aide des programmes R, Prism graphpad, et Excel.

Nous avons dans un deuxième temps examiné si une corrélation existait entre les réponses à différentes questions.

Nous avons aussi croisé les résultats obtenus avec diverses variables caractérisant les patients, pour découvrir si les résultats variaient en fonction de l'âge, du sexe, ou d'autres caractéristiques biologiques ou médicales.

Nous avons finalement confronté les réponses des patients avec celles de leur médecins respectifs afin de voir si leurs réponses corrélaient, ce qui pourrait nous renseigner sur les différences de perception qu'ont les médecins et leurs patients concernant cette plateforme.

2.7 Limitations et biais

Il est important de souligner que l'évaluation cognitive, psychiatrique ainsi que neurologique des patients était purement subjective, puisque nous n'avons pas procédé à de nouveaux examens pour voir si l'évolution objective du patient correspondait à sa perception. Il aurait été certes intéressant d'avoir à disposition des examens objectifs tels qu'un nouvel examen neuropsychologique, de nouvelles images radiologiques, ou une nouvelle évaluation psychiatrique, afin de comparer objectivement les patients dans leur période pré- versus post-plateforme. Toutefois, une telle entreprise aurait été bien trop lourde pour ce travail de master.

Les patients suivis en milieu hospitalier pour leur maladie infectieuse changent fréquemment de médecin référent, et par conséquent l'évolution subjective est plus difficilement interprétable par ces médecins, étant donné qu'ils n'ont pas toujours l'occasion de suivre ces patients au long cours.

Une autre limitation rencontrée est le fait que de nombreux patients souffrent de troubles de mémoire, ce qui peut jouer un rôle quant à la qualité de leurs réponses.

A préciser que certains médecins interviewés travaillaient au service des maladies infectieuses du CHUV ce qui peut éventuellement influencer leur objectivité et biaiser leur réponses. Enfin les interviews s'effectuant par téléphone entre l'étudiant en médecine et les participants (médecins et patients), on ne peut pas exclure un biais de confirmation visant à satisfaire le questionnant.

III RESULTATS

Par soucis de clarté, nous avons décidé d'exposer dans un premier temps les résultats concernant les réponses des médecins traitants, puis d'exposer ceux des patients. Une dernière partie est consacrée à la comparaison des résultats entre ces deux groupes. A noter qu'au cours de ce travail, lorsque nous utilisons le terme « neurologique » nous nous référons à toute atteinte de type neurologique autre que les troubles neurocognitifs.

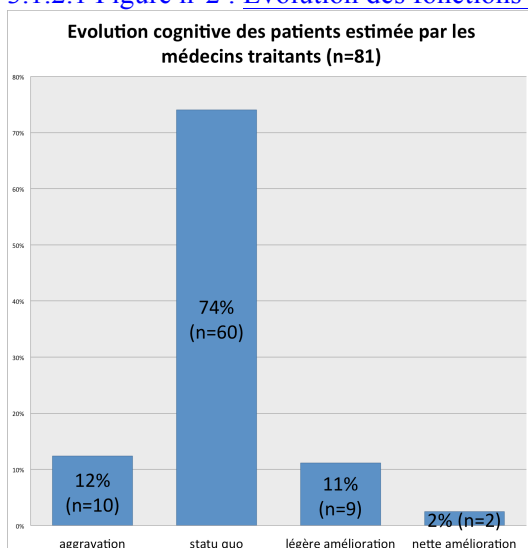
3.1 Résultat du questionnaire des médecins

3.1.1 Application des recommandations

Dans notre population (n=86), le passage des patients à la plateforme Neuro-VIH a mené dans 73.3% des cas (n=63) à l'émission de recommandations spécifiques concernant la prise en charge. En effet, 38.5% (n=33) des cas ont reçu des recommandations de changement de trithérapie, 50% (n=43) des recommandations d'ordre psychiatrique, et 15% des cas (n=13) des recommandations de traitement neurologique. Nous avons vu que ces recommandations sont globalement appliquées par les médecins. Les modifications de traitement rétroviral ont été les mieux appliquées avec 76% de taux d'application. Les cas de non-application rapportés sont divers, à savoir un refus de la part du patient, l'apparition d'effets secondaires lors de l'introduction d'un nouveau médicament, voire, dans de plus rares cas, la mise en évidence ultérieure d'un tropisme viral interférant avec le changement médicamenteux, ou encore une virémie redevenue indétectable entre temps. Les recommandations de traitement neurologique, dont le motif était dans la majorité des cas des douleurs neuropathiques, ont été proposées plus rarement (n=13) et se voient appliquées dans 54% des cas. Les recommandations d'ordre psychiatrique n'ont quant à elles pas pu être appliquées dans 47% des cas car de nombreux patients refusent l'introduction d'une molécule psychotrope ou à tout suivi d'ordre psychiatrique. Cependant, deux situations distinctes ont été rapportées ; parfois les atteintes psychiatriques avaient déjà été dépistées et un suivi psychiatrique déjà refusé par le patient, parfois au contraire la plateforme a permis de jouer le rôle de porte d'entrée à un suivi psychiatrique

3.1.2 Evolution clinique estimée par les médecins traitants

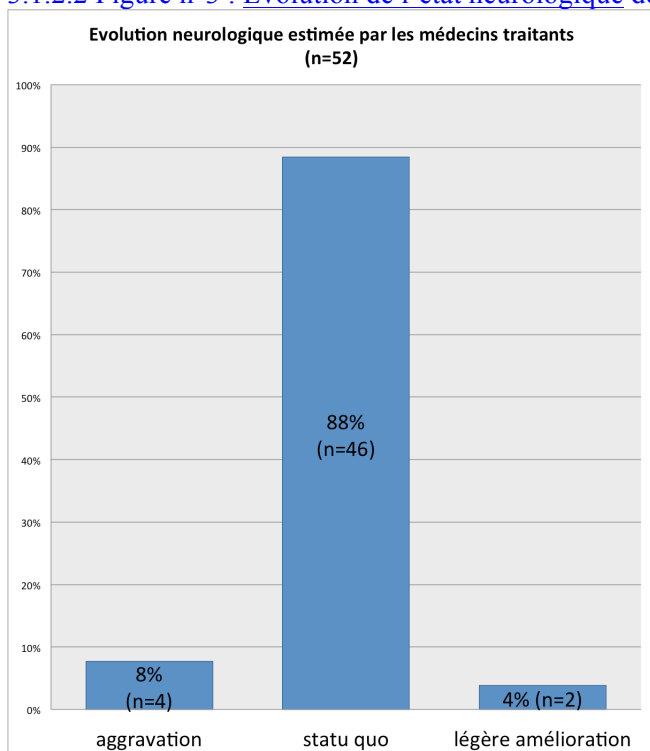
3.1.2.1 Figure n°2 : Evolution des fonctions cognitives des patients estimée par les médecins traitants



Commentaire :

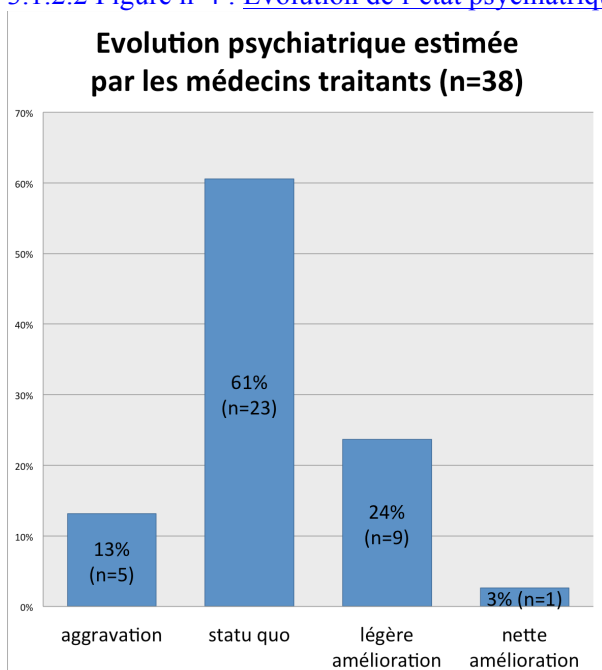
A noter que l'estimation faite par les médecins est dans la grande majorité des cas subjective et n'a que rarement été basée sur un nouvel examen neuropsychologique objectif.

3.1.2.2 Figure n°3 : Evolution de l'état neurologique des patients estimée par les médecins traitants



Commentaire : Les 4 cas d'aggravation neurologique rapportés sont dus à l'apparition ou à la récurrence de crises comitiales dans un contexte de sevrage alcoolique (3/52) ou de toxoplasmose cérébrale (1/52).

3.1.2.2 Figure n°4 : Evolution de l'état psychiatrique des patients estimée par les médecins traitants



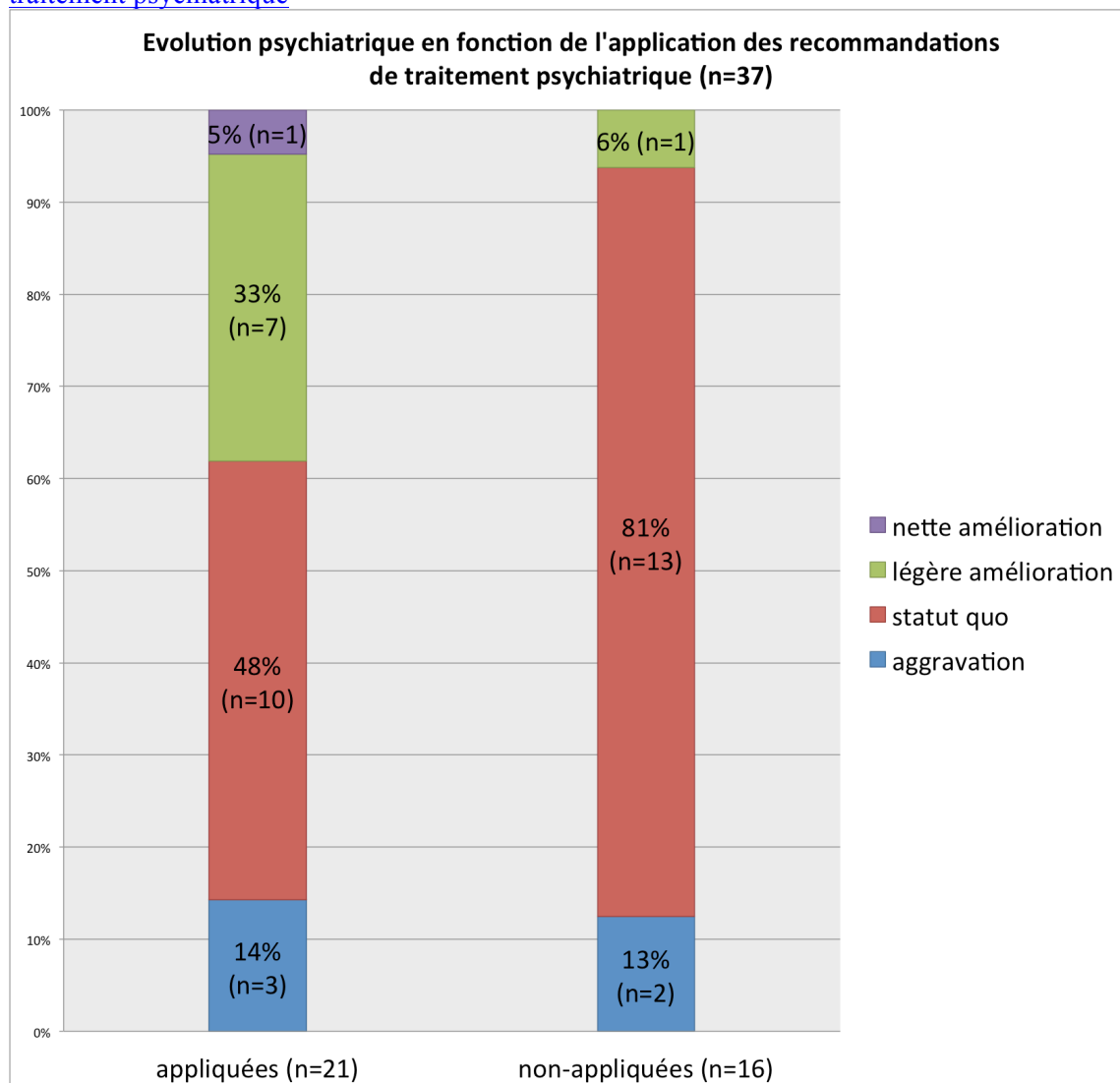
Commentaire :

13% des patients se sont aggravés au niveau psychiatrique selon les médecins traitants, ceci étant possiblement à mettre sur le compte d'une mauvaise acceptation d'un traitement psychiatrique par les patients

Nous avons ensuite analysé nos résultats de manière à voir si une association existait entre l'évolution cognitive telles qu'évaluée par les médecins et l'application des recommandations concernant la trithérapie, ce qui n'est pas le cas ($n=7$, $p\text{-value} = 1.0$, fisher exact test).

Nous n'avons pas non plus retrouvé d'association statistique entre l'évolution cognitive et l'application des recommandations psychiatriques ($n=10$, $p\text{-value} = 1.0$, fisher exact test)

3.1.2.3 Figure n°5 : Evolution de l'état psychiatrique des patients estimée par les médecins traitants, en fonction de l'application ou de la non-application des recommandations concernant le traitement psychiatrique



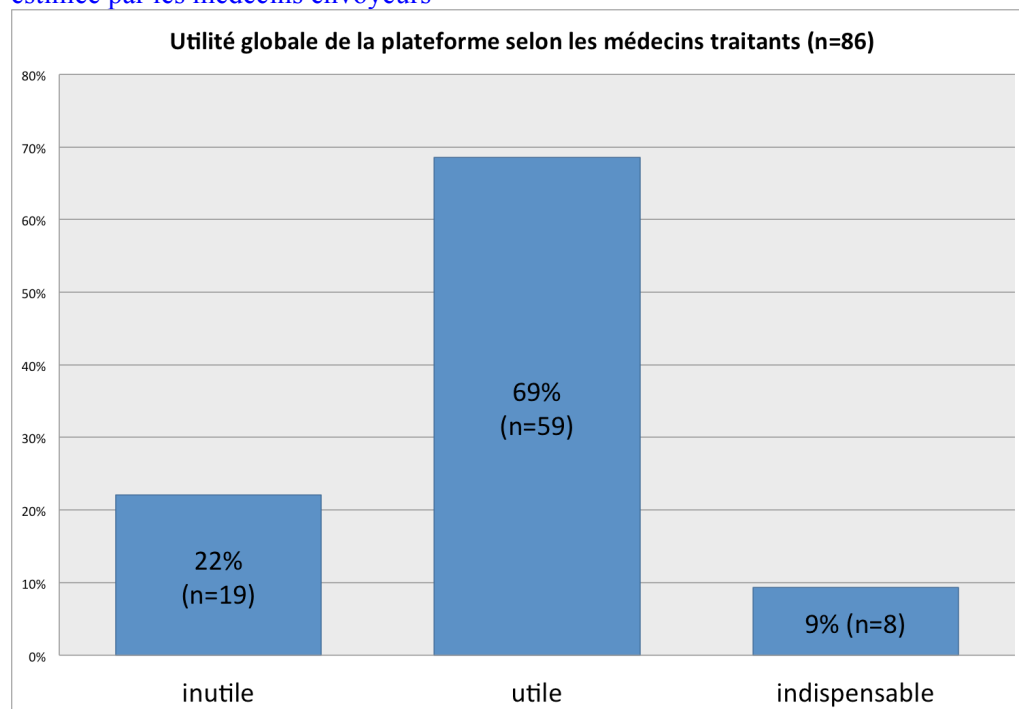
Commentaire :

Les recommandations de prise en charge psychiatrique mènent à un taux plus élevé d'amélioration de l'état psychiatrique des patients ($p=0.05$, fisher exact test).

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'évolution de l'adhésion médicamenteuse des patients ($n=85$) après leur passage à la plateforme, telle que jugée par leur médecin traitant. Les médecins rapportent une adhésion parfaitement stable dans 84% des cas (71/85). Une amélioration a même été retrouvée dans 11% (9/85) des cas, et les aggravations de l'adhésion sont rares (6%, soit 5/85), comprenant deux cas où le patient a décidé de se détourner momentanément du système de soins (2/85), un cas où la baisse d'adhésion a été mise sur le compte d'un contexte psychiatrique s'aggravant (1/85), et un cas où les causes de la baisse d'adhésion n'étaient pas claire (1/85).

3.1.3 Estimation de l'utilité globale du passage des patients à la plateforme Neuro-VIH selon les médecins envoyeurs

3.1.3.1 Figure n°6 : Utilité de la plateforme Neuro-VIH quant à la prise en charge des patients, estimée par les médecins envoyeurs



Commentaire : Malgré le taux relativement peu élevé d'application des recommandations et d'amélioration cliniques des patients, 78% des médecins se disent satisfaits du passage de leur patient à la plateforme neuro-VIH.

Nous avons vérifié si le taux d'utilité de la plateforme rapporté par les médecins variait en fonction de s'ils avaient appliqué (n=25) ou non (n=8) les recommandations concernant la trithérapie. Aucune association statistique n'a été retrouvée (n=33, p=0.6195, fisher exact test). Nous avons ensuite vérifié si le taux d'utilité variait en fonction de l'application (n=23) ou de la non-application (n=20) des recommandations de traitement psychiatrique. Une tendance a été rapportée (n=43, p=0.0781, fisher exact test) laissant observer que les médecins ayant appliqué les recommandations psychiatriques trouvent la plateforme plus utile.

3.2 Résultats du questionnaire des patients

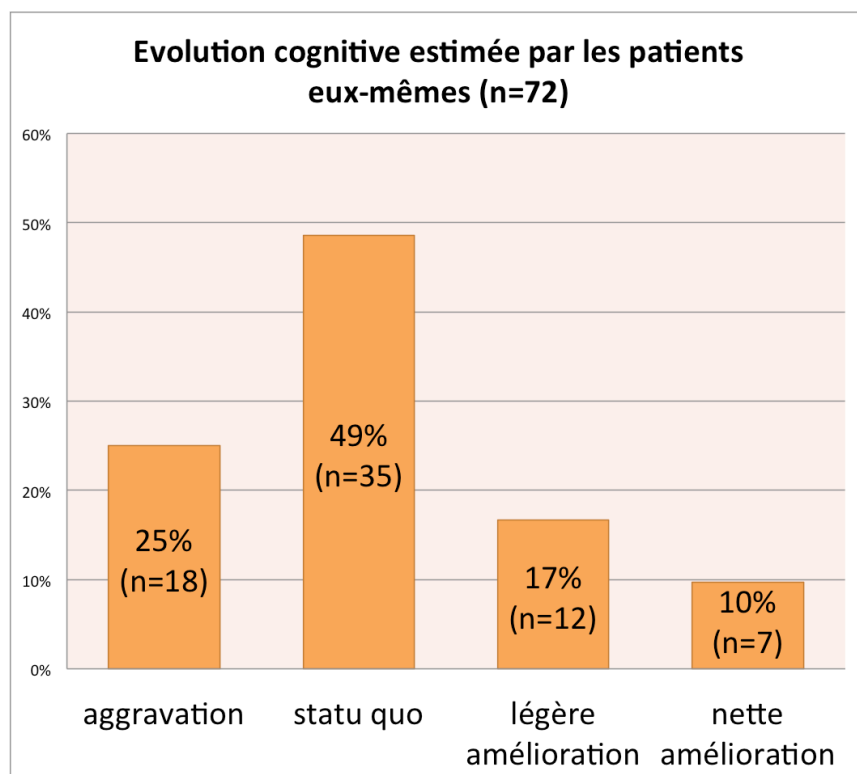
3.2.1 Le suivi des patients avant et après la plateforme Neuro-VIH

Les patients sont principalement référés à la plateforme par leur médecin infectiologue (57%, soit 39/68 patients vus), suivi par les médecins généralistes (25%, soit 17/68). Plus rarement, le patient se présente à la plateforme sur conseil de proches (1%, soit 1/68) ou d'un groupe de patients (1%), ou par d'autres moyens (15%, soit 10/68) par exemple par recherche personnelle sur internet.

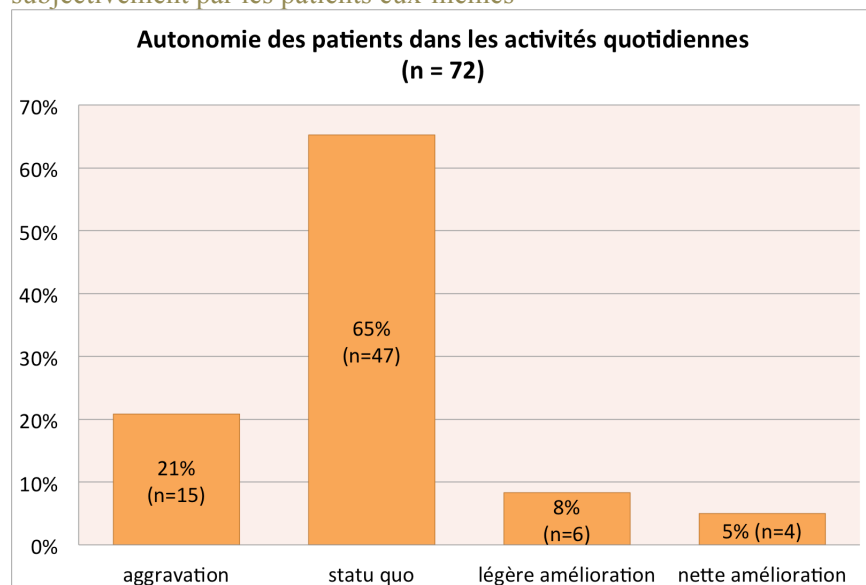
De manière rassurante, 90% (63/70) des patients rapportent avoir revu leur médecin traitant après leur passage à la plateforme afin de s'entretenir sur ce qui a été effectué lors de cette journée et comprendre ce qu'il en ressort. Cependant, seulement 52% (32/62) de ces derniers rapportent avoir reçu des recommandations de la part de leur médecin traitant sur la base du rapport de la plateforme. Par contre, de manière plus rassurante, 81% (26/32) des patients rapportant avoir reçu des recommandations de la part de leur médecin disent les avoir suivies. Sur les six patients ayant rapporté ne pas avoir suivi les recommandations faites par leurs médecins, quatre ont rapporté avoir refusé la proposition de changement de traitement, et deux ont rapporté avoir stoppé peu après le changement médicamenteux au vu de l'apparition d'effets secondaires nouveaux.

3.2.2 L'évolution clinique des patients évaluée par les patients eux-mêmes

3.2.2.1 Figure n°7: Evolution des capacités cognitives estimée subjectivement par les patients eux-mêmes



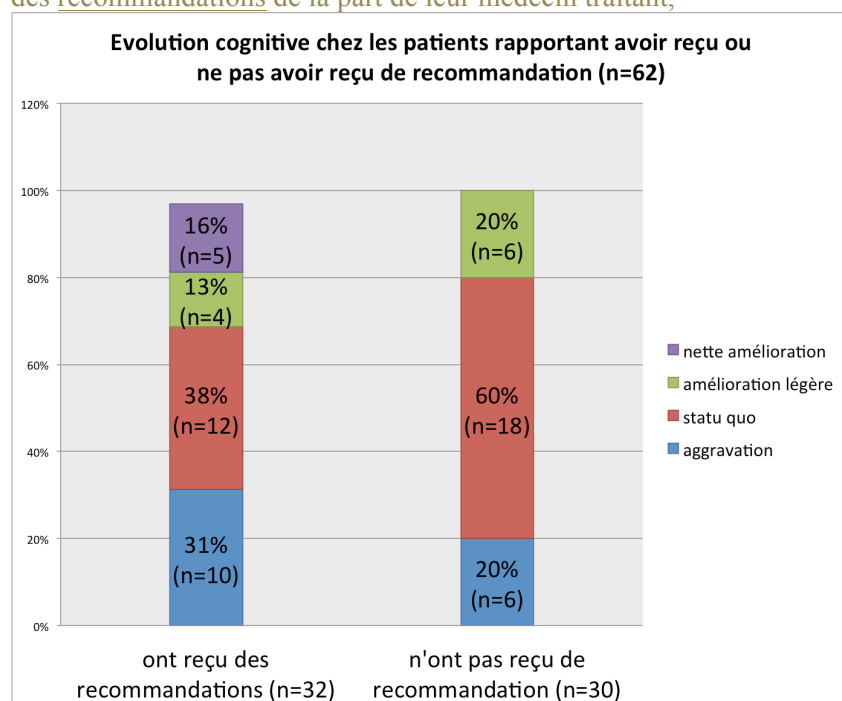
3.2.2.2 Figure n°8: Evolution de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne estimée subjectivement par les patients eux-mêmes



Commentaire :

La similitude entre les résultats de cette figure et ceux de la Figure 4 suggèrent que les déficits cognitifs ont un impact important sur les activités de la vie quotidienne.

3.2.2.3 Figure n°9: Evolution cognitive jugée par les patients, en fonction de s'ils ont reçu ou pas des recommandations de la part de leur médecin traitant,



Commentaire :

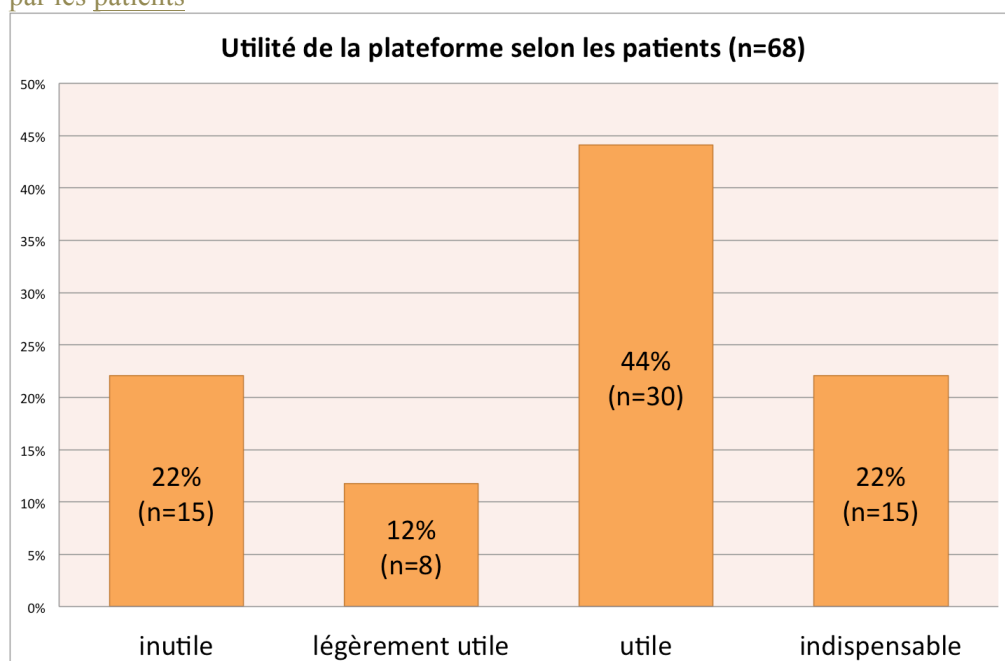
Un sous-groupe de patients ayant reçu des recommandations rapporte une nette amélioration des fonctions cognitives. Nos recommandations sont donc potentiellement utiles à ces 16%.

Il est difficile de caractériser une sous-population ayant mieux bénéficié des recommandations sur la base de ces résultats, mais sur les 5 cas s'étant nettement améliorés, 4 souffraient de comorbidités psychiatriques, qu'elles soient entièrement ou partiellement la cause du déficit cognitif, et 3 avaient reçu des recommandations de type psychiatrique.

Vu que 51% (37/72) des patients de notre étude travaillaient au moment de leur passage à la plateforme, nous nous sommes ensuite intéressés à savoir si une utilité de la plateforme dans le cadre professionnel avait été observée par les patients. Bien que les patients n'aient pas tendance à s'améliorer dans les activités quotidiennes, 49% des patients (18/37) rapportent une certaine utilité de la plateforme à leur travail, dont 11% (4/37) rapportent qu'elle leur a été indispensable à ce niveau-là.

3.2.3 Utilité de la plateforme Neuro-VIH selon les patients

3.2.3.1 Figure n°10: Utilité de la plateforme Neuro-VIH au niveau personnel, telle que rapportée par les patients



Commentaire :

78% des patients rapportent que la plateforme leur a été utile de manière personnelle, malgré le manque d'amélioration cognitive ou dans les activités de la vie quotidienne.

3.3 Confrontation des résultats avec certaines informations concernant les patients

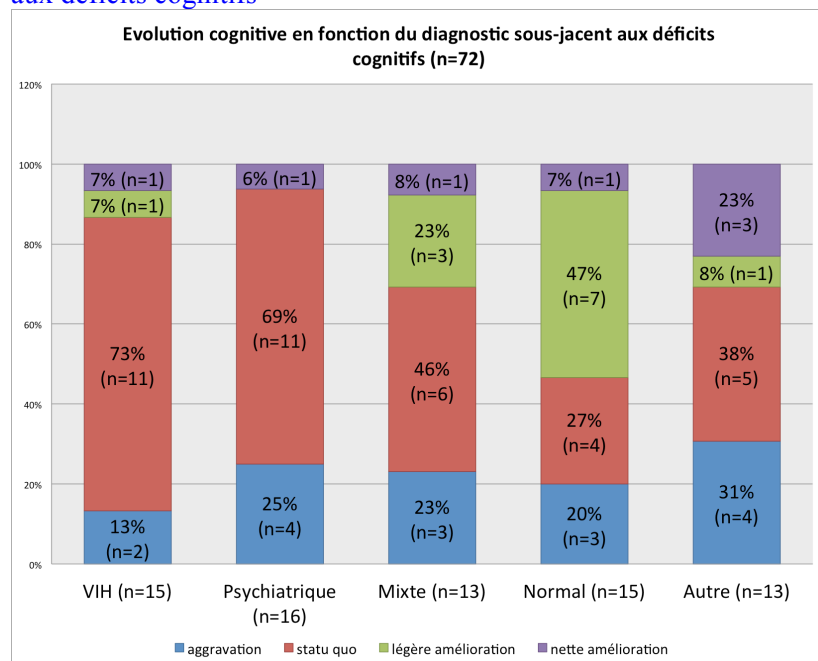
3.3.1 Confrontation des résultats avec certains paramètres biologiques des patients

Bien qu'un taux d'amélioration cognitive de 30% (14/47) a été rapporté par les patients de moins de 50 ans par rapport à un taux d'amélioration de seulement 20% (5/25) chez les patients âgés de plus de 50 ans, aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée entre l'âge et l'évolution cognitive (n=35, p=0.3110, fisher exact test).

Nous avons ensuite comparé l'évolution cognitive des patients en fonction de leur sexe. Nous observons une tendance d'amélioration cognitive plus élevée chez les femmes (32%, soit 10/31) que chez les hommes (20%, soit 9/41), (p=0.5001, Fischer exact test).

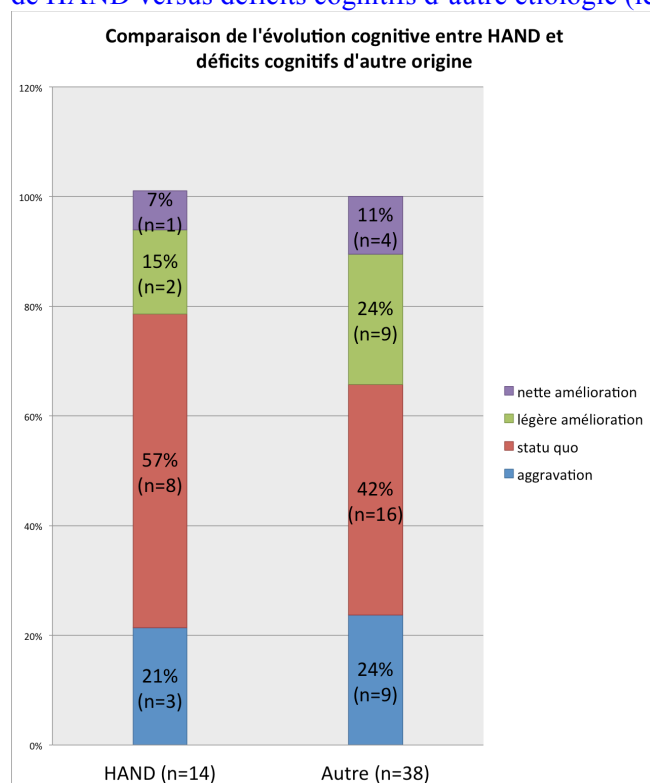
Parmi les patients qui nous ont rapporté leur évolution cognitive et dont le nadir CD4+ était connu, la moitié possédait un nadir de CD4+ supérieur à 200 cellules/mm³ (n=30) et l'autre moitié possédait un nadir CD4+ inférieur à 200 cellules/mm³ (n=30). Aucune association statistique entre l'évolution cognitive rapportée par les patients et le taux de nadir CD4+ (divisé en < et >200 cellules/mm³) n'a été retrouvée (p=0.7160)

3.3.1.1 Figure n°11 : Evolution cognitive post-plateforme en fonction du diagnostic sous-jacent aux déficits cognitifs



Commentaire : c.f. discussion

3.3.1.2 Figure n°12 : Evolution cognitive post-plateforme parmi les patients ayant un diagnostic de HAND versus déficits cognitifs d'autre étiologie (le plus souvent mixte VIH – psychiatrique)



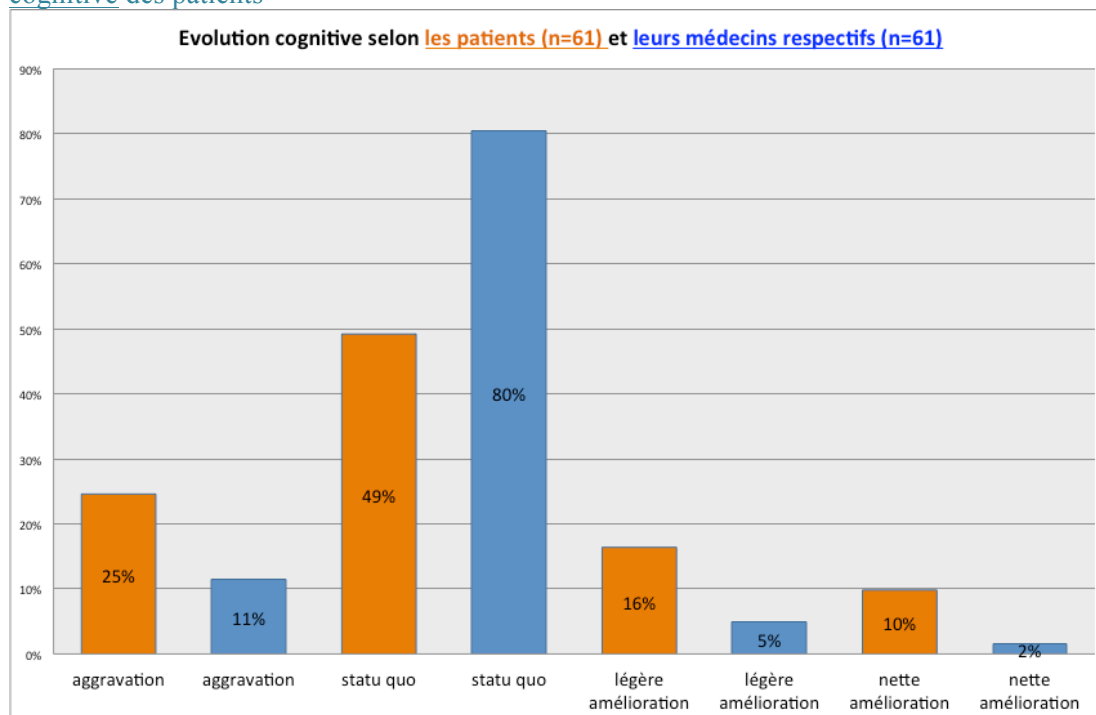
Commentaire :

Les taux de péjoration/amélioration entre ANI et MND étant très similaires, nous les avons réunis ici sous l'appellation HAND et comparé cette catégorie-ci à la catégorie « Autres ». Aucune différence n'était retrouvée entre ces deux catégories ($p=0.69$).

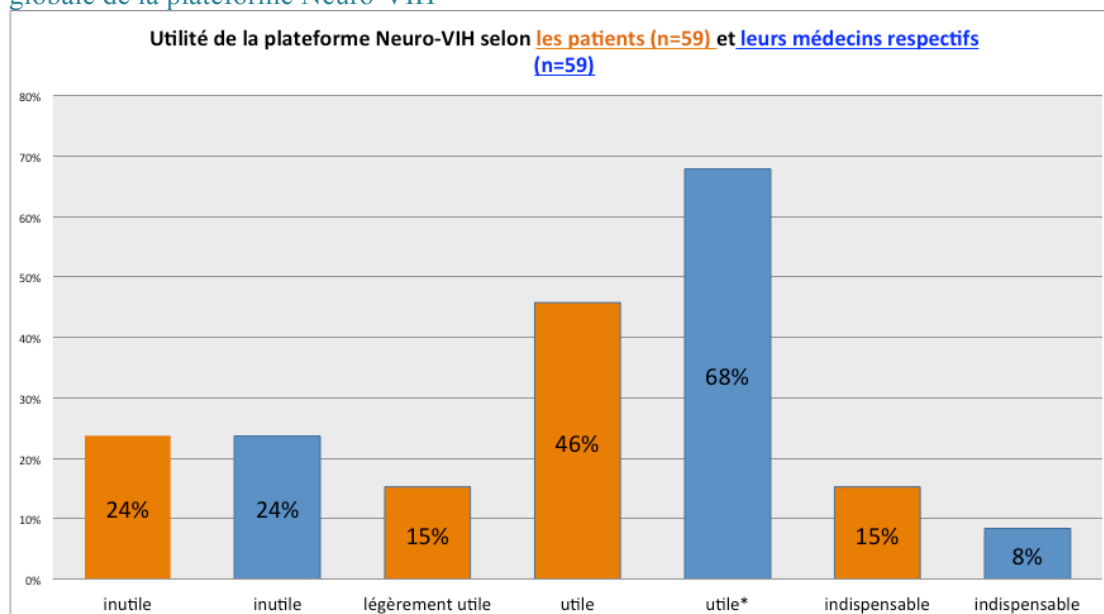
3.4 Comparaison des résultats des des patients et de leurs médecins respectifs(1)

3.4.1 Comparaison des réponses des patients et de leurs médecins respectifs

3.4.1.1 Figure n°13 : Réponses des patients et de leurs médecins respectifs concernant l'évolution cognitive des patients



3.4.1.2 Figure n°14 : Réponses des patients et de leurs médecins respectifs concernant l'utilité globale de la plateforme Neuro-VIH

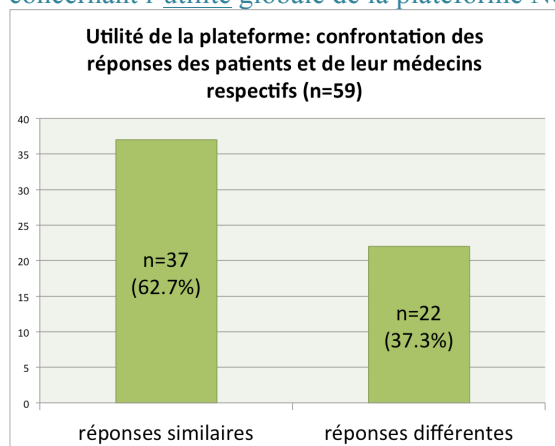


Commentaire :

* : les médecins ne pouvaient pas répondre par « légèrement utile », seul les patients le pouvaient. Aucun médecin n'a répondu avoir trouvé la plateforme « délétère »

3.4.2 Confrontation des réponses des médecins et de leurs patients respectifs concernant l'utilité de la plateforme

3.4.2.1 Figure n°15 : Confrontation des réponses des patients et de leurs médecins respectifs concernant l'utilité globale de la plateforme Neuro-VIH



Commentaire :

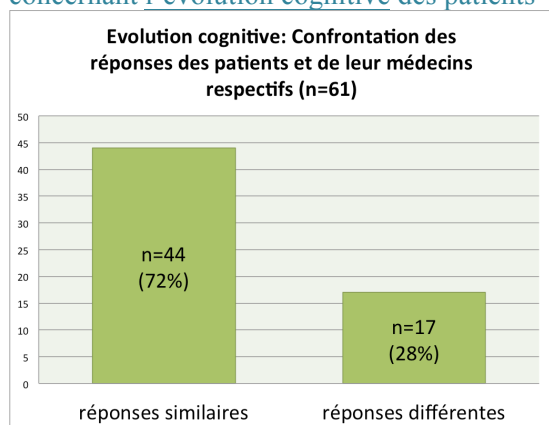
Coeff. De corrélation : -0.03015873

Nous avons regroupé les réponses des patients, qui étaient au départ quotées de 1 à 4, sous forme dichotomique (1=inutile, 2=légèrement utile, utile, indispensable), puis avons fait de même avec les réponses des médecins (1=inutile, 2=utile, indispensable). Nous avons ensuite confronté les réponses des patients avec celles de leurs médecins respectifs, et arrivons à un taux de discordance de 37.3%.

De plus, si nous conservons les nuances « utile et très utile » lors de la comparaison, nous arrivons à un taux de forte discordance (réponses très différentes) de 6.8%.

3.4.3 Confrontation des réponses des médecins et de leurs patients respectifs concernant l'évolution cognitive

3.4.3.1 Figure n°16 : Confrontation des réponses des médecins et de leurs patients respectifs concernant l'évolution cognitive des patients



Commentaire :

Coeff. De corrélation : +0.093541435

Nous avons ici aussi regroupé les réponses des médecins et des patients sous forme dichotomique (1=aggravation ou statu quo, 2= tout degré d'amélioration), et comparé les réponses des patients et de leur médecins respectifs. Nous retrouvons 28% de discordance entre les patients et leurs médecins. En gardant les nuances (aggravation, statu quo, amélioration légère, nette amélioration), nous retrouvons 9.8% de discordance forte.

3.5 Diminution des coûts au travers de la plateforme Neuro-VIH

3.5.1 Comparaison des coûts « plateforme versus hors-plateforme »

3.5.1.1 Figure n°17 : Comparaison entre les coûts potentiellement engendrés par une journée à la plateforme Neuro-VIH comprenant l'ensemble des investigations réalisées et les coûts qui auraient été éventuellement engendrés si le patient avait dû réaliser ces investigations de manière séparée, à savoir sur six jours différents

	Coûts plateforme	Coûts hors- plateforme
Frais médicaux	3589.-	3589.-
Absentéisme	309.-	773.-
Transport	15.-	90.-
Total	3913.-	4452.-

Commentaire :

Ces chiffres sont évidemment approximatifs. La diminution des coûts liée au fait de regrouper les diverses investigations en une même journée concerne particulièrement les patients en cours d'emploi, ce qui représente 51% des patients de notre étude.

Les frais d'absentéisme de 309.- par jour ont été calculés comme suit : selon l'Office Fédéral de la Statistique, « En 2014, le salaire médian d'un emploi à plein temps était de 6189 francs bruts par mois pour l'ensemble de l'économie privée suisse », nous avons ensuite divisé ce revenu mensuel par 20 (vingt jours de travail par mois). En admettant que les patients doivent pour chaque investigation s'absenter une demi-journée du travail, cela nous donne un total d'absentéisme de 5 demi-journées pour accomplir l'ensemble des investigations (une consultation neurologique, une consultation infectiologique, une consultation psychiatrique, une consultation neuropsychologique, un examen radiologique).

IV DISCUSSION

4.1 Tendances observées chez les médecins et leurs patients concernant les recommandations

Dans notre population, le passage des patients à la plateforme Neuro-VIH a mené dans 73% des cas à l'émission de recommandations spécifiques concernant la prise en charge, dont la plus grande part concernent la prise en charge psychiatrique (50%), suivie par les recommandations de modification du traitement antirétroviral (38.5%) et finalement les recommandations concernant le traitement neurologique (15%).

Ces recommandations sont globalement bien respectées, particulièrement en ce qui concerne les modifications de trithérapie. Il n'est pas étonnant de retrouver un taux plus faible de mise en pratique des propositions de prise en charge psychiatrique, un traitement psychotrope ou tout autre suivi par un psychiatre étant, dans notre expérience, plus difficiles à faire accepter aux patients qu'une modification du traitement antirétroviral. Les recommandations concernant le traitement neurologique ne concernaient quant à elles que quelques cas et ont été appliquées dans à peu près la moitié des cas.

L'application des recommandations semble être perçue très différemment par les patients et leurs médecins. En effet, nous avons dit plus haut que la plateforme mène dans 73% des cas à l'émission de recommandations, mais seulement 46% des patients ont rapporté avoir reçu des recommandations de la part de leur médecin. Cette discordance est difficilement explicable, étant donné que les recommandations nous semblent avoir été globalement bien appliquées par les médecins. Qui plus est, les cas de non-application ont relativement souvent été mis sur le compte d'un refus de la part du patient. Nous avons donc émis l'hypothèse que la discordance observée est à mettre sur le fait que certains patients perçoivent différemment que leur médecin leur prise en charge et les modifications de prise en charge auxquels la plateforme a mené.

L'adhésion médicamenteuse au long court est nécessaire à un traitement antirétroviral réussi(80). C'est un prédicteur majeur de la réponse virologique et immunologique à la trithérapie(81), et semble importante quant au pronostic immunologique et virologique à long-terme(82). C'est donc un élément de la prise en charge à surveiller particulièrement ; cependant une adhésion non-optimale n'est pas rare. En effet, une étude de la cohorte APROCO-COPILOTE(83), qui a suivi l'adhésion médicamenteuse de 1010 patients sous trithérapie sur une période de 10 ans au travers de questionnaires où les patients évaluaient eux-mêmes leur adhésion, rapporte un comportement d'adhésion non-optimale dans 74% des cas. Nous avons donc voulu nous assurer que le passage à la plateforme et les modifications de prise en charge proposées n'affectaient pas de manière négative l'adhésion médicamenteuse des patients. De manière rassurante, l'adhésion semble rester inchangée dans la grande majorité des cas (84%), telle qu'évaluée de manière subjective par les médecins traitants, qui se basent d'une part sur ce que leur rapportent leurs patients et d'autre part sur le suivi de la virémie. A noter que l'adhésion auto-rapportée par les patients n'est pas la meilleure manière d'évaluer cette dernière. Les rares cas de péjoration ont été rapportés chez des patients qui ont décidé de se détourner du système de soins et stopper, de manière pleinement consciente, leur traitement antirétroviral. Aucun lien statistique n'a été retrouvé entre l'application de modifications de la trithérapie et l'évolution de l'adhésion médicamenteuse.

L'étude d'APROCO-COPILOTE conclut que les causes de non-adhésion ne dépendent pas seulement des caractéristiques liées au traitement, tel que nombre de comprimés à ingurgiter quotidiennement, mais aussi de déterminants psychosociaux. La non-adhésion a en effet été associée à un manque de soutien de la part du partenaire(83). Ainsi, les 11% d'amélioration de l'adhésion observés sont potentiellement en lien avec l'encadrement du patient par toute une équipe de spécialiste et la validation par cette même équipe du traitement en cours comme étant le bon, renforçant les liens thérapeutiques du patient avec son médecin.

4.2 Tendances observées concernant l'évolution clinique, accordées aux médecins et aux patients

Concernant l'évolution cognitive, les avis des médecins et des patients étaient quelque peu divergents; bien que les médecins aient rapporté dans la grande majorité des cas une stabilité cognitive post-plateforme (74%), les patients rapportent quant à eux, dans plus de la moitié des cas des changements cognitifs, que ce soient des aggravations ou des améliorations. Le fait que, lorsque l'on compare les réponses des médecins et de leurs patients respectifs, les médecins ne rapportent que 11% de cas aggravés, alors que 25% des patients rapportent s'être aggravés cognitivement (voir figure n°13) pourrait signifier qu'une partie des aggravations cliniques cognitives passent inaperçues par les médecins. Il faut noter que ces médecins traitants n'ont souvent pas réalisé l'examen neuropsychologique à distance comme proposé. Cela confirme donc le fait que des bilans neuropsychologiques à distance de la plateforme sont importants à réaliser.

Nos résultats nous apprennent aussi que les patients s'améliorent relativement peu cognitivement après la plateforme, et ce indépendamment de l'étiologie de leurs déficits cognitifs.

Nous avons émis l'hypothèse que les patients souffrant de déficits cognitifs sur la base de troubles de l'humeur expérimenteraient le meilleur taux d'amélioration cognitive, étant donné que c'est le sous-groupe pour lequel les possibilités thérapeutiques sont actuellement les plus grandes, mais ceci n'a pas été confirmé par nos résultats. En fait, cela n'est pas si surprenant au vu de la littérature. En effet, P.L. Rock et coll., ont mené une revue systématique et une méta-analyse des fonctions cognitives chez des patients dépressifs pendant leur phases symptomatiques et leurs phases de rémission(74). Ils rapportent que les patients dépressifs qui s'étaient remis de leur dépression continuent à démontrer des différences significatives par rapport aux groupes contrôles en matière d'attention et de fonctions exécutives, ainsi qu'une tendance aux déficits mnésiques.

De manière étonnante, le sous-groupe qui s'est le mieux amélioré cognitivement est celui des patients se présentant avec des plaintes cognitives, mais chez lesquels aucun déficit neurocognitif n'est objectivé dans le cadre de la plateforme (voir figure n°11). La plateforme semble avoir un effet « anxiolytique » chez ces patients dont les performances cognitives sont dans les limites de la norme.

Nous avons recherché si une association existait entre l'évolution cognitive et divers paramètres biologiques ou épidémiologiques des patients. Cependant, malgré le fait qu'un âge avancé et qu'un taux de nadir CD4+ <200 soient des facteurs de risque pour l'apparition d'une démence liée au VIH, aucun lien statistique n'a été retrouvé entre ces facteurs et l'évolution cognitive des patients. Aucune association n'a été retrouvée avec le sexe des patients non plus.

Concernant l'évolution clinique neurologique, elle est jugée globalement stable par les médecins traitants (88% des cas), et les cas de péjoration sont rares, ce qui est rassurant dans son ensemble car signifie que les neurologues de la plateforme ne passent pas à côté d'atteintes neurologiques qui auraient nécessité des recommandations.

Du point de vue clinique, c'est l'état psychique des patients qui semble le mieux s'améliorer (voir figure n°4). De plus, les patients chez lesquels des recommandations d'ordre psychiatrique ont été appliquées semblent mieux s'améliorer psychiquement, selon leur médecins ($p=0.05$, voir figure n°5). Ce résultat valide donc l'utilité des recommandations psychiatriques de la plateforme. Ainsi, au vu du fait qu'actuellement, un patient VIH+ présentant uniquement des plaintes psychiatriques sans trouble neurologique ou neurocognitif associé n'est pas référé à la plateforme neuro-VIH, l'on pourrait se demander s'il ne faudrait pas ouvrir la porte à ces patients-là aussi directement.

4.3 Paradoxe d'une plateforme néanmoins jugée « utile »

Malgré le taux relativement faible d'amélioration clinique observé par les médecins et leurs patients, la plateforme a été jugée utile dans une très grande majorité des cas (voir figure n°14) que ce soit par les patients ou les médecins. Cela implique donc que les médecins et les patients n'ont pas comme unique requête une amélioration clinique .

Les médecins questionnés rapportent divers aspects positifs de la plateforme ; elle permet, par son aspect très exhaustif, d'éclairer l'étiologie des plaintes cognitives des patients, permettant de discriminer entre troubles cognitifs dus au contexte psychiatrique ou dus au VIH directement. La plateforme renseigne aussi les médecins sur l'étiologie des troubles psychiatriques de leurs patients, met en évidence parfois une cause somatique à ces troubles. La plateforme permet aussi de poser un diagnostic psychiatrique, ce qui est particulièrement utile chez les patients qui ont une représentation personnelle négative de la psychiatrie et n'ont par conséquent pas la motivation pour approcher un psychiatre. En effet, une consultation psychiatrique n'est que rarement refusée à la plateforme car s'inscrivant dans un contexte multidisciplinaire. Nous pouvons donc résumer le point essentiel de l'utilité selon les médecins, à savoir l'établissement d'un bilan complet biologique, clinique et radiologique de patients dont la prise en charge est complexe et l'étiologie des plaintes potentiellement multiple.

Les médecins ayant appliqué les recommandations d'ordre psychiatrique semblent rapporter un plus haut taux d'utilité de la plateforme (trend significatif : $p=0.0781$, fisher exact test), ce qui confirme l'importance de la consultation psychiatrique et de l'émission de recommandations psychiatriques chez ces patients.

La plateforme est aussi indispensable dans des cas plus spécifiques. Prenons l'exemple d'un patient ayant présenté des symptômes neurologiques exacerbés par la mise en place de la trithérapie et où une atteinte du système nerveux par toxicité de la trithérapie a été faussement suspectée. La plateforme a permis dans cet exemple de mener rapidement diverses investigations telles qu'un ENMG, une IRM médullaire, et d'avoir le jour-même un consensus entre neurologues et infectiologues pour conclure à une myélopathie vacuolaire due au VIH, avec une composante d'IRIS expliquant la péjoration des symptômes après la mise en place de la trithérapie. Dans ce cas, non seulement la plateforme a permis au médecin traitant d'avoir un avis complet sur les symptômes de son patient et d'orienter le traitement, mais cela a aussi permis de rassurer le patient, qui était convaincu que son système nerveux était directement endommagé par les médicaments antirétroviraux. Sans l'unité de temps et de lieu de la plateforme, les investigations auraient pris un temps considérable pour arriver à ce diagnostic, avec en prime une probable perte de l'adhésion médicamenteuse du patient envers sa trithérapie.

La plateforme a par exemple aussi permis de diagnostiquer précocement une démence liée au VIH chez un patient et d'ainsi mener rapidement à l'introduction d'une trithérapie, avec à la clé une récupération considérable des fonctions cognitives du patient.

La plateforme a cependant été jugée inutile par certains médecins pour diverses raisons : le rapport de la plateforme leur est parvenu trop tardivement, ne permettant donc pas de contribuer à la prise de décision thérapeutique, ou alors les recommandations n'étaient pas jugées vraiment nécessaires et n'ont pas permis de réel changement de la prise en charge.

Etonnement, malgré un taux relativement faible d'amélioration cognitive et dans les activités de la vie quotidienne, la plateforme est trouvée utile par la grande majorité des patients. Cela nous mène à nous demander ce que la plateforme leur apporte exactement et quels sont les besoins de ces derniers. L'aspect biologique de la maladie ne s'améliorant pas nécessairement, c'est au niveau d'un autre aspect de la maladie que les patients sont satisfaits. Pour comprendre cela, il faut s'essayer à une vision plus holistique de la souffrance du patient, et reconnaître que

l'infection au VIH comporte une dimension sociétale importante, car souvent perçue comme honteuse par le patient et son entourage. Près de la moitié des cas de SIDA en Suisse concernent des patients émigrés selon l'OFSP, et les représentations de la maladie, que ce soit chez les citoyens suisses comme chez les patients issus de l'immigration, est multiple et souvent associée dans les esprits à l'infidélité, à des partenaires multiples ou encore à la prostitution. Ces patients ont donc probablement un besoin supplémentaire, celui de communiquer leur souffrance. La maladie étant honteuse, ils ne peuvent en parler à leur famille ou amis par peur de stigmatisation et leur réseau social s'amointrit. La rencontre de 4 intervenants durant une journée semble donc répondre à un besoin d'écoute et de partages avec différents spécialistes concernés par leur maladie et leurs plaintes.

Lors d'une étude menée par M. Douine et coll.(84), l'hôpital a été rapporté comme le premier lieu de recherche d'aide par la majorité des patients.

Selon les propos que nous avons recueillis auprès d'une patiente travaillant dans le comité de rédaction de Remaides, un journal portant sur le VIH, *« la plupart des patients arrivant à la plateforme souffrent d'inquiétude depuis déjà longtemps vis-à-vis de leur problèmes cognitifs et leur médecin généraliste n'est généralement pas préparé à écouter attentivement leur plaintes à ce sujet par manque de solution concrète à proposer. C'est pourquoi les patients se sentent enfin écoutés et reconnus dans le cadre d'une plateforme spécialisée autour de ces plaintes, en tant que personnes ayant de réelles difficultés »*.

Un autre bienfait évoqué par cette personne est de voir au cours de cette plateforme que *« d'autres personnes ont les mêmes problèmes. Le patient se sentirait alors moins seul et peut partager son vécu, ce qui atténue l'impression d'être « fou ». Cela souligne l'importance de groupes de parole comme ceux que proposent la psychologue Christel Rapo »*.

Cela devrait susciter une réflexion quant à savoir s'il ne faudrait pas mettre en place un groupe de discussion pour les patients adressés à la plateforme.

Nous avons remarqué au cours de nos interviews téléphoniques que les patients ont un grand besoin d'explication, qu'ils ne comprennent pas toujours pourquoi l'infection les a touchés, pourquoi leurs capacités cognitives se détériorent et comment ils vont évoluer. Les récits récoltés par M. Douine et coll.(84) auprès de patients originaires d'Afrique de l'Ouest confirment cela, certains patients ne sachant pas d'où provenait l'infection et ne pouvant pas la situer dans le temps. Il paraît donc inévitable que cette quête de compréhension s'accroisse lorsque ces patients voient leur fonctionnement neurocognitif perturbé.

De plus, au vu de la stigmatisation touchant ces patients, l'hôpital est un lieu privilégié pour que leurs souffrances soient reconnues. Lorsque M. Douine et coll. ont demandé à leurs patients ce qui les avait le plus aidé au cours de la maladie, les patients ont évoqué en premier lieu le personnel hospitalier. Cela souligne donc le fait que l'aide apportée par le corps médical dépasse le plan biologique de la maladie.

La plateforme a été rapportée comme utile dans le cadre professionnel par de nombreux patients, malgré l'absence d'amélioration significative dans les activités de la vie quotidienne. Cela a son importance, car le travail semble être un moteur pour le patient séropositif, un moyen de rester attaché à la société, de garder son rôle et son identité par rapport à la société entière. Certains de nos patients ont rapporté tenir à cœur leur travail, qui tient un rôle central dans leur vie au vu de leur solitude sur le plan familial et social.

Finalement, les patients rapportent que le fait de voir divers intervenants coopérer autour de leur cas, et surtout de subir des investigations « concrètes » pour eux telles qu'une IRM et une ponction lombaire qui démontrent plus clairement l'état de leur cerveau, voire permettent d'exclure une atteinte cérébrale liée au VIH, les rassure énormément.

Afin de mieux saisir les besoins de nos patients, nous avons questionné une psychologue et gérontologue à l'Université de Lausanne, qui nous explique que lors de ses travaux de recherche

portant sur le vieillissement chez les personnes séropositives, elle a remarqué que les troubles cognitifs représentent une comorbidité du patient infecté par le VIH qui se manifeste d'une manière très « symptomatique ». Ces symptômes rappellent selon elle au patient que le virus est toujours présent, qu'il n'a pas quitté son corps et surtout que la maladie n'est en réalité pas aussi maîtrisée qu'on veut bien le dire. Les troubles cognitifs auraient ainsi une place particulière chez ces patients car ni eux ni leur médecins traitants n'arrivent à donner une explication claire à ces symptômes, générant donc une forte anxiété chez ces patients. A l'instar de ce qui a été rapporté par les patients de notre étude, elle souligne le fait que les médecins traitants ne peuvent s'intéresser trop profondément à ces troubles au vu du manque de solutions existantes, ce qui laisse parfois le patient démuni face à ses symptômes. Cela explique en partie pourquoi les patients se sentent si satisfaits au cours de la plateforme puisque différents spécialistes se penchent sur leurs symptômes.

4.4 Différences de représentation médecins-patients

Bien que les patients et les médecins rapportent les mêmes taux d'utilité de la plateforme, les réponses des patients et de leurs médecins respectifs ne sont pas corrélées statistiquement. Cette discordance médecin-patient peut être expliquée par une représentation différente. Selon O. Taïeb et coll.(85), le psychiatre Canguilem, anthropologue interprétatif, nous dit : « La médecine occidentale est, elle-même, fondée sur une séparation entre la représentation savante de la maladie, qui serait objective, et qui est celle du médecin (« la maladie du médecin») et la représentation profane, plus subjective (« la maladie du malade »), qui est celle du patient(Canguilhem G. Le normal et le pathologique. Paris: PUF; 1966).

En plus de cette séparation de point de vue médecin-patient, nous observons aussi, selon Arthur Kleinman, une dichotomie entre la maladie « disease » et la maladie « illness » qui serait en fait très proche de la séparation « maladie du médecin » - « maladie du patient ». En effet, La maladie-disease se réfère à un dysfonctionnement d'un processus biologique et/ou psychologique, la maladie-illness se réfère à l'expérience psychosociale de la maladie et à sa signification. Tous les symptômes d'une maladie seraient selon lui modulés à travers l'expérience de l'illness.(86). À propos des activités thérapeutiques, Kleinman différencie deux éléments, d'une part, la guérison de la maladie « disease », c'est-à-dire l'établissement d'un contrôle effectif sur le trouble biologique et/ou psychologique et, d'autre part, le soin de la maladie « illness », c'est-à-dire la production d'une signification individuelle et sociale des problèmes entraînés par la maladie(85).

L'hypothèse d'une aide au niveau de la maladie « illness » par la plateforme nous aide donc à comprendre pourquoi tant de patients l'ont jugée utile.

En revenant sur la quête de sens de nos patients, Taïeb et coll. nous rappellent les propos d'Augé et Herzlich: « pour toute société, la maladie fait problème, exige l'interprétation: il faut qu'elle ait un sens pour que les hommes puissent espérer la maîtriser(Augé M, Herzlich C. Le sens du mal. In: Anthropologie, histoire, sociologie de la maladie. Paris: Éditions des archives contemporaines;1984. Page 9.).

Il va en effet de soi, qu'il est bien plus difficile de faire face à la maladie si cette dernière reste une « inconnue » pour le patient, en particulier lorsque cette maladie se répercute sur les fonctions cognitives et psychiques.

4.5 Utilité financière

Les patients séropositifs souffrant de troubles cognitifs ont une forte tendance à oublier leur rendez-vous. Pour effectuer l'ensemble des investigations réalisées en une journée à la plateforme Neuro-VIH, il faudrait au patient cinq demi-journées. L'on s'expose donc à cinq oublis potentiels

minimum par examen ou consultation, donc à un renchérissement conséquent, et en plus à une perte salariale chez le médecin qui aurait pu organiser son temps autrement. Qui plus est, cela nécessiterait pour le patient cinq demi-journées d'absentéisme, alors qu'il ne faut qu'une seule journée pour effectuer l'ensemble des investigations lorsqu'elles sont réalisées dans le cadre de la plateforme. Elle permet donc une forte économie pour l'employeur, ce qui n'est pas négligeable étant donné que plus de la moitié de ces patients sont actifs professionnellement.

L'unité de temps et de lieu de la plateforme permet aussi d'accélérer très fortement le processus diagnostique. En effet, les rendez-vous étant autrement dilués dans le temps et les patients oubliant de s'y rendre, cela mène souvent à une prolongation du processus diagnostique, et lorsque le patient arrive enfin à la fin de ses investigations des mois, voire des années plus tard, l'on est tellement retardés que les conclusions du premier consultant ne sont plus actuelles, ce qui rend l'ensemble du processus diagnostique caduque. La plateforme permet donc une amélioration de la qualité de la prise en charge de cette manière.

4.6 Comparaison avec la plateforme multidisciplinaire LIPO des HUG

Le groupe LIPO est un groupe multidisciplinaire créé en 2008 aux HUG et proposant un bilan aux patients infectés par le VIH et présentant des effets secondaires dus à la trithérapie. Selon le rapport du groupe LIPO de 2008-2015, le principal motif de consultation est la lipodystrophie (n=155, 58%), et plus rarement des troubles métaboliques.

Ici aussi, divers spécialistes sont impliqués (endocrinologue, infectiologue, dermatologue, cardiologue), et un rapport multidisciplinaire est établi en fin de journée et envoyé au médecin envoyeur, qui est, comme pour la plateforme Neuro-VIH, le plus souvent un infectiologue, et environ la moitié des médecins envoyeurs travaillaient aux HUG (n=136, 52.5%)

Depuis sa création en 2008 et jusqu'à mi-2015, ce groupe a déjà reçu 267 patients, correspondant à 318 consultations et 51 suivis.

A l'instar de notre étude, les patients du groupe LIPO rapportent, en plus du fait de gagner du temps par l'unité de lieu qui regroupe les différents consultants, le bienfait d'avoir l'opportunité de partager leurs expériences.

Les médecins rapportent eux aussi une certaine satisfaction de ce groupe, car obtiennent une sorte de « feuille de route » de la prise en charge pour le suivi annuel des patients.

4.7 Forces et faiblesses du travail

Un aspect intéressant de ce travail est de questionner directement les médecins et les patients afin d'avoir des avis concrets sur les aspects positifs et négatifs de cette plateforme. Bien que l'étude soit transversale, elle s'intéressait à l'évolution longitudinale des patients après l'intervention (journée plateforme). Une des faiblesse de ce travail est la composante subjective des réponses aux questions, et le fait que certains médecins infectiologues questionnés travaillent au sein de la consultation ambulatoire de maladies infectieuses, dirigée par le Dr Cavassini, lui-même acteur de la plateforme, ou sont d'anciens collègues directs ce qui pourrait avoir influencé les réponses des médecins et donc introduire un biais de satisfaction.

Il aurait aussi été intéressant d'avoir accès aux conclusions de l'ensemble des examens neuropsychologiques effectués à distance de la plateforme afin de juger plus objectivement de l'évolution cognitive des patients, les avis subjectifs des patients et des médecins n'étant pas toujours identiques.

De plus, le terme de « déficits cognitifs » reste très général, et il aurait été préférable d'obtenir des réponses, que ce soit de la part des médecins comme des patients, concernant des aspects plus précis de la cognition, à savoir l'évolution de la mémoire, de l'attention, de la vitesse psychomotrice ou des fonctions exécutives. Cependant, cela est difficilement évaluable par les patients eux-mêmes, de même que par les médecins traitants.

Nous avons tenté de voir si l'évolution cognitive des patients était associée à certaines caractéristiques biologiques ou épidémiologiques des patients, telles que l'âge, le sexe, le taux de nadir CD4+, etc., mais n'avons pas recherché activement de facteurs favorisant une évolution cognitive favorable. Cependant, selon C. Moore et coll.(87), les études s'intéressant aux déficits cognitifs ont tendance à ignorer les facteurs favorables au maintien des capacités cognitives. Or, un vieillissement cognitif dit « prospère » ou « successful cognitive aging » est retrouvé chez 32% des patients séropositifs âgés de 51 ans en moyenne(88), ce qui, selon C. Moore et coll., laisse penser qu'un vieillissement cognitif réussi est aussi possible chez les patients séropositifs et qu'une mise en valeur des facteurs les favorisant serait bienvenue

Le Prof. Yaakov Stern de l'Université de Colombia, nous explique dans un de ses articles(89) que le concept de « réserve », concept généré pour expliquer les discordances entre la sévérité d'atteinte cérébrale à l'histopathologie et des manifestations cliniques relativement modestes, peut être grossièrement classifié en deux types de modèles, les modèles actifs et passifs. L'idée de « réserve cérébrale », développée par Katzman en 1993, est un modèle passif postulant que la réserve dérive de la taille du cerveau ou du nombre de neurones. Le concept de réserve cognitive, développé par le Prof. Yaakov Stern, est quant à lui un modèle actif, c'est-à-dire qu'il suggère que le cerveau tente activement de faire face aux lésions cérébrales en utilisant des processus cognitifs pré-existant ou en faisant appel à des processus compensatoires(89, 90).

Selon Stern, la réserve cognitive postule que ce sont des différences individuelles dans les processus cognitifs ou les réseaux neuronaux sous-jacents aux performances dans les tâches, qui permettent à certaines personnes de mieux faire face aux atteintes cérébrales. De manière intéressante, C. Moore et coll. ont retrouvé dans une de leurs études que la réserve cognitive était le seul facteur démontrant une corrélation avec un vieillissement cognitif réussi en même temps chez les patients séropositifs jeunes et jeunes séronégatifs(87).

C'est pourquoi il aurait pu être intéressant de rechercher une association entre l'évolution cognitive des patients de la plateforme Neuro-VIH et par exemple leur niveau d'éducation, leur type d'activité professionnelle et leur type de hobby, ces différents éléments ayant été démontrés comme contribuant de manière indépendant à la « réserve » dans diverses études(91-96).

Le problème est que la réserve cognitive semble être une protection pour l'apparition de symptômes cliniques cognitifs, mais ne permet peut-être pas de ralentir la progression des troubles cognitifs une fois le diagnostic déclaré, et ne joue ainsi probablement pas de rôle concernant les possibilités d'amélioration de troubles cognitifs déjà installés.

Au vu de l'importance de l'aide psychologique qu'amène la plateforme aux patients, il aurait été utile d'entrer plus en profondeur concernant ce sujet au moment des interviews avec les patients. L'on aurait pu leur demander de quelle manière ils se sont sentis reconnus dans leur souffrance, s'ils ont eu l'occasion d'exprimer leurs inquiétudes, leur demander plus précisément ce qu'ils attendaient de la plateforme ou si le passage à la plateforme a renforcé leur alliance thérapeutique avec leur médecin traitant.

V Conclusion

En conclusion, la prise en charge de patients infectés par le VIH et présentant des troubles neurocognitifs, neurologiques ou psychiatrique met en jeu divers acteurs du système de santé et nécessite ainsi de nombreuses investigations, difficilement réalisables de manière coordonnée et rapide sans l'aide d'une plateforme regroupant les divers intervenants.

L'utilité de la plateforme Neuro-VIH est donc multiple ; elle permet une synthèse des anomalies infectieuses, neurologiques, neurocognitives et psychiatriques du patient, incluant un bilan biologique et radiologique, permettant de renseigner le médecin traitant quant au diagnostic et au traitement de son patient. Elle permet aussi de rendre l'ensemble du processus diagnostique pertinent et réalisable au travers de son unité de temps et de lieu, et permet une économie financière.

La majorité des patients (78%) et des médecins (78%) questionnés ont évalué la plateforme comme étant utile à leurs yeux. Bien que cette équipe multidisciplinaire ait été mise sur pied pour faire face aux problématiques neurocognitives et neurologiques en premier lieu, il ressort de nos résultats une utilité particulière concernant les patients souffrant de troubles psychiatriques, qui se sont particulièrement améliorés en période post-plateforme dans les cas où des recommandations psychiatriques ont été appliquées.

Nous avons aussi découvert qu'une telle plateforme n'apporte pas seulement une aide aux médecins envoyeurs concernant l'aspect biologique de la maladie, mais soutient aussi les patients directement dans leur « coping » face à la maladie, car leur permet d'être enfin reconnus comme des patients souffrant réellement d'atteintes cognitives et certaines réponses leur sont apportées.

La plateforme Neuro-VIH étant, à notre connaissance, unique en son genre, les résultats positifs de ce travail pourraient encourager la formation d'autres plateformes multidisciplinaires de ce type.

Ce travail souligne aussi l'importance de groupes de parole pour les patients, qui pourraient éventuellement être intégrés au sein de la plateforme Neuro-VIH elle-même.

Finalement, pour illustrer le rôle de la multidisciplinarité, C.K. Choi et coll.(97) nous rappellent les propos de Krahn G. :

« Life is multiple disciplinary. Disciplines are the result of artificial fragmentation of knowledge. Real world problems are rarely confined to the artificial boundaries of academic disciplines ».(98).

VI Remerciements

La réalisation de ce travail de mémoire a été rendue possible grâce au concours de plusieurs intervenants, auxquels j'aimerais témoigner ma gratitude.

Je tiens à sincèrement remercier le Professeur Renaud Du Pasquier ainsi que le Docteur Matthias Cavassini pour le soutien qu'ils m'ont apporté tout au long de ce projet, et de m'avoir permis de mener à bien cette étude. Je désire aussi remercier le Professeur Demonet d'avoir accepté d'être l'expert de ce travail, ainsi que Madame Alves Deolinda et Madame Lieve Van Looy pour leur aide précieuse et leur disponibilité. Enfin, je remercie les médecins et les patients qui ont accepté de prendre le temps de participer à notre étude.

VII Bibliographie

1. Zaidi J, Grapsa E, Tanser F, Newell ML, Barnighausen T. Dramatic increase in HIV prevalence after scale-up of antiretroviral treatment. *AIDS*. 2013;27(14):2301-5.
2. Clements JE, Li M, Gama L, Bullock B, Carruth LM, Mankowski JL, et al. The central nervous system is a viral reservoir in simian immunodeficiency virus--infected macaques on combined antiretroviral therapy: a model for human immunodeficiency virus patients on highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol*. 2005;11(2):180-9.
3. Strazielle N, Ghersi-Egea JF. Factors affecting delivery of antiviral drugs to the brain. *Rev Med Virol*. 2005;15(2):105-33.
4. Aweeka F, Jayewardene A, Staprans S, Bellibas SE, Kearney B, Lizak P, et al. Failure to detect nelfinavir in the cerebrospinal fluid of HIV-1--infected patients with and without AIDS dementia complex. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999;20(1):39-43.
5. Burger DM, Kraayeveld CL, Meenhorst PL, Mulder JW, Hoetelmans RM, Koks CH, et al. Study on didanosine concentrations in cerebrospinal fluid. Implications for the treatment and prevention of AIDS dementia complex. *Pharm World Sci*. 1995;17(6):218-21.
6. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science*. 1997;278(5341):1295-300.
7. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*. 2007;69(18):1789-99.
8. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, Corpolongo A, Salvatori MF, Visco-Comandini U, et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(2):174-82.
9. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, Kleeberger C, Selnes OA, Miller EN, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes:: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology*. 2001;56(2):257-60.
10. McArthur JC. HIV dementia: an evolving disease. *J Neuroimmunol*. 2004;157(1-2):3-10.
11. Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, Letendre S, Evans S, Henry K, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS*. 2009;23(11):1359-66.
12. Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13(10):1249-53.
13. Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, Hansen LA. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS*. 2000;14(1):69-74.
14. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*. 2008;65(1):65-70.
15. Du Pasquier R, Cavassini M, Simioni S, Annoni JM, Giacobini E, Hirschel B. [New spectrum of HIV-associated cognitive disorders in the HAART era]. *Rev Med Suisse*. 2009;5(201):955-6, 8-61.
16. Janssen RS, Cornblath DR, Epstein LG, McArthur J, Price RW. Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the nervous system: report from the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*. 1989;39(1):119-22.
17. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med*. 2011;19(4):137-42.
18. Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol*. 2002;8 Suppl 2:115-21.

19. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1130-9.
20. Stoff DM, Khalsa JH, Monjan A, Portegies P. Introduction: HIV/AIDS and Aging. *AIDS*. 2004;18 Suppl 1:S1-2.
21. Althoff KN, Gebo KA, Gange SJ, Klein MB, Brooks JT, Hogg RS, et al. CD4 count at presentation for HIV care in the United States and Canada: are those over 50 years more likely to have a delayed presentation? *AIDS Res Ther*. 2010;7:45.
22. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: the Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology*. 2004;63(5):822-7.
23. Cherner M, Ellis RJ, Lazzaretto D, Young C, Mindt MR, Atkinson JH, et al. Effects of HIV-1 infection and aging on neurobehavioral functioning: preliminary findings. *AIDS*. 2004;18 Suppl 1:S27-34.
24. Sacktor N, Skolasky R, Selnes OA, Watters M, Poff P, Shiramizu B, et al. Neuropsychological test profile differences between young and old human immunodeficiency virus-positive individuals. *J Neurovirol*. 2007;13(3):203-9.
25. Gardner LI, Jr., Brundage JF, McNeil JG, Milazzo MJ, Redfield RR, Aronson NE, et al. Predictors of HIV-1 disease progression in early- and late-stage patients: the U.S. Army Natural History Cohort. Military Medical Consortium for Applied Retrovirology. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5(8):782-93.
26. Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM, Biggar RJ, Andes WA, White GC, 2nd, et al. A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infection and the development of AIDS in subjects with hemophilia. *N Engl J Med*. 1989;321(17):1141-8.
27. Operskalski EA, Stram DO, Lee H, Zhou Y, Donegan E, Busch MP, et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection: relationship of risk group and age to rate of progression to AIDS. Transfusion Safety Study Group. *J Infect Dis*. 1995;172(3):648-55.
28. Phillips AN, Lee CA, Elford J, Webster A, Janossy G, Timms A, et al. More rapid progression to AIDS in older HIV-infected people: the role of CD4+ T-cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1991;4(10):970-5.
29. Rothenberg R, Woelfel M, Stoneburner R, Milberg J, Parker R, Truman B. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. Experience with 5833 cases in New York City. *N Engl J Med*. 1987;317(21):1297-302.
30. Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspoles S. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15(12):1576-9.
31. Major K, Clerc O, Rochat S, Cavassini M, Bula C. [HIV infection and the elderly]. *Rev Med Suisse*. 2011;7(316):2170, 2-5.
32. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, Kirk O, Roge B, Panos G, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. *J Infect Dis*. 2001;183(8):1290-4.
33. Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, Margolick JB, Detels R, O'Brien SJ, et al. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS*. 2001;15(6):735-46.
34. Rickabaugh TM, Jamieson BD. A challenge for the future: aging and HIV infection. *Immunol Res*. 2010;48(1-3):59-71.
35. Franceschi C, Monti D, Barbieri D, Salvioli S, Grassilli E, Capri M, et al. Successful immunosenescence and the remodelling of immune responses with ageing. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 9:18-25.
36. Barron KD. The microglial cell. A historical review. *J Neurol Sci*. 1995;134 Suppl:57-68.
37. Perry VH, Matyszak MK, Fearn S. Altered antigen expression of microglia in the aged rodent CNS. *Glia*. 1993;7(1):60-7.

38. Sheffield LG, Berman NE. Microglial expression of MHC class II increases in normal aging of nonhuman primates. *Neurobiol Aging*. 1998;19(1):47-55.
39. Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS. Enlarged and phagocytic, but not primed, interleukin-1 alpha-immunoreactive microglia increase with age in normal human brain. *Acta Neuropathol*. 1998;95(3):229-34.
40. Ye SM, Johnson RW. Increased interleukin-6 expression by microglia from brain of aged mice. *J Neuroimmunol*. 1999;93(1-2):139-48.
41. Langford TD, Letendre SL, Marcotte TD, Ellis RJ, McCutchan JA, Grant I, et al. Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002;16(7):1019-29.
42. Barber DL, Andrade BB, Sereti I, Sher A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: the trouble with immunity when you had none. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(2):150-6.
43. Gray F, Bazille C, Adle-Biassette H, Mikol J, Moulignier A, Scaravilli F. Central nervous system immune reconstitution disease in acquired immunodeficiency syndrome patients receiving highly active antiretroviral treatment. *J Neurovirol*. 2005;11 Suppl 3:16-22.
44. Martin-Blondel G, Delobel P, Blancher A, Massip P, Marchou B, Liblau RS, et al. Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome affecting the central nervous system in patients infected with HIV. *Brain*. 2011;134(Pt 4):928-46.
45. Koopmans PP, Ellis R, Best BM, Letendre S. Should antiretroviral therapy for HIV infection be tailored for intracerebral penetration? *Neth J Med*. 2009;67(6):206-11.
46. Cavassini M, Du Pasquier RA. A light in the cognitive fog? *Antivir Ther*. 2013;18(2):149-51.
47. Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients. *Neurology*. 2006;66(9):1447-50.
48. Cysique LA, Vaida F, Letendre S, Gibson S, Cherner M, Woods SP, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*. 2009;73(5):342-8.
49. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010;24(9):1243-50.
50. Tozzi V, Balestra P, Salvatori MF, Vlassi C, Liuzzi G, Giancola ML, et al. Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(1):56-63.
51. Ciccarelli N, Fabbiani M, Colafigli M, Trecarichi EM, Silveri MC, Cauda R, et al. Revised central nervous system neuropenetrance-effectiveness score is associated with cognitive disorders in HIV-infected patients with controlled plasma viraemia. *Antivir Ther*. 2013;18(2):153-60.
52. McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol*. 2005;4(9):543-55.
53. Gartner S. HIV infection and dementia. *Science*. 2000;287(5453):602-4.
54. Tyor WR, Wesselingh SL, Griffin JW, McArthur JC, Griffin DE. Unifying hypothesis for the pathogenesis of HIV-associated dementia complex, vacuolar myelopathy, and sensory neuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;9(4):379-88.
55. Glass JD, Fedor H, Wesselingh SL, McArthur JC. Immunocytochemical quantitation of human immunodeficiency virus in the brain: correlations with dementia. *Ann Neurol*. 1995;38(5):755-62.
56. Wesselingh SL, Takahashi K, Glass JD, McArthur JC, Griffin JW, Griffin DE. Cellular localization of tumor necrosis factor mRNA in neurological tissue from HIV-infected patients by combined reverse transcriptase/polymerase chain reaction in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Neuroimmunol*. 1997;74(1-2):1-8.
57. Gonzalez-Scarano F, Martin-Garcia J. The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(1):69-81.

58. Koutsilieri E, ter Meulen V, Riederer P. Neurotransmission in HIV associated dementia: a short review. *J Neural Transm (Vienna)*. 2001;108(6):767-75.
59. Wong JK, Hezareh M, Gunthard HF, Havlir DV, Ignacio CC, Spina CA, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science*. 1997;278(5341):1291-5.
60. Everall I, Barnes H, Spargo E, Lantos P. Assessment of neuronal density in the putamen in human immunodeficiency virus (HIV) infection. Application of stereology and spatial analysis of quadrats. *J Neurovirol*. 1995;1(1):126-9.
61. Valcour VG, Shikuma CM, Watters MR, Sacktor NC. Cognitive impairment in older HIV-1-seropositive individuals: prevalence and potential mechanisms. *AIDS*. 2004;18 Suppl 1:S79-86.
62. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Metral M, Iglesias K, Rimbault Abraham A, et al. Rivastigmine for HIV-associated neurocognitive disorders: a randomized crossover pilot study. *Neurology*. 2013;80(6):553-60.
63. Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula RS, Hardy DJ, Lam MN, Mason KI, et al. Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology*. 2002;59(12):1944-50.
64. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, Castellon SA, Durvasula RS, Lam MN, et al. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS*. 2004;18 Suppl 1:S19-25.
65. Mayeux R, Stern Y, Tang MX, Todak G, Marder K, Sano M, et al. Mortality risks in gay men with human immunodeficiency virus infection and cognitive impairment. *Neurology*. 1993;43(1):176-82.
66. Sacktor NC, Bacellar H, Hoover DR, Nance-Sproson TE, Selnes OA, Miller EN, et al. Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. *J Neurovirol*. 1996;2(6):404-10.
67. Foley JM, Gooding AL, Thames AD, Ettenhofer ML, Kim MS, Castellon SA, et al. Visuospatial and Attentional Abilities Predict Driving Simulator Performance Among Older HIV-infected Adults. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2013;28(2):185-94.
68. Doyle K, Weber E, Atkinson JH, Grant I, Woods SP, Group HIVNRP. Aging, prospective memory, and health-related quality of life in HIV infection. *AIDS Behav*. 2012;16(8):2309-18.
69. Osowiecki DM, Cohen RA, Morrow KM, Paul RH, Carpenter CC, Flanigan T, et al. Neurocognitive and psychological contributions to quality of life in HIV-1-infected women. *AIDS*. 2000;14(10):1327-32.
70. Tozzi V, Balestra P, Galgani S, Murri R, Bellagamba R, Narciso P, et al. Neurocognitive performance and quality of life in patients with HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2003;19(8):643-52.
71. Castellon SA, Hardy DJ, Hinkin CH, Satz P, Stenquist PK, van Gorp WG, et al. Components of depression in HIV-1 infection: their differential relationship to neurocognitive performance. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006;28(3):420-37.
72. Shimizu SM, Chow DC, Valcour V, Masaki K, Nakamoto B, Kallianpur KJ, et al. The Impact of Depressive Symptoms on Neuropsychological Performance Tests in HIV-Infected Individuals: A Study of the Hawaii Aging with HIV Cohort. *World J AIDS*. 2011;1(4):139-45.
73. Ellis RJ, Deutsch R, Heaton RK, Marcotte TD, McCutchan JA, Nelson JA, et al. Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection. San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group. *Arch Neurol*. 1997;54(4):416-24.
74. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014;44(10):2029-40.
75. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry*. 2001;178:200-6.

76. Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Marttunen M, Suvisaari J, Lonnqvist J. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *J Affect Disord.* 2008;106(1-2):1-27.
77. Hilsabeck RC, Castellon SA, Hinkin CH. Neuropsychological aspects of coinfection with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 1:S38-44.
78. Sun B, Abadjian L, Rempel H, Monto A, Pulliam L. Differential cognitive impairment in HCV coinfecting men with controlled HIV compared to HCV mono-infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(2):190-6.
79. Ciccarelli N, Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Fanti I, Baldonero E, Bracciale L, et al. Efavirenz associated with cognitive disorders in otherwise asymptomatic HIV-infected patients. *Neurology.* 2011;76(16):1403-9.
80. Krummenacher I, Cavassini M, Bugnon O, Schneider MP. An interdisciplinary HIV-adherence program combining motivational interviewing and electronic antiretroviral drug monitoring. *AIDS Care.* 2011;23(5):550-61.
81. Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38(4):445-8.
82. Carrieri MP, Raffi F, Lewden C, Sobel A, Michelet C, Cailleton V, et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study. *Antivir Ther.* 2003;8(6):585-94.
83. Protopopescu C, Raffi F, Roux P, Reynes J, Dellamonica P, Spire B, et al. Factors associated with non-adherence to long-term highly active antiretroviral therapy: a 10 year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(3):599-606.
84. Douine M, Bouchaud O, Moro MR, Baubet T, Taieb O. [Representations and illness narratives in migrants HIV-patients originating from West Africa]. *Presse Med.* 2012;41(4):e204-12.
85. Taieb O, Heidenreich F, Baubet T, Moro MR. [Finding a meaning for illness: from medical anthropology to cultural epidemiology]. *Med Mal Infect.* 2005;35(4):173-85.
86. Kleinman A, Eisenberg L, Good B. Culture, illness, and care: clinical lessons from anthropologic and cross-cultural research. *Ann Intern Med.* 1978;88(2):251-8.
87. Moore RC, Fazeli PL, Jeste DV, Moore DJ, Grant I, Woods SP, et al. Successful cognitive aging and health-related quality of life in younger and older adults infected with HIV. *AIDS Behav.* 2014;18(6):1186-97.
88. Malaspina L, Woods SP, Moore DJ, Depp C, Letendre SL, Jeste D, et al. Successful cognitive aging in persons living with HIV infection. *J Neurovirol.* 2011;17(1):110-9.
89. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia.* 2009;47(10):2015-28.
90. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8(3):448-60.
91. Evans DA, Beckett LA, Albert MS, Hebert LE, Scherr PA, Funkenstein HH, et al. Level of education and change in cognitive function in a community population of older persons. *Ann Epidemiol.* 1993;3(1):71-7.
92. Mortel KF, Meyer JS, Herod B, Thornby J. Education and occupation as risk factors for dementias of the Alzheimer and ischemic vascular types. *Dementia.* 1995;6(1):55-62.
93. Rocca WA, Bonaiuto S, Lippi A, Luciani P, Turtu F, Cavarzeran F, et al. Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. *Neurology.* 1990;40(4):626-31.
94. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Stricks L, Link B, Lennon MC, et al. Relationship between lifetime occupation and parietal flow: implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology.* 1995;45(1):55-60.
95. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA.* 1994;271(13):1004-10.

96. Stern Y, Tang MX, Denaro J, Mayeux R. Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment. *Ann Neurol.* 1995;37(5):590-5.
97. Choi BC, Pak AW. Multidisciplinarity, interdisciplinarity and transdisciplinarity in health research, services, education and policy: 1. Definitions, objectives, and evidence of effectiveness. *Clin Invest Med.* 2006;29(6):351-64.
98. Krahn G. Interdisciplinary culture - a result not a goal. *Proceedings of the Interdisciplinary Workshop on Core Mathematics: Considering Changes in the First Two Years of Undergraduate Mathematics.* November 4-7, 1999, West Point, NY, USA. URL: <http://www.dean.usma.edu/math/activities/ilap/workshops/1999/files/krahn.pdf>